

1

2

3

胃癌治療ガイドライン 改訂第7版

4

5

パブリックコメント用原稿

6

7

8

9

10

11

12

日本胃癌学会 / 編

13

14

15

2024年11月 パブリックコメント版

16

17

改訂にあたって

胃癌治療ガイドラインはこれまで、わが国に蓄積された胃癌治療に関する膨大なデータの詳細な解析と、国内外から報告された新たなエビデンスに基づき、適切な治療法を提示してきた。臨床現場での使用を意識し、第5版より標準的な治療についての教科書形式の解説（「治療法」）と、臨床的に重要なクリニカルクエスション（CQ）に対する推奨文・解説の両方を記載し、本版でもこの構成を踏襲している。

今回の改訂では、初版の基本理念を維持しつつ、エビデンスに基づいた治療をさらに推し進めるために、「Minds 診療ガイドライン作成マニュアル 2020 ver. 3.0」を参考とした作成方法を採用した。すなわち、最新の知見も踏まえて CQ を設定し、独立したシステムティックレビュー委員が文献を評価し、これに基づいてガイドライン作成委員が合議により推奨の強さを決定した。この結果、推奨される治療の根拠が明確に示されるとともに、確かな推奨治療を示すにはさらなる研究が必要な領域も明らかとなった。

本版の主な改訂点を以下に列挙する。

- 1 外科治療、内視鏡治療、化学療法、緩和的治療に関する CQ を 41 項目に増した。
- 2 周術期化学療法について外科系および内科系委員合同で CQ を作成し推奨を示した。
- 3 胃切除後長期障害への対応に関する 3 つの CQ を作成し推奨を示した。
- 4 高齢者における外科治療、内視鏡治療、化学療法について CQ を作成し推奨を示した。
- 5 切除不能進行・再発胃癌に対する化学療法のレジメンは、「推奨されるレジメン」、「条件付きで推奨されるレジメン」として、「治療法」の章のアルゴリズムに列記した。シスプラチン併用レジメンに対し、オキサリプラチン併用レジメンがより好ましいことをアルゴリズムへ記載した。
- 6 バイオマーカー（HER2, CLDN18, CPS, MSI/MMR）に基づく治療選択について「治療法」で解説し、また CQ では最新の研究結果を踏まえた推奨を示した。これらの内容は日本胃癌学会にて策定した「切除不能進行・再発胃癌バイオマーカー検査の手引き」第 1.1 版に対応するものである。
- 7 緩和的治療におけるアナモレリンおよび出血性進行胃癌に対する緩和的放射線照射に関する CQ を作成し推奨を示した。

わが国の胃癌診療において本ガイドラインの推奨治療がどのように行われているか、その実態を知るために、「Quality Indicator による胃がん医療の均てん化・実態に関する研究」が継続して行われている。2021 年の院内がん登録とその DPC データの解析結果を巻末に収載した。

- 1 胃癌治療ガイドライン検討委員会 改訂第7版
- 2 ガイドライン作成委員会
- 3 委員長 馬場 英司 九州大学大学院医学研究院連携腫瘍学分野（内科・化学療法）
- 4 副委員長 寺島 雅典 静岡県立静岡がんセンター胃外科（外科）
- 5 委員 小野 裕之 静岡県立静岡がんセンター内視鏡科（内科・内視鏡）
- 6 木下 敬弘 国立がん研究センター東病院胃外科（外科）
- 7 小嶋 一幸 獨協医科大学上部消化管外科（外科）
- 8 佐藤 温 弘前大学大学院医学研究科腫瘍内科学講座（内科・化学療法）
- 9 佐野 武 がん研有明病院消化器外科（外科）
- 10 設楽 紘平 国立がん研究センター東病院消化管内科（内科・化学療法）
- 11 篠原 尚 兵庫医科大学上部消化管外科（外科）
- 12 島田 英昭 東邦大学大学院消化器外科学講座（外科）
- 13 瀬戸 泰之 東京大学医学部附属病院胃食道外科（外科）
- 14 仁科 智裕 国立病院機構四国がんセンター消化器内科/がんゲノム医療センター
（内科・化学療法）
- 15
- 16 馬場 秀夫 一般財団法人化学及血清療法研究所（外科）
- 17 原 浩樹 埼玉県立がんセンター消化器内科（内科・化学療法）
- 18 藤城 光弘 東京大学大学院医学系研究科消化器内科（内科・内視鏡）
- 19 藤谷 和正 大阪府立病院機構大阪急性期・総合医療センター消化器外科（外科）
- 20 朴 成和 東京大学医科学研究所附属病院腫瘍・総合内科（内科・化学療法）
- 21 室 圭 愛知県がんセンター薬物療法部（内科・化学療法）
- 22 吉川 貴己 国立がん研究センター中央病院胃外科（外科）
- 23 書記 大村 洋文 九州大学大学院医学研究院連携腫瘍学分野（内科・化学療法）
- 24
- 25 ガイドライン評価委員会
- 26 委員長 佐伯 浩司（外科）
- 27 委員 稲木 紀幸（外科） 沖 英次（外科） 小田 一郎（内科）
- 28 國崎 主税（外科） 佐藤 太郎（内科） 瀧口 修司（外科）
- 29 八尾 隆史（病理）
- 30
- 31 システマティックレビュー委員
- 32 會澤 雅樹 青木 優 五十嵐 公洋 池田 貯
- 33 石田 善敬 石津 賢一 石塚 保亘 石橋 雄次
- 34 井田 智 市川 大輔 伊藤 信仁 伊藤 友一
- 35 井ノ口 幹人 入野 誠之 浦辺 雅之 衛藤 剛
- 36 江原 一尚 大木 大輔 大平 寛典 大橋 学

| | | | | |
|----|--------|--------|--------|-------|
| 1 | 大矢 周一郎 | 岡崎 右京 | 岡本 麻美 | 小野 敏嗣 |
| 2 | 梶原 猛史 | 金治 新悟 | 川上 武志 | 川端 良平 |
| 3 | 工藤 敏啓 | 窪田 健 | 久保田 洋平 | 倉橋 康典 |
| 4 | 児玉 紘幸 | 小寺澤 康文 | 小濱 和貴 | 小森 梓 |
| 5 | 斎藤 絢介 | 坂井 大介 | 榭田 智喜 | 桜澤 信行 |
| 6 | 佐藤 渉 | 佐藤 雄哉 | 佐藤 怜央 | 佐原 八束 |
| 7 | 重橋 周 | 柴崎 晋 | 庄司 広和 | 菅生 貴仁 |
| 8 | 杉山 圭司 | 鈴木 一広 | 鈴木 翔 | 陶山 浩一 |
| 9 | 高須 千絵 | 高橋 直樹 | 高張 大亮 | 滝沢 耕平 |
| 10 | 田中 晃司 | 田中 千恵 | 田中 毅 | 陳 豫 |
| 11 | 中尾 英一郎 | 中川 正敏 | 中西 香企 | 中山 巖馬 |
| 12 | 成田 有季哉 | 西川 和宏 | 野村 幸世 | 橋本 直佳 |
| 13 | 八田 和久 | 馬場 啓介 | 羽部 匠 | 林 勉 |
| 14 | 原田 一顕 | 久森 重夫 | 平野 秀和 | 深川 剛生 |
| 15 | 藤谷 啓一 | 古川 和宏 | 古川 陽菜 | 古田 光寛 |
| 16 | 細木 久裕 | 前川 聡 | 牧野 知紀 | 牧山 明資 |
| 17 | 幕内 梨恵 | 町田 望 | 松浦 記大 | 松島 知広 |
| 18 | 松本 陽介 | 三木 友一朗 | 三澤 一成 | 水上 拓郎 |
| 19 | 三ツ井 崇司 | 三輪 快之 | 百瀬 洸太 | 森田 信司 |
| 20 | 安福 至 | 山形 幸徳 | 山口 太輔 | 山口 敏史 |
| 21 | 山下 公太郎 | 山田 貴允 | 山本 和義 | 由良 昌大 |
| 22 | 由雄 敏之 | 吉川 幸造 | 吉田 弥正 | 李 基成 |
| 23 | 若林 宗弘 | 和田 剛幸 | | |

| | | |
|----|-----------------------------------|----|
| 1 | 目次 | |
| 2 | 日常診療で推奨される治療法選択のアルゴリズム | 10 |
| 3 | CQ・推奨一覧 | 12 |
| 4 | I章 本ガイドラインについて | 22 |
| 5 | ①胃癌治療ガイドラインの目的・対象・使用方法 | 22 |
| 6 | ②作成主体 | 23 |
| 7 | ③作成の基本方針 | 23 |
| 8 | ④本ガイドラインのエビデンスレベルと推奨の強さの表記 | 24 |
| 9 | ⑤文献検索法 | 25 |
| 10 | ⑥ガイドラインの公開 | 25 |
| 11 | ⑦利益相反 | 25 |
| 12 | ⑧資金 | 26 |
| 13 | II章 治療法 | 27 |
| 14 | A 手術 (CQ1~15) | 27 |
| 15 | B 内視鏡的切除 | 39 |
| 16 | C 切除不能進行・再発例に対する化学療法 | 47 |
| 17 | D 補助化学療法 | 59 |
| 18 | E 支持・緩和医療 | 63 |
| 19 | F 胃癌手術後のクリニカルパス | 64 |
| 20 | G 胃癌術後フォローアップ | 65 |
| 21 | III章 資料 | 67 |
| 22 | 重要臨床課題1 低侵襲手術の適応 | 67 |
| 23 | CQ1-1 | 67 |
| 24 | 切除可能な(一般型)胃癌に対して、腹腔鏡手術は推奨されるか? | 67 |
| 25 | CQ1-2 | 71 |
| 26 | 切除可能な(一般型)胃癌に対して、ロボット支援手術は推奨されるか? | 71 |
| 27 | CQ1-3 | 74 |
| 28 | (一般型)進行胃癌に対する腹腔鏡下胃全摘術は推奨されるか? | 74 |
| 29 | | |

| | | |
|----|---|-----|
| 1 | CQ1-4 | 77 |
| 2 | 術前化学療法症例に対する低侵襲手術（腹腔鏡下手術/ロボット支援手術）は推奨される | |
| 3 | か？ | 77 |
| 4 | 重要臨床課題 2 機能温存手術の有用性 | 79 |
| 5 | CQ2-1 | 79 |
| 6 | 胃体部の早期胃癌に対して幽門保存胃切除術は推奨されるか？ | 79 |
| 7 | CQ2-2 | 83 |
| 8 | 胃癌に対する機能温存手術として噴門側胃切除は推奨されるか？ | 83 |
| 9 | CQ2-3 | 87 |
| 10 | 胃上部の癌に対して噴門側の極小胃を温存した幽門側胃切除は推奨されるか？ | 87 |
| 11 | 重要臨床課題 3 合併切除・拡大手術の是非 | 90 |
| 12 | CQ3-1 | 90 |
| 13 | 進行胃癌に対する大網切除は推奨されるか？ | 90 |
| 14 | CQ3-2 | 97 |
| 15 | 上部進行胃癌に対する脾摘や脾門郭清は推奨されるか？ | 97 |
| 16 | CQ3-3 | 102 |
| 17 | 十二指腸浸潤・膵頭部浸潤をきたした進行胃癌に対して膵頭十二指腸切除は推奨される | |
| 18 | か？ | 102 |
| 19 | 重要臨床課題 4 適切な進行度診断 | 106 |
| 20 | CQ4-1 | 106 |
| 21 | 胃癌の進行度診断に PET-CT 検査は推奨されるか？ | 106 |
| 22 | CQ4-2 | 109 |
| 23 | 進行胃癌の治療方針決定に審査腹腔鏡は推奨されるか？ | 109 |
| 24 | 重要臨床課題 5 cStage IV 胃癌に対する治療 | 113 |
| 25 | CQ5-1 | 113 |
| 26 | Oligo metastasis に対する外科治療は推奨されるか？ | 113 |
| 27 | CQ5-2 | 118 |
| 28 | Conversion 手術は推奨されるか？(術後化学療法も含む) | 118 |
| 29 | CQ5-3 | 122 |
| 30 | 出血/狭窄への姑息切除やバイパス手術、ステント留置術は推奨されるか？ | 122 |
| 31 | CQ5-4 | 126 |
| 32 | CY1 に対する胃切除術は推奨されるか？(術後化学療法も含む) | 126 |

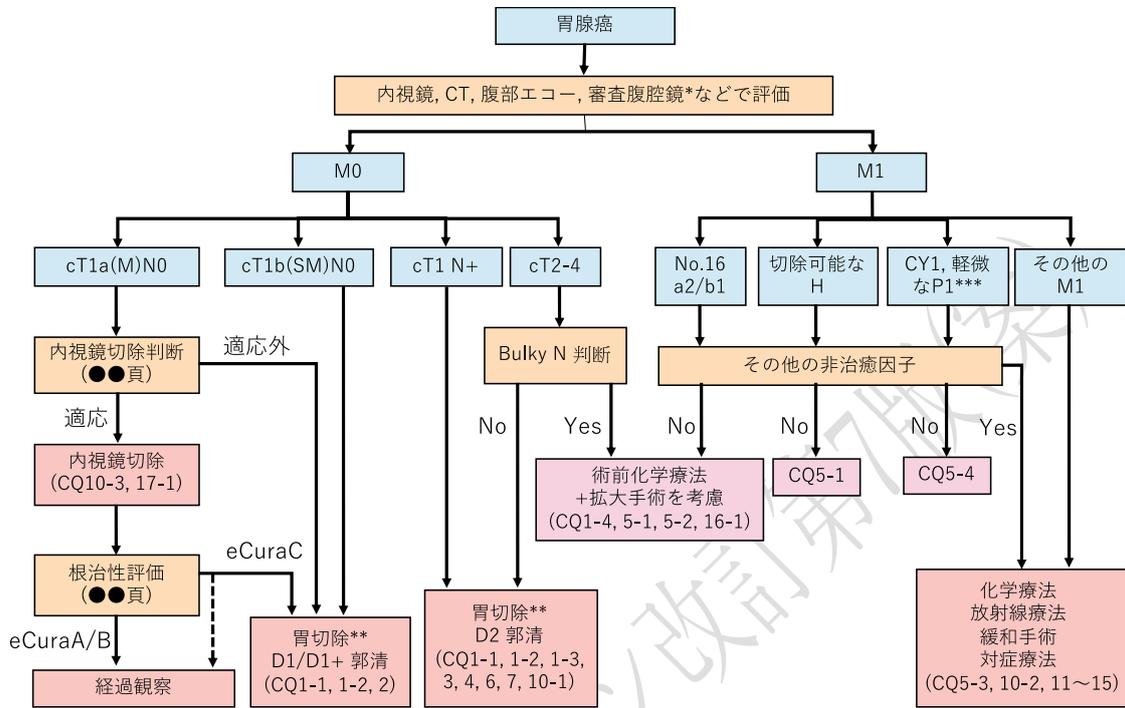
| | | |
|----|--|-----|
| 1 | 重要臨床課題 6 食道胃接合部に対する手術 | 130 |
| 2 | CQ6-1 | 130 |
| 3 | 食道胃接合部癌に対する手術において、縦隔リンパ節や大動脈周囲リンパ節の郭清は推 | |
| 4 | 奨されるか? | 130 |
| 5 | CQ6-2 | 137 |
| 6 | 食道胃接合部癌に対する手術において、噴門側胃切除は推奨されるか? | 137 |
| 7 | CQ6-3 | 143 |
| 8 | 食道胃接合部癌に対する腹腔鏡下手術/ロボット支援手術は推奨されるか? | 143 |
| 9 | 重要臨床課題 7 残胃癌に対する治療 | 147 |
| 10 | CQ7-1 | 147 |
| 11 | 残胃癌に対して脾摘を伴うリンパ節郭清は推奨されるか? | 147 |
| 12 | CQ7-2 | 151 |
| 13 | 残胃癌に対して腹腔鏡下手術/ロボット支援手術は推奨されるか? | 151 |
| 14 | CQ7-3 | 154 |
| 15 | 残胃空腸吻合部の残胃癌に対して空腸間膜リンパ節郭清は推奨されるか? | 154 |
| 16 | 重要臨床課題 8 胃切除後再手術の適応 | 157 |
| 17 | CQ8..... | 157 |
| 18 | 切除断端が永久標本で陽性と診断された場合に再手術は推奨されるか? | 157 |
| 19 | 重要臨床課題 9 胃切除後長期障害への対応 | 160 |
| 20 | CQ9-1 | 160 |
| 21 | 脾摘後の肺炎球菌ワクチンの接種は推奨されるか? | 160 |
| 22 | CQ9-2 | 163 |
| 23 | 胃全摘術後の VitB12 投与は推奨されるか?..... | 163 |
| 24 | CQ9-3 | 165 |
| 25 | 胃切除後にヘリコバクター・ピロリ除菌は推奨されるか? | 165 |
| 26 | 重要臨床課題 10 高齢者 | 168 |
| 27 | CQ10-1 | 168 |
| 28 | 手術の術式を決める際に、年齢を考慮することは推奨されるか? | 168 |
| 29 | CQ10-2 | 171 |
| 30 | 全身化学療法の適応を決める際に、年齢を考慮することは推奨されるか? | 171 |
| 31 | | |

| | | |
|----|---|-----|
| 1 | CQ10-3 | 176 |
| 2 | 内視鏡切除術の適応を決める際に、年齢を考慮することは推奨されるか？ | 176 |
| 3 | CQ10-4 | 178 |
| 4 | 高齢者・サルコペニア患者に対する周術期の栄養/運動療法は推奨されるか？ | 178 |
| 5 | 重要臨床課題 11 全身化学療法の適応 | 181 |
| 6 | CQ11-1 | 181 |
| 7 | 高度腹膜転移による経口摂取不能または大量腹水を伴う症例に対して化学療法は推奨さ | |
| 8 | れるか？ | 181 |
| 9 | CQ11-2 | 186 |
| 10 | 切除不能進行・再発胃癌に対してゲノム検査に基づいた個別化医療は推奨されるか？ | |
| 11 | | 186 |
| 12 | 重要臨床課題 12 切除不能・進行再発胃癌に対する一次化学療法 | 190 |
| 13 | CQ12-1 | 190 |
| 14 | HER2 陰性の切除不能進行・再発胃癌の一次治療において免疫チェックポイント阻害剤 | |
| 15 | は推奨されるか？ | 190 |
| 16 | 重要臨床課題 13 切除不能・進行再発胃癌におけるバイオマーカー | 199 |
| 17 | CQ13-1 | 199 |
| 18 | バイオマーカーに基いて一次治療を選択することは推奨されるか？ | 199 |
| 19 | CQ13-2 | 206 |
| 20 | 二次治療以降において、治療前再生検によるバイオマーカーに基づいた治療選択は推奨 | |
| 21 | されるか？ | 206 |
| 22 | 重要臨床課題 14 切除不能進行・進行再発胃癌の増悪後の薬剤の継続使用・再投与 ... | 209 |
| 23 | CQ14-1 | 209 |
| 24 | 切除不能進行・再発胃癌に対する薬物療法の増悪後に、前治療で使用していた薬剤の継続 | |
| 25 | 使用 (Beyond PD) または再投与 (Re-challenge) は推奨されるか？ | 209 |
| 26 | 重要臨床課題 15 緩和的治療 | 212 |
| 27 | CQ15-1 | 212 |
| 28 | 悪液質の状態の症例に対してアナモレリンは推奨されるか？ | 212 |
| 29 | CQ15-2 | 217 |
| 30 | 出血性進行胃癌の緩和的治療として放射線照射は推奨されるか？ | 217 |
| 31 | | |

| | | |
|----|---|-----|
| 1 | 重要臨床課題 16 周術期化学療法 | 223 |
| 2 | CQ16-1 | 223 |
| 3 | 根治切除可能な進行胃癌・食道胃接合部癌に対して術前化学療法は推奨されるか？ .. | 223 |
| 4 | CQ16-2 | 229 |
| 5 | R0 手術が施行された Stage IV 胃癌に対して術後補助化学療法は推奨されるか？ | 229 |
| 6 | 重要臨床課題 17 抗血栓薬服用者 | 233 |
| 7 | CQ17-1 | 233 |
| 8 | 抗血栓薬服用者に対して内視鏡的切除術を行う場合, 抗血栓薬の継続は, 抗血栓薬の一時 | |
| 9 | 的休薬に比べ推奨できるか？ | 233 |
| 10 | | |
| 11 | | |

胃癌治療ガイドライン改訂第7版(案)

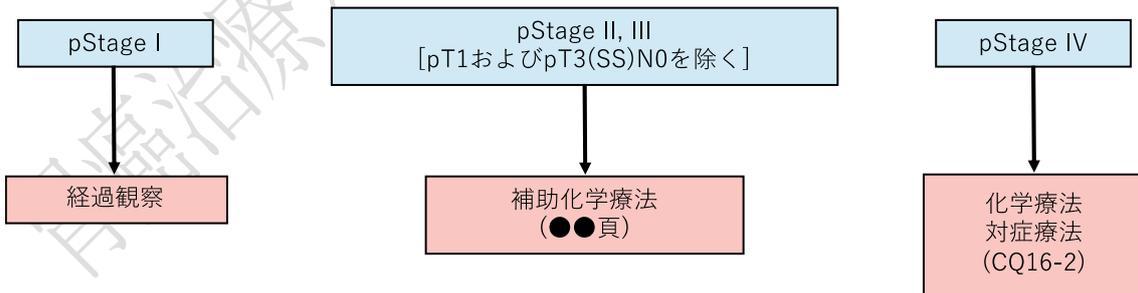
1 日常診療で推奨される治療法選択のアルゴリズム



2
3
4
5
6
7

*審査腹腔鏡の適応については CQ4-2 を参照
 **腹腔鏡下手術の適応については CQ1-1, 1-3 を参照
 高齢者に対する手術については CQ10-1 を参照
 ***胃周囲や大網の表面などに少数個存在する結節で、
 胃切除の際に容易に切除可能なもの

【手術後】



8
9
10
11
12

図 1 日常診療で推奨される治療法選択のアルゴリズム

ただし、T/N/M および Stage の定義は、胃癌取扱い規約第 15 版¹⁾ (TNM 分類第 8 版²⁾) による。

- 1 ●胃癌取扱い規約第 15 版の T, N, M, Stage の抜粋
 2 N1：領域リンパ節 (No. 1～12, 14v) の転移個数が 1～2 個, N2：3～6 個, N3a：
 3 7～15 個, N3b：16 個以上
 4 M1：領域リンパ節以外の転移がある (CY1 も含む)
 5 Stage：表 1 参照

6
 7 表 1 進行度分類 (Stage)

8 臨床分類 (cTNM, cStage：画像診断, 審査腹腔鏡または開腹所見による総合診断)

| | M0 | | M1 |
|----------------------|------|-------|-------|
| | N0 | N (+) | Any N |
| T1 (M, SM) / T2 (MP) | I | II A | IVB |
| T3 (SS) / T4a (SE) | II B | III | |
| T4b (SI) | IVA | | |

9
 10 病理分類 (pTNM, pStage：胃切除後の病理所見による診断)

| | M0 | | | | | M1 |
|--------------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| | N0 | N1 | N2 | N3a | N3b | Any N |
| T1a (M) / T1b (SM) | I A | I B | II A | II B | III B | IV |
| T2 (MP) | I B | II A | II B | III A | III B | |
| T3 (SS) | II A | II B | III A | III B | III C | |
| T4a (SE) | II B | III A | III A | III B | III C | |
| T4b (SI) | III A | III B | III B | III C | III C | |

11
 12
 13 参考文献

- 14 1) 日本胃癌学会編：胃癌取扱い規約第 15 版. 2017. 金原出版, 東京.
 15 2) TNM Classification of Malignant Tumours Eighth Edition. Ed : Brierley JD, Gospodarowicz
 16 MK, Wittekind C. 2017, Wiley Blackwell.

17

1 CQ・推奨一覧

| 重要臨床課題 1 低侵襲手術の適応 | | | |
|-------------------|-----------------------------------|--|---------------------------------------|
| No. | クリニカル・クエスチョン | 推奨文 | エビデンスの強さ |
| 1-1 | 切除可能な(一般型)胃癌に対して、腹腔鏡手術は推奨されるか？ | <p>標準治療の選択肢の一つとして腹腔鏡下幽門側胃切除術は行うことを強く推奨する。(合意率 100% (10/10))</p> <p>cStage I 胃癌に対する胃全摘、噴門側胃切除術は行うことを強く推奨する。(合意率 78% (7/9))</p> <p>いずれの術式も、内視鏡外科学会技術認定取得医ないしは同等の技量を有する術者が行う、あるいは同等の技量を有する指導者のもとで行うことを推奨する。</p> | <p>幽門側胃切除術：A</p> <p>胃全摘、噴門側胃切除術：C</p> |
| 1-2 | 切除可能な(一般型)胃癌に対して、ロボット支援手術は推奨されるか？ | <p>切除可能な(一般型)胃癌に対して、ロボット支援手術を行うことを弱く推奨する。(合意率 100% (10/10))。</p> <p>ただし、ロボット支援手術を行うにあたっては、日本内視鏡外科学会の指針や保険診療の要件のもとに行うことが必要である。</p> | C |
| 1-3 | (一般型)進行胃癌に対する腹腔鏡下胃全摘術は推奨されるか？ | <p>標準治療の選択肢の一つとして進行胃癌に対する腹腔鏡下胃全摘術は行うことを弱く推奨する。(合意率 90% (9/10))</p> <p>ただし、日本内視鏡外科学会技術認定取得医ないしは同等の技量を有する術者が行う、あるいは同等の技量を有する指導者のもとで行うことを推奨する。</p> | C |

| | | | |
|-----|--|---|---|
| 1-4 | 術前化学療法症例に対する低侵襲手術（腹腔鏡下手術/ロボット支援手術）は推奨されるか？ | 術前化学療法症例に対して、低侵襲手術を行うことを弱く推奨する。（合意率 100%（10/10）） ただし、日本内視鏡外科学会技術認定取得医ないしは同等の技量を有する術者が行う、あるいは同等の技量を有する指導者のもとで行うことを推奨する。 | C |
|-----|--|---|---|

重要臨床課題 2 機能温存手術の有用性

| No. | クリニカル・クエスチョン | 推奨文 | エビデンスの強さ |
|-----|-------------------------------------|---|----------|
| 2-1 | 胃体部の早期胃癌に対して幽門保存胃切除術は推奨されるか？ | 胃体部の早期胃癌に対する機能温存術式として、幽門保存胃切除術を行うことを弱く推奨する。（合意率 100%（10/10）） | C |
| 2-2 | 胃癌に対する機能温存手術として噴門側胃切除は推奨されるか？ | 胃上部の癌に対する機能温存術式として噴門側胃切除術を行うことを弱く推奨する。（合意率 90%（9/10）） | C |
| 2-3 | 胃上部の癌に対して噴門側の極小胃を温存した幽門側胃切除は推奨されるか？ | 適切な切除断端が確保できれば、胃上部の早期癌に対して噴門側の極小胃を温存した幽門側胃切除術を行うことを弱く推奨する。（合意率 100%（10/10）） | C |

重要臨床課題 3 合併切除、拡大手術の是非

| No. | クリニカル・クエスチョン | 推奨文 | エビデンスの強さ |
|-----|---------------------------|---|----------------------|
| 3-1 | 進行胃癌に対する大網切除は推奨されるか？ | cT3-T4 胃癌に対して大網切除を行うことを弱く推奨する。（合意率 80%（8/10）） | C |
| 3-2 | 上部進行胃癌に対する脾摘や脾門郭清は推奨されるか？ | 胃上部大彎に浸潤しない進行胃癌に対しては脾摘や脾門郭清を行わないことを強く推奨する。（合意率 100%（9/9）） | 大彎浸潤なし：A 大彎浸潤あり：C |

| | | | |
|-----------------------------|---|---|----------|
| | | 胃上部大彎に浸潤する進行胃癌に対しては脾摘や脾門郭清を行うことを弱く推奨する。(合意率 90% (9/10)) | |
| 3-3 | 十二指腸浸潤・膵頭部浸潤をきたした進行胃癌に対して膵頭十二指腸切除は推奨されるか? | 十二指腸浸潤・膵頭部浸潤をきたした進行胃癌に対して条件付きで膵頭十二指腸切除を行うことを弱く推奨する。(合意率 100% (10/10)) | C |
| 重要臨床課題 4 適切な進行度診断 | | | |
| No. | クリニカル・クエスチョン | 推奨文 | エビデンスの強さ |
| 4-1 | 胃癌の進行度診断に PET-CT 検査は推奨されるか? | 胃癌の進行度診断に PET-CT 検査は行わないことを弱く推奨する。(合意率 70% (7/10)) | C |
| 4-2 | 進行胃癌の治療方針決定に審査腹腔鏡は推奨されるか? | 腹膜播種の可能性が比較的高い進行胃癌症例に対して、治療方針決定のために審査腹腔鏡を施行することを弱く推奨する。(合意率 90% (9/10)) | B |
| 重要臨床課題 5 cStage IV 胃癌に対する治療 | | | |
| No. | クリニカル・クエスチョン | 推奨文 | エビデンスの強さ |
| 5-1 | Oligo metastasis に対する外科治療は推奨されるか? | No.16a2/b1 に限局した少数の大動脈周囲リンパ節転移は、他に非治癒切除因子がない場合、術前化学療法後の外科的切除を弱く推奨する。(合意率 94.7% (18/19)) 単発の肝転移は、他に非治癒切除因子がない場合、外科的切除を弱く推奨する。(合意率 100% (19/19)) | C |

| | | | |
|-----|------------------------------------|--|---|
| 5-2 | Conversion 手術は推奨されるか? (術後化学療法も含む) | Stage IV胃癌症例に対して conversion 手術を行うことは、現時点ではエビデンスに乏しく推奨を提示できない。(合意率 78.9% (15/19)) また、conversion 手術で R0 切除が達成された Stage IV 胃癌に対しては、術後補助化学療法に関する推奨は提示できない。(合意率 78.9% (15/19)) | C |
| 5-3 | 出血/狭窄への姑息切除やバイパス手術、ステント留置術は推奨されるか? | 出血/狭窄への姑息切除やバイパス手術、ステント留置術を行うことを弱く推奨する。(合意率 100% (19/19)) | D |
| 5-4 | CY1 に対する胃切除術は推奨されるか? (術後化学療法も含む) | 胃切除時に CY1 が判明した場合は、手術を先行し、術後化学療法を行うことを弱く推奨する。(合意率 94.7% (18/19)) また、初回治療開始前に審査腹腔鏡で CY1 が判明した場合は、化学療法後に CY0 になった時点で胃切除を行うことを弱く推奨する。(合意率 100% (19/19)) | C |

重要臨床課題 6 食道胃接合部癌に対する手術

| No. | クリニカル・クエスチョン | 推奨文 | エビデンスの強さ |
|-----|---|---|---|
| 6-1 | 食道胃接合部癌に対する手術において、縦隔リンパ節や大動脈周囲リンパ節の郭清は推奨されるか? | cT2 以深の食道胃接合部癌に対する手術において、 ①食道浸潤長が 2cm 超であれば 下縦隔リンパ節郭清を行うことを弱く推奨する。(合意率 90% (9/10)) ②食道浸潤長が 4cm 超であれば 上中下縦隔リンパ節郭清を行うことを弱く推奨する。(合意率 | ①食道浸潤長が 2cm 超の場合の下縦隔リンパ節郭清：C ②食道浸潤長が 4cm 超の場合の上中下縦隔リンパ節郭清：C ③食道胃接合部癌に対する食道切除を伴う手術においての腹部大動脈周囲リンパ節 (No.16a2)郭清：C |

| | | | |
|--------------------|------------------------------------|--|---------------------------------|
| | | 80% (8/10), エビデンスの強さ C) 一方で, ③食道胃接合部癌に対する食道切除を伴う手術においては, 全体の手術侵襲を考慮して腹部大動脈周囲リンパ節(No.16a2)郭清を行わないことを弱く推奨する。(合意率 100% (10/10), エビデンスの強さ C) | |
| 6-2 | 食道胃接合部癌に対する手術において, 噴門側胃切除は推奨されるか? | 食道胃接合部癌に対する手術において, 噴門側胃切除を行うことを弱く推奨する。(合意率 100% (10/10)) | C |
| 6-3 | 食道胃接合部癌に対する腹腔鏡下手術/ロボット支援手術は推奨されるか? | 食道胃接合部癌に対する手術療法として, 腹腔鏡下手術またはロボット支援手術を行うことを弱く推奨する。(合意率 70% (7/10)) | D |
| 重要臨床課題 7 残胃癌に対する治療 | | | |
| No. | 臨床的・クエスチョン | 推奨文 | エビデンスの強さ |
| 7-1 | 残胃癌に対して脾摘を伴うリンパ節郭清は推奨されるか? | 残胃癌で大彎に浸潤する病変に対しては, 脾摘を伴う脾門リンパ節郭清を行うことを弱く推奨する。(合意率 100% (10/10)) 大彎に浸潤しない病変に対しては, 行わないことを弱く推奨する。(合意率 80% (8/10)) | 大彎に浸潤する病変 : C 大彎に浸潤しない病変 : C |
| 7-2 | 残胃癌に対して腹腔鏡下手術/ロボット支援手術は推奨されるか? | 残胃癌に対する腹腔鏡下手術/ロボット支援手術について, 現時点では明確な推奨ができない。(合意率 70% (7/10)) | D |

| | | | |
|-----------------------|-----------------------------------|---|----------|
| 7-3 | 残胃空腸吻合部の残胃癌に対して空腸間膜リンパ節郭清は推奨されるか？ | 残胃空腸吻合部の残胃癌に対して、空腸間膜リンパ節郭清を行うことを弱く推奨する。(合意率 100% (10/10)) | C |
| 重要臨床課題 8 胃切除後再手術の適応 | | | |
| No. | クリニカル・クエスチョン | 推奨文 | エビデンスの強さ |
| 8 | 切除断端が永久標本で陽性と診断された場合に再手術は推奨されるか？ | 胃癌に対する胃切除術後に永久標本で切除断端が陽性と診断された場合の再手術に関しては推奨度を示すことはできない。(合意率 100% (10/10)) | D |
| 重要臨床課題 9 胃切除後長期障害への対応 | | | |
| No. | クリニカル・クエスチョン | 推奨文 | エビデンスの強さ |
| 9-1 | 脾摘後の肺炎球菌ワクチンの接種は推奨されるか？ | 胃癌手術に伴う脾摘後の肺炎球菌ワクチン接種を弱く推奨する。(合意率 90% (9/10)) | D |
| 9-2 | 胃全摘術後の VitB12 投与は推奨されるか？ | 胃全摘術後の VitB12 投与を弱く推奨する。(合意率 90% (9/10)) | C |
| 9-3 | 胃切除後にヘリコバクター・ピロリ除菌は推奨されるか？ | 生存期間の延長、再発率の低下、異時性胃癌発生の減少、重篤な有害事象の増加、有害事象の増加(軽度なものも含む)、コストの増加を考慮した場合、胃切除後にヘリコバクター・ピロリ除菌療法を実施することについての推奨を提示できない。(合意率 100% (11/11)) | C |
| 重要臨床課題 10 高齢者 | | | |

| No. | クリニカル・クエスチョン | 推奨文 | エビデンスの強さ |
|---------------------|-------------------------------------|--|----------|
| 10-1 | 手術の術式を決める際に、年齢を考慮することは推奨されるか？ | 手術の術式を決める際に、年齢を考慮することを弱く推奨する。 (合意率 100% (19/19)) | D |
| 10-2 | 全身化学療法の適応を決める際に、年齢を考慮することは推奨されるか？ | 高齢の切除不能進行・再発胃癌症例では、患者の全身状態や意欲を慎重に評価したうえで、状態良好 (fit) で患者自身の意欲 (意思決定能力を有し治療意欲) があれば、化学療法を計画するとき年齢を考慮することを弱く推奨する。(合意率 100% (19/19)) それ以外の場合 (vulnerable/unfit) は状況が多彩であるため、明確な推奨ができない。 | B |
| 10-3 | 内視鏡切除術の適応を決める際に、年齢を考慮することは推奨されるか？ | 高齢者早期胃癌患者に対して年齢を考慮した ESD と考慮しない ESD を直接比較した報告はなく、また経過観察と ESD を比較した報告もない。内視鏡切除術の適応を決める際に、年齢を考慮することの有用性について推奨を決定することはできない。(合意率 73.7% (14/19)) | D |
| 10-4 | 高齢者・サルコペニア患者に対する周術期の栄養/運動療法は推奨されるか？ | 高齢者・サルコペニア患者に対する周術期の栄養/運動療法については明確な推奨ができない。(合意率 94.7% (18/19)) | D |
| 重要臨床課題 11 全身化学療法の適応 | | | |
| No. | クリニカル・クエスチョン | 推奨文 | エビデンスの強さ |

| | | | |
|------|---|--|---|
| 11-1 | 高度腹膜転移による経口摂取不能または大量腹水を伴う症例に対して化学療法は推奨されるか？ | 高度腹膜転移による経口摂取不能または大量腹水を伴う症例では、全身状態を慎重に評価したうえで化学療法を行うことを弱く推奨する。(合意率 100% (7/7)) | C |
| 11-2 | 切除不能進行・再発胃癌に対してゲノム検査に基づいた個別化医療は推奨されるか？ | 切除不能進行・再発胃癌に対して、後方ラインで適切ながん遺伝子パネル検査を行うこと、そして、得られた遺伝子異常に基づいた治療を行うことを弱く推奨する。(合意率 100% (7/7)) | C |

重要臨床課題 12 切除不能・進行再発胃癌に対する一次化学療法

| No. | クリニカル・クエスチョン | 推奨文 | エビデンスの強さ |
|-----|---|---|----------|
| 12 | HER2 陰性の切除不能進行・再発胃癌の一次治療において免疫チェックポイント阻害剤は推奨されるか？ | HER2 陰性の切除不能な進行・再発胃癌/胃食道接合部癌において、一次治療として、化学療法* +免疫チェックポイント阻害剤（ニボルマブまたはペムブロリズマブ）併用療法を行うことを強く推奨する。バイオマーカー（PD-L1 (CPS)、MSI・MMR・CLDN18）や患者の全身状態を考慮する。*アルゴリズム参照。 (合意率 100% (7/7)) | A |

重要臨床課題 13 切除不能・進行再発胃癌におけるバイオマーカー

| No. | クリニカル・クエスチョン | 推奨文 | エビデンスの強さ |
|------|---------------------------------|--|----------|
| 13-1 | バイオマーカーに基づいて一次治療を選択することは推奨されるか？ | 切除不能進行・再発胃癌患者に対し、バイオマーカーに基づいて一次治療を選択することを強く推奨する。(合意率 100% (7/7)) | A |

| | | | |
|------|--|---|---|
| 13-2 | 二次治療以降において、治療前再生検によるバイオマーカーに基づいた治療選択は推奨されるか？ | 二次治療以降の切除不能進行胃・食道胃接合部腺がん患者において、再生検によるバイオマーカー（HER2）検査に基づいた治療選択については明確な推奨ができない。（合意率 85.7%（6/7）） | D |
|------|--|---|---|

重要臨床課題 14 切除不能進行・進行再発胃癌の増悪後の薬剤の継続使用・再投与

| No. | クリニカル・クエスチョン | 推奨文 | エビデンスの強さ |
|-----|---|--|----------|
| 14 | 切除不能進行・再発胃癌に対する薬物療法の増悪後に、前治療で使用していた薬剤の継続使用（Beyond PD）または再投与（Re-challenge）は推奨されるか？ | 切除不能進行・再発胃癌の化学療法において、フッ化ピリミジン系薬剤、トラスツズマブ、ラムシルマブの Beyond PD または Re-challenge は行わないことを強く推奨する。（合意率 100%（7/7）） | A |

重要臨床課題 15 緩和的治療

| No. | クリニカル・クエスチョン | 推奨文 | エビデンスの強さ |
|------|-------------------------------|---|----------|
| 15-1 | 悪液質の状態の症例に対してアナモレリンは推奨されるか？ | 不応性に至っていない悪液質の状態の進行胃癌症例に対して、食欲増進と体重増加を期待してアナモレリンを適正に処方することを弱く推奨する。（合意率 100%（7/7）） | D |
| 15-2 | 出血性進行胃癌の緩和的治療として放射線照射は推奨されるか？ | 治癒切除不能の出血性進行胃癌症例に対して、全身状態と予後を考慮して、止血目的に放射線照射を実施することを弱く推奨する。（合意率 100%（7/7）） | C |

重要臨床課題 16 周術期化学療法

| No. | クリニカル・クエスチョン | 推奨文 | エビデンスの強さ |
|-----|--------------|-----|----------|
|-----|--------------|-----|----------|

| | | | |
|-------------------|---|---|----------|
| 16-1 | 根治切除可能な進行胃癌・食道胃接合部癌に対して術前化学療法は推奨されるか？ | 根治切除可能な進行胃癌・食道胃接合部癌に対する術前補助化学療法については明確な推奨ができない。(合意率 89.5% (17/19)) | C |
| 16-2 | R0手術が施行された Stage IV 胃癌に対して術後補助化学療法は推奨されるか？ | R0手術が施行された Stage IV 胃癌に対して術後補助化学療法を行うことを弱く推奨する。(合意率 94.7% (18/19)) | C |
| 重要臨床課題 17 抗血栓薬服用者 | | | |
| No. | クリニカル・クエスチョン | 推奨文 | エビデンスの強さ |
| 17 | 抗血栓薬服用者に対して内視鏡的切除術を行う場合、抗血栓薬の継続は、抗血栓薬の一時的休薬に比べ推奨できるか？ | 抗血栓薬服用者に対して内視鏡的切除術を行う場合、抗血栓薬の一時的休薬に比べて、抗血栓薬の継続することの有用性について推奨を決定することはできない。(合意率 78.9% (15/19)) | C |

1

2

1 I章 本ガイドラインについて

2 ①胃癌治療ガイドラインの目的・対象・使用方法

3 ●背景

4 胃癌はわが国で最も罹患率の高い悪性腫瘍の一つであり、2019年の統計では男性で前立
5 腺癌、大腸癌に次いで3番目に多く、女性では乳癌、大腸癌、肺癌に次いで多い。胃癌
6 は世界的に減少傾向にあるが、日本では男性、女性ともにやや減少傾向である。

7 今日わが国で発見される胃癌のほぼ半数が早期癌であり、内視鏡的切除などさまざまな
8 低侵襲治療法の開発が進む一方、進行癌に対する薬物療法の選択肢も増えてきた。しかし
9 全国の医療機関で、これら多様化する治療法の適用には格差がある。

10 ●目的

- 11 1) 胃癌の治療法についての適正な適応を示す
- 12 2) 胃癌治療における施設間差を少なくし、患者の予後の改善を図る
- 13 3) 治療の安全性と治療成績の向上を図る
- 14 4) 無駄な治療を廃して人的・経済的負担を軽減する
- 15 5) 医療者と患者の相互理解に役立てる

16 ●対象とする利用者

17 本ガイドラインが対象とする主な利用者は、胃癌治療に携わる医療機関の医師、看護
18 師、薬剤師などの医療者である。胃癌患者とその家族にも参考となる情報を提供する。

19 ●対象とする患者

20 本ガイドラインはわが国の胃癌患者を対象とする。

21 ●使用方法

22 本ガイドラインは治療の適応についての目安を提供するものであり、臨床の現場におい
23 て活用できる。ただし、ガイドラインに記載した適応と異なる治療法を施行することを規
24 制するものではない。本ガイドラインは、わが国の胃癌臨床研究が本ガイドラインの推奨
25 する治療を標準治療群に設定して計画・展開されることを期待している。

26 本ガイドラインは患者に対するインフォームド・コンセントを得る場合に有用と考え
27 る。治療法の説明と同意にあたり、医師は患者とともに本ガイドラインを参照し、各治療
28 法の位置づけと内容を平明に説明して患者の理解を得るよう努めることが望ましい。ガイ
29 ドラインで推奨する治療法と異なる治療を行おうとする場合は、なぜその治療法を選択す
30 るのかを患者に説明し、十分な理解を確認する必要がある。

31 本ガイドラインの記載内容の責任は日本胃癌学会に帰するが、個々の治療の結果につい
32 ての責任は治療の担当者に帰するものであり、本学会およびガイドライン委員会は責任を
33 負わない。

34

②作成主体

本ガイドラインの作成は日本胃癌学会理事会が決定し、同理事長が任命したガイドライン作成委員会が作成する。文献のシステマティックレビューは、別に任命されたシステマティックレビュー委員が行う。最終的にまとめられたガイドライン案を、独立したガイドライン評価委員会が評価し、患者団体からも含めたパブリックコメントを募集して広く意見を求めた後に、日本胃癌学会理事会が承認して発行する。作成にあたっては、学会総会におけるコンセンサスミーティングでの討議や、評価委員会が実施するアンケート調査結果、QI 評価結果を検討する。

③作成の基本方針

●記載する内容

本ガイドラインは、胃癌に対する手術、内視鏡的切除、薬物療法のそれぞれに関して、治療法の定義、および推奨される治療法と適応を示す。推奨される治療法の選択のために、臨床診断に沿ったアルゴリズムを作成する。また、日常臨床の参考として、胃癌手術のクリニカルパスと術後フォローアップのモデルを呈示する。

●作成の経過

胃癌治療ガイドラインは、2001年の初版以来、第2版（2004年）、第3版（2010年）、第4版（2014年）において、いわゆる教科書形式を採用しており、十分なエビデンスまたはコンセンサスを有する治療法を本文に記述してきた。第5版（2018年）ではこの本文を補足するものとして、临床上重要なクリニカル・クエスチョン（CQ）を取り上げ、推奨文とその解説を加えた。第6版（2021年）および第7版はこの形式を継承し、本文およびCQにより構成されている。さらに最新の知見を踏まえて、CQ項目の修正や追加を行い、システマティックレビューに基づいた推奨文と解説を記述した。CQ項目の決定に先立って外科、内視鏡、化学療法それぞれのグループにおいて重要臨床課題を設定し、これに基づいてCQを作成し、スコープにまとめた。スコープ、システマティックレビュー作業結果、CQ設定シート、文献検索式は日本胃癌学会ホームページに記載する。

●他学会との調整

胃癌治療に関しては、本学会の他にも日本消化器内視鏡学会および日本内視鏡外科学会が、また食道胃接合部癌については日本食道学会が独自のガイドラインを策定しているが、両学会のガイドライン委員の主要メンバーが本ガイドライン作成委員会に所属して情報交換しており、学会間で異なる推奨内容とならないよう調整している。

●速報に関して

本ガイドライン作成委員会は定期的に召集され、ガイドラインの記載に値すると考えられる新しいエビデンスが発表された場合や、ガイドラインの実臨床での利用に問題が生じたと思われる場合にこれを討議する。必要な場合は冊子体のガイドライン改訂に先んじて、作成・評価・承認の通常の手順を経て、学会ホームページ上で速報として公開する。

1 ●改訂について

2 胃癌治療ガイドラインの改訂は理事会が決定し、上記（I章 2. 作成主体）に沿って行
3 われる。改訂は概ね3年毎を目途に行う。

4
5 ④本ガイドラインのエビデンスレベルと推奨の強さの表記

6 ●本文について

7 日常臨床として推奨する治療法については、本文においてアルゴリズムとともに簡潔に
8 解説した。この記述はエビデンスに基づくことを原則としている。ただし、手術および内
9 視鏡的治療に関する記述の多くは、胃癌研究会（1962～1998年）時代からのわが国独自
10 の膨大なデータ蓄積により形成されたコンセンサスに基づいており、治療法ごとのエビデ
11 ンスレベルや推奨の強弱は原則として記していない。

12 一方、薬物療法に関してはわが国独自のランダム化比較試験や、わが国が参加したグロ
13 ーバル試験によるレベルの高いエビデンスが生まれてきた。本文では、これらのエビデ
14 スレベルをガイドライン作成委員により厳密に吟味したうえで、「推奨されるレジメン」
15 と「条件付きで推奨されるレジメン」に分けて記載した。

16

17 表1 推奨決定のためのアウトカム全般のエビデンスの強さ（確実性）

| | | |
|---|-------|---------------------------------|
| A | 強 | 効果の推定値が推奨を支持する適切さに強く確信がある。 |
| B | 中 | 効果の推定値が推奨を支持する適切さに中程度の確信がある。 |
| C | 弱 | 効果の推定値が推奨を支持する適切さに対する確信は限定的である。 |
| D | とても弱い | 効果の推定値が推奨を支持する適切さにほとんど確信できない。 |

18 （Minds 診療ガイドライン作成マニュアル編集委員会編集、Minds 診療ガイドライン作成マニュアル
19 2020 ver.3.0. 公益財団法人日本医療機能評価機構 EBM 医療情報部、2020. P284：表 6-1）

20

21 表2 推奨の強さの表現

| 推奨の強さ | 推奨の表現 |
|-------|------------------|
| 強い | 「実施する」ことを強く推奨する |
| 弱い | 「実施する」ことを弱く推奨する |
| 弱い | 「実施しない」ことを弱く推奨する |
| 強い | 「実施しない」ことを強く推奨する |

22 （Minds 診療ガイドライン作成マニュアル編集委員会編集、Minds 診療ガイドライン作成マニュアル
23 2020 ver.3.0. 公益財団法人日本医療機能評価機構 EBM 医療情報部、2020. P291：GRADE グリッドに
24 による合意形成フォーム（投票用紙）より）

25

1 Minds 診療ガイドライン作成マニュアル 2020 ver.3.0 に基づき、ガイドライン作成委員
2 によりスコープで取り上げるべき臨床的・クエスチョンを決定し、これに関連する論
3 文を収集し、その総体を評価してエビデンスの強さ（確実性）（表 1）を決定した。

4 ●CQ の推奨の強さ

5 エビデンス評価等を用いて推奨文案を作成し、ガイドライン作成委員による会議によ
6 り推奨の内容とその強さについて、GRADE グリッドによる方法に準じて合意形成を行っ
7 た。

8 推奨の強さを決定するためのエビデンスの確実性は表 1 のように判定した。

9 また推奨の強さは次のように分類して記述した（表 2）

10 推奨を決める際は、それぞれの臨床的・クエスチョンに関連する分野のガイドライ
11 ン作成委員により投票を行った。1 回の投票にて 70%以上の合意が得られれば決定し
12 た。70%以上の合意が得られなかった場合、さらにガイドライン作成委員による検討を行
13 い、再度投票を行った。それでも 70%以上の合意が得られない場合、「実施すること」を
14 強く、あるいは弱く推奨する割合が 50%以上で、「実施しないこと」を推奨する割合が
15 20%以下の場合、「実施することを弱く推奨する」と決定し、「実施しないこと」を強
16 く、あるいは弱く推奨する割合が 50%以上で、「実施すること」を推奨する割合が 20%
17 以下の場合、「実施しないことを弱く推奨する」と決定した。これらにも当たらない場
18 合は「明確な推奨ができない」とした。また委員会の検討により推奨度の決定が困難な
19 CQ と考えられた場合には、「明確な推奨ができない」の選択肢も含めて投票を行い、上
20 の手順に沿って決定した。

21 ⑤文献検索法

22 重要臨床課題ごとに共通のキーワードを基に検索式を作成した。MEDLINE および
23 Cochrane Library を検索データベースとし、今版から新規に策定した CQ では 2000 年 1
24 月から 2024 年 1 月まで、前版から継続策定した CQ では 2019 年 9 月から 2024 年 1 月ま
25 での英語および日本語の文献を検索した。

26 系統的な文献検索は国際医学情報センターが行い、文献を抽出した。これに用手検索で
27 抽出した文献を追加して、各文献全文を入手し内容を批判的に吟味した。

28 ⑥ガイドラインの公開

29 本ガイドラインが胃癌治療の現場で広く利用されるよう小冊子として出版し、また学会
30 のホームページなどでも公開する。さらに学術集会や市民講座などでの広報を行う。

31 ⑦利益相反

32 ガイドライン作成委員の自己申告により利益相反の状況を確認し、日本医学会策定の診
33 療ガイドライン策定参加資格基準ガイダンスに基づき診療ガイドラインの策定に参加する

1 資格を有することを確認した。システマティックレビュー委員についても利益相反の状況
2 の自己申告に基づき、同様に診療ガイドラインの策定に参加することに問題ないことを確
3 認した。CQ の投票に際しては経済的利益相反に加えて学術的利益相反についても確認
4 し、利益相反のある委員は予め投票に参加しなかった。各委員の利益相反状況は日本胃癌
5 学会ホームページにて開示する。

6

7 ⑧資金

8 本ガイドラインは全て日本胃癌学会が提供する資金により作成され、経済的独立性が保
9 たれている。

10

11

胃癌治療ガイドライン改訂第7版(案)

1 II章 治療法

2 A 手術 (CQ1~15)

3 ①手術の種類と定義

4 ①治癒手術における定型手術と非定型手術

5 1) 定型手術

6 主として治癒を目的とし標準的に施行されてきた胃切除術法を定型手術という。胃の
7 2/3 以上切除（噴門側胃切除術を除く）と D2 リンパ節郭清を行う（リンパ節郭清の定義
8 はII A-3 (p. ●) を参照)。

9 2) 非定型手術

10 進行度に応じて切除範囲やリンパ節郭清範囲を変えて行う非定型手術には、縮小手術と
11 拡大手術がある。

12 (1) 縮小手術：切除範囲やリンパ節郭清程度が定型手術に満たないもの (D1, D1+な
13 ど)。

14 (2) 拡大手術：① 他臓器合併切除を加える拡大合併切除手術，② D2 を超えるリンパ節
15 郭清を行う拡大郭清手術。

16 ②非治癒手術

17 治癒が望めない症例に対して行う手術で，その目的から緩和手術と減量手術に分けられ
18 る。

19 1) 緩和手術（姑息手術：palliative surgery）

20 治癒切除不能症例における出血や狭窄などの切迫症状を改善するために行う手術で，
21 Stage IV症例に対する日常診療としての選択肢の一つである。腫瘍による狭窄や持続する
22 出血に対し，安全に胃切除が行える場合は姑息的胃切除が行われるが，切除が困難または
23 危険な場合には胃空腸吻合術などのバイパス手術が行われる。幽門狭窄を有する症例に対
24 する外科的介入は QOL を維持し，経口摂取の改善につながる¹⁾，QOL が維持され
25 た症例では良好な予後が得られることが報告されている²⁾。

26 2) 減量手術（reduction surgery）

27 切除不能の肝転移や腹膜転移などの非治癒因子を有し，かつ，出血，狭窄，疼痛など腫
28 瘍による症状のない症例に対して行う胃切除術をいう。腫瘍量を減らし，症状の出現や死
29 亡までの時間を延長するのが目的であるが，日韓合同のランダム化比較試験（REGATTA
30 試験）³⁾ では減量手術の延命効果は認められず，全身化学療法が施行可能な症例では，こ
31 れを行わないことが強く推奨される。

32

33 ②胃の切除範囲

1 ①胃手術の種類

2 胃癌に対して行われる手術は、切除範囲の多い順に以下のようなものがある。

3 ① 胃全摘術 (Total gastrectomy : TG)

4 噴門 (胃食道接合部) および幽門 (幽門輪) を含んだ胃の全切除。

5 ② 胃亜全摘術 (Subtotal gastrectomy: sTG)

6 噴門側の極小胃を温存した幽門側胃切除

7 ③ 幽門側胃切除術 (Distal gastrectomy : DG)

8 幽門を含んだ胃切除で、胃亜全摘術には該当しないもの。噴門は温存。定型手術で
9 は胃の 2/3 以上切除。

10 ④ 幽門保存胃切除術 (Pylorus-preserving gastrectomy : PPG)

11 胃上部 1/3 と幽門および幽門前庭部の一部を残した胃切除。

12 ⑤ 噴門側胃切除術 (Proximal gastrectomy : PG)

13 噴門 (食道胃接合部) を含んだ胃切除。幽門は温存。

14 ⑥ 胃分節切除術 (Segmental gastrectomy : SG)

15 噴門、幽門を残した胃の全周性切除で、幽門保存胃切除に該当しないもの。

16 ⑦ 胃局所切除術 (Local resection : LR)

17 胃の非全周性切除。

18 ⑧ 非切除手術 (吻合術, 胃瘻・腸瘻造設術)

19

20 なお手術後の残胃に発生した癌に対する手術には以下のものがある。

21 ⑨ 残胃全摘術 (Completion gastrectomy)

22 初回手術の術式にかかわらず、噴門または幽門を含む残胃の全切除。

23 ⑩ 残胃亜全摘術 (Subtotal resection of remnant stomach)

24 噴門を温存する遠位側残胃切除。

25

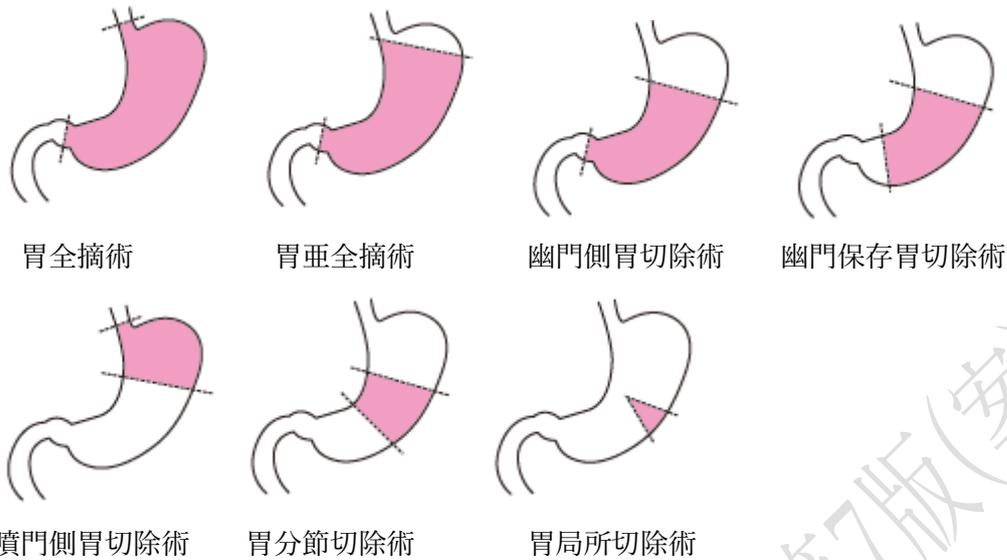


図 胃手術の種類

⑥胃切除範囲の決定

1) 切離断端距離の確保

治癒を目指す手術では、腫瘍の辺縁から十分な断端距離が取れるよう切除範囲を決定する。

T2 以深の場合、限局型の腫瘍では 3cm 以上、浸潤型では 5cm 以上の近位側断端距離を術中判定において確保するよう努める。断端距離がこれより短く断端陽性が疑われる場合は、腫瘍に近い切離断端部の全層を迅速病理診断に提出し、断端陰性を確認することが望ましい。食道浸潤胃癌では 5cm 以上の断端の確保は必ずしも必要ではないが、断端の迅速病理診断を行うことが望ましい。

T1 腫瘍では、肉眼的に 2cm 以上の切離断端距離を確保するよう努める。辺縁が不明瞭な腫瘍で切離断端が近くなることが予想される場合は、術前内視鏡生検により腫瘍辺縁を確認してマーキングを行い、術中の切除範囲の決定に供することが望ましい。

2) 切除術式の選択

cN (+) または T2 以深の腫瘍に対する定型手術においては、通常、幽門側胃切除術か胃全摘術かの選択となる。幽門側胃切除術は、前項の近位側切離断端距離を確保できる腫瘍が適応となり、胃全摘術はこの確保が難しい腫瘍が適応となる。近位側切離断端が確保できる病変でも、隣浸潤のために脾臓合併切除が行われる場合は、必然的に胃全摘術となる。また大彎病変では、脾摘を伴う胃全摘術も考慮する。

食道胃接合部領域の腺癌では噴門側胃切除も行われる (CQ6-3)。

cN0 の T1 腫瘍に対しては、腫瘍の位置に応じて以下の切除範囲の縮小を考慮してもよい。

1 ① 幽門保存胃切除術 (PPG) : 胃中部の腫瘍で、遠位側縁が幽門から 4cm 以上離れてい
2 るもの (CQ2-1)。分節胃切除との区別に関しては、幽門下動静脈の支配領域を温存
3 するものを PPG、それより口側の血管を温存するものを分節胃切除とする。

4 ② 噴門側胃切除術 (PG) : 胃上部の腫瘍で、1/2 以上の胃を温存できるもの (CQ2-
5 2)。

6 ③ 胃亜全摘術 (sTG) : 胃上部の腫瘍で、極小であっても残胃を温存できるもの (CQ2-
7 3)

8 胃局所切除術および胃分節切除術は、いまだ研究的な手術法とみなすべきである。
9

10 ③ リンパ節郭清

11 リンパ節郭清範囲 D1/D1+/D2 を以下のように術式ごとに定義し、その適応を II A-3-
12 b (p. 20) とする。なお、食道胃接合部癌については II A-4 (p. 21) を参照。

13 ① リンパ節郭清範囲の定義

14 系統的リンパ節郭清範囲を、胃切除術式別に以下のように規定する。部分的に規定の範
15 囲を超えて郭清した場合や一部のみ規定に満たない場合は、D1 (+No. 8a), D2 (-No.
16 12a) などのように付記するが、データベース登録時はすべてを満たす D レベルに分類す
17 る。

18 1) 胃全摘術 (図 2)

19 D0 : D1 に満たない郭清

20 D1 : No.1~7

21 D1+ : D1+No.8a, 9, 11p

22 D2 : D1+No.8a, 9, 11p, 11d, 12a

23 食道に浸潤する胃癌では D2 には No. 19, 20, 110*を追加する。

24 2) 幽門側胃切除術 (図 3)

25 D0 : D1 に満たない郭清

26 D1 : No.1, 3, 4sb, 4d, 5, 6, 7

27 D1+ : D1+No.8a, 9

28 D2 : D1+No.8a, 9, 11p, 12a

29 3) 幽門保存胃切除術 (図 4)

30 D0 : D1 に満たない郭清

31 D1 : No.1, 3, 4sb, 4d, 6**, 7

32 D1+ : D1+No.8a, 9

33 4) 噴門側胃切除術 (図 5)

34

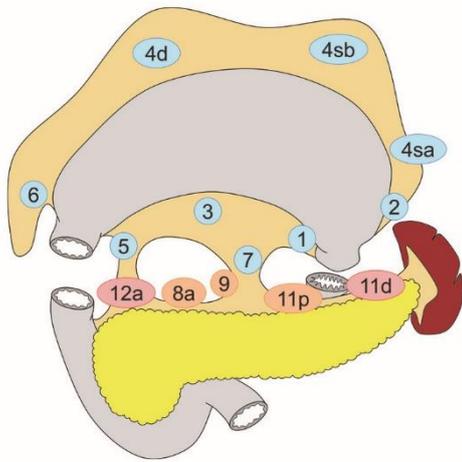


図2 胃全摘術の郭清

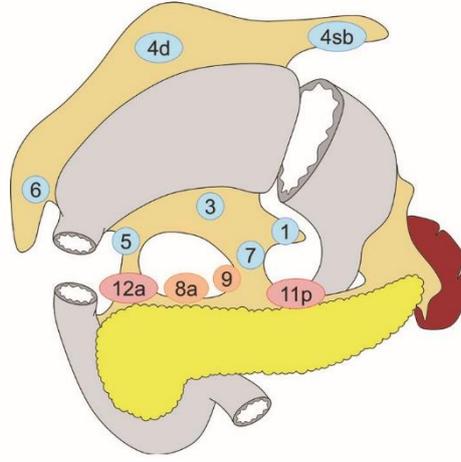


図3 幽門側胃切除術の郭清

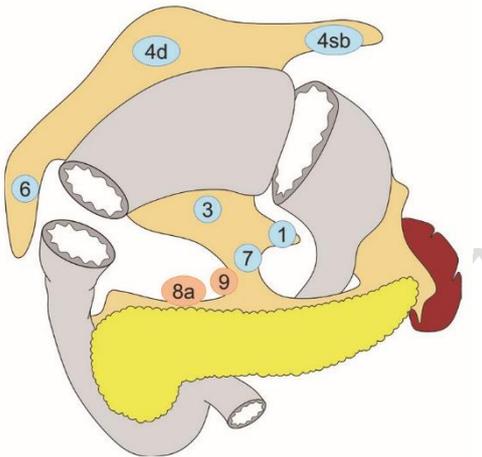


図4 幽門保存胃切除術の郭清

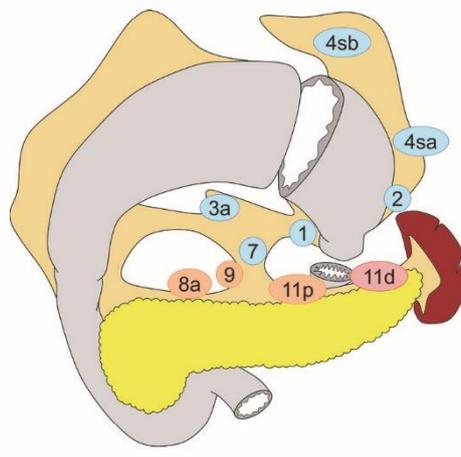


図5 噴門側胃切除術の郭清

D0 : D1 に満たない郭清

D1 : No. 1, 2, 3a, 4sa, 4sb, 7

D1+ : D1+No. 8a, 9, 11p

D2 : D1+No. 8a, 9, 11p, 11d

ただし食道に浸潤する胃癌では D2 には No. 19, 20, 110*を追加する。

*食道浸潤癌における胸部下部傍食道リンパ節 (No. 110) は、切離断端陰性が十分に確保される範囲の食道に付着するリンパ節を郭清対象とする。

**幽門保存胃切除では No. 6i の郭清が不完全になる場合もあるが、その場合でも Dレベルは変更しない。

1 ⑥リンパ節郭清の適応

2 原則として、cN (+) または T2 以深の腫瘍に対しては D2 郭清を、cT1N0 腫瘍に対
3 しては D1 または D1+郭清を行う。術前・術中の腫瘍深達度診断には限界があり、また
4 リンパ節転移がないことを肉眼で確認することはほぼ不可能である。疑わしい場合は原則
5 D2 郭清を行う。

6 1) D1 郭清

7 EMR・ESD の対象とならない cT1a, および 1.5 cm 以下の大きさの分化型 cT1b
8 で、cN0 のもの。

9 2) D1+ (「D1 プラス」) 郭清

10 上記以外の T1 腫瘍で cN0 のもの。

11 3) D2 郭清

12 治癒切除可能な cT2 以深の腫瘍, および cN (+) の cT1 腫瘍には D2 郭清を行
13 う。胃上部の進行癌に対する胃全摘術で病変が大彎にかからない場合, 脾は温存する⁴⁾
14 (CQ3-2)。

15 4) D2+ (「D2 プラス」) 郭清

16 D2 を超える拡大リンパ節郭清は非定型手術に分類される。明確なエビデンスはない
17 が、安全に施行可能な状況では次のような術式が行われることがある。

18 a. 大彎に浸潤する上部胃癌に対する脾摘を伴う (または伴わない) No. 10 (脾門リンパ節)
19 郭清 (D2+No. 10) (CQ3-2)。

20 b. 下部胃癌で No. 6 に転移を有する場合の No. 14v (上腸間膜静脈リンパ節) 郭清 (D2
21 +No. 14v)。

22 c. 十二指腸浸潤を有する場合の No. 12 b (肝十二指腸間膜内 (胆管に沿う))、12p (肝十
23 十二指腸間膜内 (門脈に沿う))、13 (臍頭後部リンパ節) 郭清 (D2+No. 13)^{5,6)}。なお、
24 No. 12b、12p、13 リンパ節転移は胃癌においては領域外の転移 (M1) であるが、十二
25 指腸浸潤癌では十二指腸の領域リンパ節も領域リンパ節とみなすため (TNM 分類およ
26 び胃癌取扱い規約第 15 版)、No. 12b、12p、13 転移は M1 とせず、領域転移リンパ
27 節としてカウントする。

28 d. 高度リンパ節転移を有する胃癌で術前化学療法を行った後に治癒を目指して行われる
29 No. 16 (腹部大動脈周囲リンパ節) 郭清 (D2+No. 16) (CQ●)。

30

31

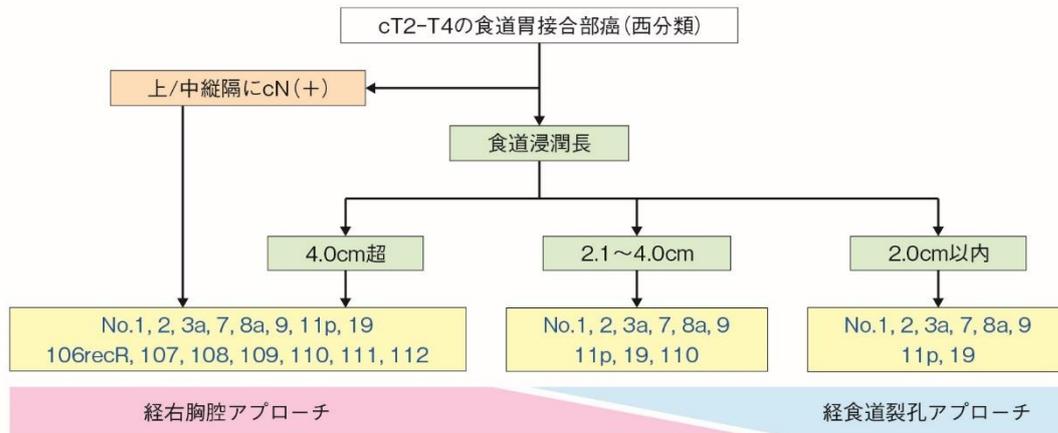


図 6 食道胃接合部癌に対する手術アプローチとリンパ節郭清のアルゴリズム

④食道胃接合部癌

本ガイドラインでは、腫瘍の部位にかかわらず胃切除術式別にリンパ節郭清範囲を定義しているが、食道胃接合部癌（食道胃接合部の上下 2 cm 以内に中心をもつ腺癌・扁平上皮癌）に限っては、切除術式選択とリンパ節郭清範囲に関するコンセンサスがない。日本胃癌学会と日本食道学会では、cT2-T4 の食道胃接合部癌を対象として前向き研究を行い、リンパ節転移頻度について検討した⁷⁾。その結果、食道浸潤長により縦隔リンパ節の転移頻度が異なり、2 cm 以下（特に 1 cm 以下）では縦隔リンパ節の転移頻度は低率であること、2.1~4.0 cm では下縦隔（No. 110）の転移頻度は高率であるが上・中縦隔は低率であること、4 cm を超えると上・中縦隔にも転移頻度の高率なリンパ節が認められることが明らかとなった。その結果に基づき、10%以上の転移確率のある領域リンパ節を郭清するアルゴリズムとアプローチを図 6 に示す。生存の成績が得られていないため、確定された訳ではないが、現時点では cT2 以深の食道接合部癌に対しては本アルゴリズムに従うのが合理的と思われる。

①食道・胃の切除範囲

噴門側胃切除術（+下部食道切除）、胃全摘術（+下部食道切除）、食道切除・胃上部切除のいずれかが選択される（CQ6-2）。

②リンパ節郭清範囲（CQ6-1）

このアルゴリズムに従った郭清が生存の向上に寄与するかどうかは本試験の生存追跡結果を待つ必要があるが、現時点では cT2 以深の食道胃接合部癌に対してはこれに従うのが合理的と思われる。これ以上、あるいはこれ以下の郭清を否定するものではない。ただし、食道浸潤長が 2 cm 以内の場合でも切離断端陰性が十分に確保される範囲の食道に付着する No. 110 の郭清は通常行われる。D レベルは食道浸潤を有する胃癌手術に準じる

1 が、食道浸潤長が 4 cm を超える場合には、D レベルは食道癌取扱い規約における食道胃
2 接合部癌の分類に準じる。

4 ⑤ その他

5 ① 迷走神経温存手術

6 迷走神経肝枝（前幹）、腹腔枝（後幹）を温存することにより術後胆石症発生の減少、
7 下痢の頻度の軽減、術後体重減少の早期回復など、QOL の改善に貢献するという報告が
8 ある（CQ4）。

9 ② 大網切除

10 T3（SS）以深の腫瘍に対する定型手術では通常大網も切除される。T1/T2 腫瘍では、
11 胃大網動脈から 3 cm 以上離して切除すれば、それより結腸側の大網は温存してもよい
12 （CQ3-1）。現在 T3（SS）以深の腫瘍に対する大網切除に対する大網温存の非劣性を検証
13 する試験（JCOG1711）が進行中である。

14 ③ 網嚢切除

15 胃後壁漿膜に腫瘍が露出した症例では、網嚢内の微小な播種病変を切除する目的で網嚢
16 切除が行われることがあるが、大規模なランダム化試験（JCOG1001）の結果、その意義
17 は否定された⁸⁾。

18 ④ 他臓器合併切除（合切）

19 原発巣あるいは転移巣が胃の周辺臓器に直接浸潤し、これらの他臓器を合併切除するこ
20 とにより治癒が望める場合に行う。十二指腸浸潤・膵頭部浸潤例に対しても、全身状態が
21 良好かつリンパ節転移が比較的軽度な症例において、R0 切除が可能な場合は膵頭十二指腸
22 切除を行う事が弱く推奨されている（CQ3-3）。

23 ⑤ 下部食道へのアプローチ法

24 従来の考え方では、食道浸潤長が 3 cm 以下の胃癌では、開腹・経裂孔アプローチ法が
25 標準であり、3 cm を超える場合には開胸アプローチを考慮するとされていた（JCOG
26 9502）⁹⁾。最近報告された日本胃癌学会・日本食道学会の共同試験の結果からは、食道浸
27 潤長 4cm 以下であれば上・中縦隔の郭清を省略できる可能性が示唆された。よって安全
28 な切除、再建が技術的に可能であれば食道浸潤長 4cm 以下の症例に対しては胸腔アプロ
29 ーチ以外に開腹・経裂孔アプローチも推奨され得る。

30 ⑥ 腹腔鏡下胃切除術

31 cStage I に対する幽門側胃切除に関しては、日本、韓国で行われた大規模ランダム化比
32 較試験（JCOG0912, KLASS-01）において、いずれも開腹胃切除に対する腹腔鏡下胃切除
33 の生存における非劣性が検証された^{10,11)}。したがって、cStage I 胃癌に対しては標準治療
34 の選択肢の一つとして腹腔鏡下幽門側胃切除術を行うことを強く推奨する。胃全摘、噴門
35 側胃切除術に関しては、腹腔鏡下手術の安全性を検証する単アーム試験（JCOG1401）が

1 行われ、安全性が確認された¹²⁾。生存に関する成績も報告されたため¹³⁾、本ガイドライン
2 では行うことを強く推奨する (CQ1-1)。

3 一方、進行胃癌に対しては、幽門側胃切除に関しては日本、韓国、中国で安全性と長期
4 成績を検討する大規模ランダム化試験が実施され (JLSSG0901, KCLASS-02, CLASS-01)、
5 安全性に関しては腹腔鏡下手術による合併症の増加は認められなかった¹⁴⁻¹⁶⁾。さらに生存
6 に関する成績も報告されており¹⁷⁻¹⁹⁾、開腹に対する非劣性が証明されている。本ガイドラ
7 インでは cStage II 以上の胃癌に対しても腹腔鏡下幽門側胃切除を行う事を強く推奨する
8 (CQ1-1)。胃全摘術に関しては、いくつかの後方視的な研究において、開腹手術と比べ
9 て生存、術後合併症に関して有意な差を認めないことから、本ガイドラインでは行うこと
10 を弱く推奨する (CQ1-3)。現在進行中のランダム化比較試験 (KCLASS-06) の結果が待た
11 れる。

12 いずれの術式も内視鏡外科学会技術認定取得医ないしは同等の技量を有する術者が行
13 う、あるいは同等の技量を有する指導者のもとで行うことが条件とされている。

14 15 ⑧ロボット支援手術

16 胃癌に対するロボット支援手術は 2018 年度に診療報酬にも収載されており、より繊細な手
17 術が実施可能な方法として多くの施設で実施されている。本邦からは腹腔鏡下胃切除術と
18 比べて術後合併症を低減できるという報告がなされているが、いずれも単アームの試験や
19 後ろ向きの比較試験であり、明確な結果は示されていない^{20,21)}^{17,18)}。現在、JCOG におい
20 て、cT1-4aN0-3 胃癌におけるロボット支援胃切除術の腹腔鏡下胃切除術に対する安全性
21 における優越性を検証するランダム化比較試験 (JCOG1907) が進行中である²²⁾。現時点で
22 は、切除可能な(一般型)胃癌に対して、ロボット支援手術を行うことを弱く推奨する。ただ
23 し、実施に際しては、日本内視鏡外科学会の指針や保険診療の要件のもとに行うことが必要
24 である。(CQ1-2)。

25 26 ⑥再建法

27 以下のような再建法が用いられる。それぞれに長短がある。これらにパウチを作成する
28 試みもなされているが、その有用性についてはいまだ研究段階である。

29 ①胃全摘術後の再建法

- 30 ・ Roux-en-Y 法
- 31 ・ 空腸間置法
- 32 ・ double tract 法

33 ②幽門側胃切除術後の再建法

- 34 ・ Billroth I 法
- 35 ・ Billroth II 法

- 1 • Roux-en-Y 法
- 2 • 空腸間置法
- 3 ③幽門保存胃切除術後の再建法
- 4 • 胃胃吻合法
- 5 ④噴門側胃切除術後の再建法
- 6 • 食道残胃吻合法
- 7 • 空腸間置法
- 8 • double tract 法

9
10 文献

- 11 1) Fujitani K, Ando M, Sakamaki K, et al : Multicentre observational study of quality of life
12 after surgical palliation of malignant gastric outlet obstruction for gastric cancer. BJS
13 Open 2017 ; 1 : 165-74.
- 14 2) Terashima M, Fujitani K, Ando M, et al : Survival analysis of a prospective multicenter
15 observational study on surgical palliation among patients receiving treatment for
16 malignant gastric outlet obstruction caused by incurable advanced gastric cancer. Gastric
17 Cancer 2021 ; 24 : 224-31.
- 18 3) Fujitani K, Yang HK, Mizusawa J, et al : Gastrectomy plus chemotherapy versus
19 chemotherapy alone for advanced gastric cancer with a single non-curable factor
20 (REGATTA) : a phase 3, randomised controlled trial. Lancet Oncol 2016 ; 17 : 309-
21 18.
- 22 4) Sano T, Sasako M, Mizusawa J, et al : Randomized Controlled Trial to Evaluate
23 Splenectomy in Total Gastrectomy for Proximal Gastric Carcinoma. Ann Surg 2017 ;
24 265 : 277-83.
- 25 5) Tokunaga M, Ohyama S, Hiki N, et al : Therapeutic value of lymph node dissection in
26 advanced gastric cancer with macroscopic duodenum invasion : is the posterior pancreatic
27 head lymph node dissection beneficial? Ann Surg Oncol 2009 ; 16 : 1241-6.
- 28 6) Xu ZY, Hu C, Chen S, et al : Evaluation of D2-plus radical resection for gastric cancer
29 with pyloric invasion. BMC Surgery 2019; 19: 172-179.
- 30 7) Kurokawa Y, Takeuchi H, Doki Y, et al : Mapping of Lymph Node Metastasis From
31 Esophagogastric Junction Tumors : A Prospective Nationwide Multicenter Study. Ann
32 Surg 2021 ; 274 : 120-7.
- 33 8) Kurokawa Y, Doki Y, Mizusawa J, et al : Bursectomy versus omentectomy alone for
34 resectable gastric cancer (JCOG1001) : a phase 3, open-label, randomised controlled
35 trial. Lancet Gastroenterol Hepatol 2018 ; 3 : 460-8.

- 1 9) Sasako M, Sano T, Yamamoto S, et al : Left thoracoabdominal approach versus abdominal-
2 transhiatal approach for gastric cancer of the cardia or subcardia : a randomised
3 controlled trial. *Lancet Oncol* 2006 ; 7 : 644–51.
- 4 10) Kim HH, Han SU, Kim MC, et al : Effect of Laparoscopic Distal Gastrectomy vs Open
5 Distal Gastrectomy on Long-term Survival among Patients with Stage I Gastric Cancer :
6 the KLASS-01 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol* 2019 ; 5 : 506-13.
- 7 11) Katai H, Mizusawa J, Katayama H, et al : Survival outcomes after laparoscopy-assisted
8 distal gastrectomy versus open distal gastrectomy with nodal dissection for clinical stage
9 I A or I B gastric cancer (JCOG0912) : a multicentre, non-inferiority, phase 3
10 randomised controlled trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2020 ; 5 : 142–51.
- 11 12) Katai H, Mizusawa J, Katayama H, et al : Single-arm confirmatory trial of laparoscopy-
12 assisted total or proximal gastrectomy with nodal dissection for clinical stage I gastric
13 cancer : Japan Clinical Oncology Group study JCOG1401. *Gastric Cancer* 2019 ; 22 :
14 999–1008.
- 15 13) Kunisaki C, Katai H, Sakuramoto S, et al: A nonrandomized controlled trial: long-term
16 outcomes of LATG/LAPG for cStage I gastric cancer: Japan Clinical Oncology Group
17 Study JCOG1401. *Gastric Cancer* 2024; 27: 164-175
- 18 14) Inaki N, Etoh T, Ohyama T, et al : A Multi-institutional, Prospective, Phase II Feasibility
19 Study of Laparoscopy-Assisted Distal Gastrectomy with D2 Lymph Node Dissection for
20 Locally Advanced Gastric Cancer (JLSSG0901) . *World J Surg* 2015 ; 39 : 2734–41.
- 21 15) Lee HJ, Hyung WJ, Yang HK, et al : Short-term Outcomes of a Multicenter Randomized
22 Controlled Trial Comparing Laparoscopic Distal Gastrectomy With D2
23 Lymphadenectomy to Open Distal Gastrectomy for Locally Advanced Gastric Cancer
24 (KLASS-02-RCT) . *Ann Surg* 2019 ; 270 : 983–91.
- 25 16) Hu Y, Huang C, Sun Y, et al : Morbidity and mortality of laparoscopic versus open D2
26 distal gastrectomy for advanced gastric cancer : a randomized controlled trial. *J Clin*
27 *Oncol* 2016 ; 34 : 1350–7.
- 28 17) Yu J, Huang C, Sun Y, et al : Effect of Laparoscopic vs Open Distal Gastrectomy on 3-
29 Year Disease-Free Survival in Patients With Locally Advanced Gastric Cancer : the
30 CLASS-01 Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2019 ; 321 : 1983–92.
- 31 18) Hyung WJ, Yang HK, Park YK, et al : Long-Term Outcomes of Laparoscopic Distal
32 Gastrectomy for Locally Advanced Gastric Cancer : The KLASS-02-RCT Randomized
33 Clinical Trial. *J Clin Oncol* 2020 ; 38 : 3304–13.
- 34 19) Etoh T, Ohyama T, Sakuramoto S, et al: Five-Year Survival Outcomes of Laparoscopy -
35 Assisted vs Open Distal Gastrectomy for Advanced Gastric Cancer: The JLSSG0901
36 Randomized Clinical Trial. *JAMA Surg* 2023; 158: 445-454.

- 1 20) Uyama I, Suda K, Nakauchi M, et al : Clinical advantages of robotic gastrectomy for clinical
2 stage I /II gastric cancer : a multi-institutional prospective single-arm study. Gastric
3 Cancer 2019 ; 22 : 377-85.
- 4 21) Hikage M, Tokunaga M, Makuuchi R, et al : Comparison of Surgical Outcomes Between
5 Robotic and Laparoscopic Distal Gastrectomy for cT1 Gastric Cancer. World J Surg
6 2018 ; 42 : 1803-10.
- 7 22) Makuuchi R, Terashima M, Terada M, et al: Randomized controlled phase III trial to
8 investigate superiority of robot-assisted gastrectomy over laparoscopic gastrectomy for
9 clinical stage T1-4aN0-3 gastric cancer patients (JCOG1907, MONA LISA study): a
10 study protocol. BMC Cancer 2023; 23:987-993.
- 11
- 12

胃癌治療ガイドライン改訂第7版(案)

1 B 内視鏡的切除

2 ①内視鏡的切除の種類

3 ①a EMR (Endoscopic Mucosal Resection)

4 胃の粘膜病変を挙上して鋼線のスネアをかけ、高周波により焼灼切除する方法である
5 23,24)。

6 ①b ESD (Endoscopic Submucosal Dissection)

7 高周波デバイスを用いて病巣周囲の粘膜を切開し、さらに粘膜下層を剥離して切除する
8 方法である 25-27)。

10 ②内視鏡的切除における標本の取扱い

11 ②a 標本の取扱い

12 切除標本の取扱いは、胃癌取扱い規約第 15 版に準ずる。

13 ②b 分化型癌と未分化型癌

14 生検および内視鏡的切除後の組織像について、分化型癌と未分化型癌を区別する。胃癌
15 取扱い規約第 15 版の組織型分類のうち、悪性上皮性腫瘍・一般型の pap, tub1, tub2 を
16 分化型癌とし、por1, por2, sig を未分化型癌とする。なお、SM 浸潤部で muc を有する
17 例については、分化型癌・未分化型癌どちらの由来であるかにかかわらず、現時点では未
18 分化型に準じて取り扱う。

19 ②c 組織学的優位性および UL の評価

20 分化型癌と未分化型癌が混在する場合は、優勢な組織像に従って分類する。また複数の
21 組織型が混在する場合は、量的に優勢な組織型から順に記載する (tub1 > pap > por な
22 ど)。UL は組織学的な UL の存在をもって UL1 と判定するが、UL の判定はしばしば病
23 理的にも困難なことがあり、術前の生検瘢痕が潰瘍瘢痕とされることがある。したがっ
24 て、内視鏡や X 線等の画像診断所見、さらに術前生検の有無を臨床的に考慮して、治療
25 方針は担当医が最終判断することが望ましい。一般的に、生検瘢痕は粘膜筋板直下の小範
26 囲に限局した線維化としてとらえることができる 28)。しかし生検瘢痕と潰瘍瘢痕の区別が
27 できないときは UL1 と判定する。

29 ③内視鏡的切除の適応 (CQ10-3、CQ17-1)

30 本ガイドラインでは、リンパ節転移の危険性が 1%未満と推定される病変を、外科的胃
31 切除と同等の成績が得られると考え、「絶対適応病変」として定義した。また、リンパ節
32 転移の危険性は 1%未満と推定されるものの、長期予後に関するエビデンスに乏しい病変
33 を「適応拡大病変」とした。さらに、胃切除が標準治療となる病変の中にも、内視鏡的切

1 除により治癒する可能性があるものが多くあり，併存疾患や臓器機能から外科手術を選択
2 し難い状況があることに鑑み，こうした病変を「相対適応病変」とした。

3 ④適応の原則

4 リンパ節転移の可能性が極めて低く^{29,30)}，腫瘍が一括切除できる大きさと部位にあるこ
5 と。

6 ⑤適応

7 1) 絶対適応病変

8 ①EMR/ESD 適応病変³¹⁻³³⁾

9 ・2 cm 以下の肉眼的粘膜内癌 (cT1a)，分化型癌，UL0，と判断される病変。

10 ②ESD 適応病変

11 ・2 cm を超える肉眼的粘膜内癌 (cT1a)，分化型癌，UL0，と判断される病変。

12 ・3 cm 以下の肉眼的粘膜内癌 (cT1a)，分化型癌，UL1，と判断される病変。

13 ・2 cm 以下の肉眼的粘膜内癌 (cT1a)，未分化型癌，UL0，と判断される病変。

14 2) 適応拡大病変³⁰⁾

15 ・絶対適応病変に対する初回治療として ESD/EMR を施行し，組織学的に分化型癌，か
16 つ根治度が後述の内視鏡的根治度 (endoscopic curability : eCura) C-1 であることが確認
17 されたが，その後に肉眼的粘膜内癌 (cT1a) で局所再発した病変。

18 3) 相対適応病変

19 上記 1)，2) 以外の病変の標準治療は外科的胃切除である。しかし，年齢や併存症など
20 何らかの理由で外科的胃切除を選択し難い早期胃癌の場合には，推定されるリンパ節転移
21 率などを考慮しつつ，内視鏡的切除が選択される場合があり得る。その場合は相対適応と
22 して，標準治療は外科的胃切除であること，リンパ節転移の危険性などの説明を十分に行
23 い，患者の理解と同意が得られた場合のみ施行する。

25 ④内視鏡的切除の根治性

26 ●根治性の評価

27 EMR および ESD の根治性は，局所の切除度とリンパ節転移の可能性という 2 つの要
28 素によって決定される。

29 1) 内視鏡的根治度 A (eCuraA)

30 腫瘍が一括切除され，

31 UL0 の場合，①腫瘍径を問わず，分化型癌優位で，pT1a，HM0，VM0，Ly0，V0，②
32 2cm 以下の未分化型癌優位で，pT1a，HM0，VM0，Ly0，V0。

33 UL1 の場合，③3cm 以下の分化型癌優位で，pT1a，HM0，VM0，Ly0，V0，であるこ
34 と。

- 1 前向きコホート試験の長期成績が報告され³⁵⁾、次の場合も内視鏡的根治度 A
2 (eCuraA) とする。④3cm 以下の分化型癌優位で、深達度が pT1b (SM1) (粘膜筋板か
3 ら 500 μ m 未満)、であり、かつ HM0, VM0, Ly0, V0 であること。
4 これらが満たされた場合を内視鏡的根治度 A (eCuraA) とする。ただし、①で、未分化
5 型成分が長径で 2cm を超えるもの、④で SM 浸潤部に未分化型成分があるもの、は内視鏡
6 的根治度 C-2 とする³⁶⁾。
- 7 2) 内視鏡的根治度 B (eCuraB)
- 8 **③⑥適応 2)** に示した病変に対して ESD を行った結果、上記の内視鏡的根治度 A
9 (eCuraA) の基準を満たした場合、内視鏡的根治度 B(eCuraB)とする。
- 10
- 11 3) 内視鏡的根治度 C (eCuraC)
- 12 上記の内視鏡根治度 A, B に当てはまらない場合を内視鏡的根治度 C (eCuraC) とす
13 る。
- 14 ① 内視鏡的根治度 C-1 (eCuraC-1)
- 15 分化型癌の一括切除で側方断端陽性または分割切除のみが内視鏡根治度 A, B の基準か
16 ら外れる場合。
- 17 ② 内視鏡的根治度 C-2 (eCuraC-2)
- 18 上記、内視鏡的根治度 A, B, C-1 のいずれにも当てはまらない場合。
- 19
- 20 **⑤EMR/ESD 後の治療方針**
- 21 切除後の病理診断により根治性の判定を行い、その後の方針を決定する。
- 22 ①内視鏡的根治度 A (eCuraA) の場合
- 23 年に 1 回程度の内視鏡検査による経過観察が望ましい³⁷⁾。
- 24 ②内視鏡的根治度 B (eCuraB) の場合
- 25 経過観察では、年に 1~2 回の内視鏡検査に加えて、腹部超音波検査、CT 検査などで
26 転移の有無を調べるのが望ましい³⁸⁾。
- 27 a, b いずれの場合もヘリコバクター・ピロリ感染の有無を検査し、陽性者では除菌を
28 行うことが推奨されている³⁹⁻⁴¹⁾。除菌後も異時性胃癌のリスクは長期にわたり継続するた
29 め、定期的な経過観察が必要である。
- 30 ③内視鏡的根治度 C (eCuraC) の場合
- 31 ① 内視鏡的根治度 C-1 (eCuraC-1)
- 32 転移の危険性は低く、この場合には、施設の方針により、患者への十分な説明と同意を
33 得た後、再 ESD, 追加外科切除, 切除時の焼灼効果 (burn effect) に期待した慎重な経過
34 観察, 焼灼法 (レーザー, アルゴンプラズマ凝固など) などを選択する⁴²⁾。ただし、①分

1 化型, pT1a (M), UL1, 3cm 以下, および ②分化型, pT1b (SM1), 3cm 以下, の場合
 2 には内視鏡を再検し遺残の大きさを確認し, 遺残癌の大きさと ESD 標本内の癌の大きさ
 3 の合計が 30mm を超える場合は原則追加外科切除とする。また, SM 浸潤部で分割切除あ
 4 るいは断端陽性になった場合にも, 病理診断そのものが不確実となるため, 追加外科切除
 5 とする。

6 ② 内視鏡的根治度 C-2 (eCuraC-2)

7 原則として追加外科切除が標準である。年齢や合併症など何らかの理由で外科的胃切除
 8 を選択しない場合には, 表 1, 表 2 に示したようなリンパ節転移の危険性や, 局所再
 9 発, 遠隔転移などのデータから根治性を評価し, 十分に説明する必要がある。また再発し
 10 た場合には根治が困難であり, 予後不良であることを説明し, 最終的に患者の十分な理解
 11 と同意を得なければならない⁴³⁾。

12 内視鏡的切除後の治療方針アルゴリズムを図 7 に示す。

13

14 表 1 外科切除例からみた早期胃癌のリンパ節転移頻度 (国立がん研究センター中央病院, がん研有明病
 15 院)⁴⁴⁾

| 深達度 | 潰瘍 | 分化型 | | 未分化型 | | 脈管侵襲 |
|-----|-----|------------|--------------|--------------|---------------|---------|
| | | ≦2 cm | >2 cm | ≦2 cm | >2 cm | |
| M | UL0 | 0% (0/437) | 0% (0/493) | 0% (0/310) | 2.8% (6/214) | |
| | | 0~0.7% | 0~0.6% | 0~0.96% | 1.0~6.0% | |
| SM1 | UL1 | 0% (0/488) | 3.0% (7/230) | 2.9% (8/271) | 5.9% (44/743) | Ly0, V0 |
| | | 0~0.6% | 1.2~6.2% | 1.2~5.7% | 4.3~7.9% | |
| | | ≦3 cm | >3 cm | ≦2 cm | >2 cm | |
| | | 0% (0/145) | 2.6% (2/78) | 10.6% (9/85) | | |
| | | 0~2.6% | 0.3~9.0% | 5.0~19.2% | | |

16 上段: リンパ節転移率, 下段: 95%信頼区間

17

18

1

2 表 2 ESD 後追加外科切除例からみたリンパ節転移頻度 (腫瘍径 3 cm 超, 深部断端陽性, 静脈侵襲あり,
3 SM2 以深の場合にそれぞれ 1 点, リンパ管侵襲ありの場合に 3 点を付与した合計点による) ⁴⁾

| 合計点 | リンパ節転移率 | 95%信頼区間 |
|-----|---------------|------------|
| 0 | 1.6%(1/62) | 0.0-8.7% |
| 1 | 2.6%(9/341) | 1.2-5.0% |
| 2 | 4.9%(9/185) | 2.3-9.0% |
| 3 | 7.4%(11/148) | 3.8-12.9% |
| 4 | 8.3%(11/132) | 4.2-14.4% |
| 5 | 19.9%(28/141) | 13.6-27.4% |
| 6 | 27.3%(21/77) | 17.7-38.6% |
| 7 | 26.7%(4/15) | 7.8-55.1% |

4 Hatta W, Gotoda T, Oyama T, et al : Am J Gastroenterol. 2017 ; 112 : 874-81. より改変して引用

5

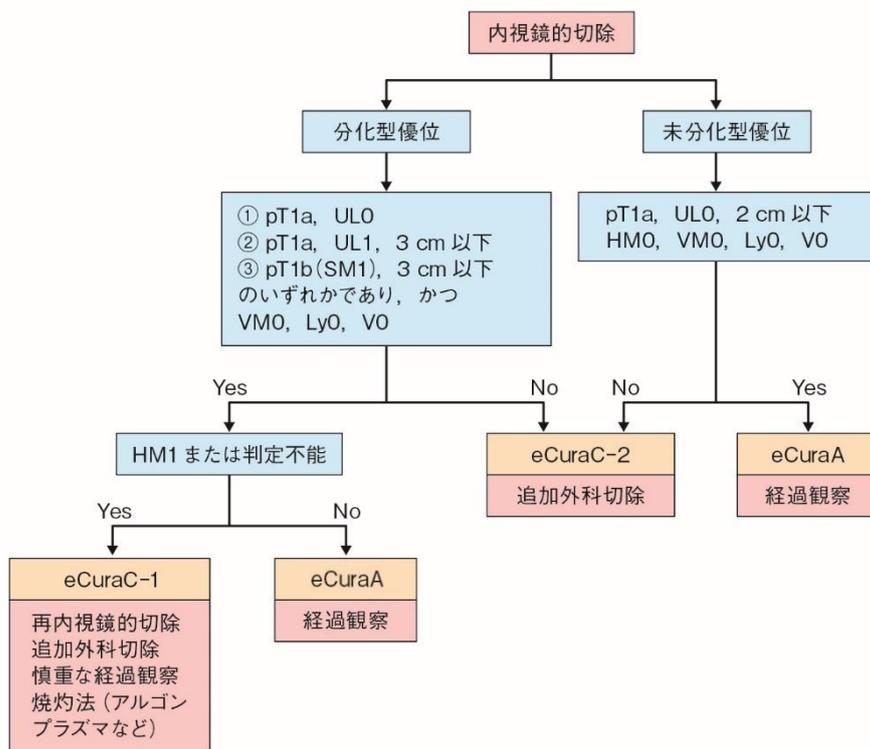


図 7 内視鏡的切除後の治療方針アルゴリズム

| 術後 (年月) | 1カ 月 | 3カ 月 | 6カ 月 | 9カ 月 | 1年 1年 | 1年 3カ 月 | 1年 6カ 月 | 1年 9カ 月 | 2年 2年 | 2年 6カ 月 | 3年 3年 | 3年 6カ 月 | 4年 4年 | 4年 6カ 月 | 5年 5年 |
|---|------------|---------|---------|---------|----------|---------------|---------------|---------------|----------|---------------|----------|---------------|----------|---------------|----------|
| 問診, 診察, PS, 体重 検査 (末 梢血, 生化学, CEA, CA19-9) CT and/or US 内視鏡 術後補助 化学療法 | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ |
| 術後補助 化学療法 | 1年間 or 6カ月 | | | | | | | | | | | | | | |

* 必要時に施行：胸部 X 線，残胃造影，大腸造影，大腸内視鏡，骨シンチ，PET CT

* 5 年以降は施設や検査間隔は個別に判断する。

1 文献

- 2 23) Tada M, Murakami A, Karita M, et al : Endoscopic resection of early gastric cancer.
3 Endoscopy 1993 ; 25 : 445-50.
- 4 24) Inoue H, Takeshita K, Hori H, et al : Endoscopic mucosal resection with a cap-fitted
5 panendoscope for esophagus, stomach, and colon mucosal lesions. Gastrointest Endosc
6 1993 ; 39 : 58-62.
- 7 25) Hirao M, Masuda K, Asanuma T, et al : Endoscopic resection of early gastric cancer and
8 other tumors with local injection of hypertonic saline-epinephrine. Gastrointest Endosc
9 1988 ; 34 : 264-9.
- 10 26) Ono H, Kondo H, Gotoda T, et al : Endoscopic mucosal resection for treatment of early
11 gastric cancer. Gut 2001 ; 48 : 225-9.
- 12 27) Ono H, Hasuike N, Inui T, et al : Usefulness of a novel electro-surgical knife, the insulation-
13 tipped diathermic knife-2, for endoscopic submucosal dissection of early gastric cancer.
14 Gastric Cancer 2008 ; 11 : 47-52.
- 15 28) 下田忠和, 九嶋亮治, 小野裕之 : 【潰瘍合併早期胃癌の診断と治療】ESD 標本における
16 消化性潰瘍と生検瘢痕との鑑別. 胃と腸 2013 ; 48 : 16-24.
- 17 29) Gotoda T, Yanagisawa A, Sasako M, et al : Incidence of lymph node metastasis from early
18 gastric cancer : estimation with a large number of cases at two large centers. Gastric
19 Cancer 2000 ; 3 : 219-25.
- 20 30) Hirasawa T, Gotoda T, Miyata S, et al : Incidence of lymph node metastasis and the
21 feasibility of endoscopic resection for undifferentiated-type early gastric cancer. Gastric
22 Cancer 2009 ; 12 : 148-52.
- 23 31) Gotoda T, Iwasaki M, Kusano C, et al : Endoscopic resection of early gastric cancer treated
24 by guideline and expanded National Cancer Centre criteria. Br J Surg 2010 ; 97 : 868-
25 71.
- 26 32) Hasuike N, Ono H, Boku N, et al : A non-randomized confirmatory trial of an expanded
27 indication for endoscopic submucosal dissection for intestinal-type gastric cancer
28 (cT1a) : the Japan Clinical Oncology Group study (JCOG0607) . Gastric Cancer 2018 ;
29 21 : 114-23.
- 30 33) Takizawa K, Ono H, Hasuike N, et al : A nonrandomized, single-arm confirmatory trial
31 of expanded endoscopic submucosal dissection indication for undifferentiated early
32 gastric cancer : Japan Clinical Oncology Group Study (JCOG1009/1010) . Gastric Cancer
33 2021 ; 24 : 479-91.
- 34 34) Sekiguchi M, Suzuki H, Oda I, et al : Favorable long-term outcomes of endoscopic
35 submucosal dissection for locally recurrent early gastric cancer after endoscopic resection.
36 Endoscopy 2013 ; 45 : 708-13.

- 1 35) Suzuki H, Ono H, Hirasawa T, et al : Long-term survival after endoscopic submucosal
2 dissection for gastric cancer : Real -world evidence from a multicenter prospective cohort.
3 Clin Gastroenterol Hepatol. 2023 ; 21 : 307-318.
- 4 36) Jung DH, Bae YS, Yoon SO, et al : Poorly Differentiated Carcinoma Component in
5 Submucosal Layer Should be Considered as an Additional Criterion for Curative
6 Endoscopic Resection of Early Gastric Cancer. Ann Surg Oncol 2015 ; 22 Suppl 3 : S772-
7 7.
- 8 37) Nakajima T, Oda I, Gotoda T, et al : Metachronous gastric cancers after endoscopic
9 resection : how effective is annual endoscopic surveillance? Gastric Cancer 2006 ; 9 : 93-
10 8.
- 11 38) Gotoda T, Sasako M, Ono H, et al : Evaluation of the necessity for gastrectomy with lymph
12 node dissection for patients with submucosal invasive gastric cancer. Br J Surg 2001 ;
13 88 : 444-9.
- 14 39) 日本ヘリコバクター学会ガイドライン作成委員会編 : *H.pylori* 感染の診断と治療のガ
15 イドライン 2016 年改訂版. 先端医学社, 東京.
- 16 40) Fukase K, Kato M, Kikuchi S, et al : Effect of eradication of *Helicobacter pylori* on
17 incidence of metachronous gastric carcinoma after endoscopic resection of early gastric
18 cancer : an open-label, randomised controlled trial. Lancet 2008 ; 372 : 392-7.
- 19 41) Choi IJ, Kook MC, Kim YI, et al : *Helicobacter pylori* Therapy for the Prevention of
20 Metachronous Gastric Cancer. N Engl J Med 2018 ; 378 : 1085-95.
- 21 42) Eguchi T, Gotoda T, Oda I, et al : Is endoscopic one piece mucosal resection essential for
22 early gastric cancer? Dig Endosc 2003 ; 15 : 113-6.
- 23 43) Takizawa K, Hatta W, Gotoda T, et al : Recurrence Patterns and Outcomes of Salvage
24 Surgery in Cases of Non-Curative Endoscopic Submucosal Dissection without Additional
25 Radical Surgery for Early Gastric Cancer. Digestion 2019 ; 99 : 52-8.
- 26 44) 日本胃癌学会編 : 胃癌治療ガイドライン 医師用 2018 年 1 月改訂. 第 5 版, 金原
27 出版, 東京, 24.
- 28 45) Hatta W, Gotoda T, Oyama T, et al : A Scoring System to Stratify Curability after
29 Endoscopic Submucosal Dissection for Early Gastric Cancer : “eCura system”. Am J
30 Gastroenterol 2017 ; 112 : 874-81.

31
32
33

1 C 切除不能進行・再発例に対する化学療法

2

3 切除不能進行・再発胃癌に対する化学療法の進歩により、高い腫瘍縮小効果（奏効率）
4 が得られるようになり、高頻度マイクロサテライト不安定性（MSI-High）やHER2陽性
5 の症例では、化学療法後のコンバージョン手術が可能となり、長期生存が見込める場合も
6 ある。しかし、化学療法による完全治癒は現時点では困難である。国内外の臨床試験成績
7 からは生存期間の中央値（median survival time：MST）はおおよそ17-18カ月である
8 ^{1,2)}。癌の進行に伴う臨床症状の改善や発現時期の遅延および生存期間の延長が当面の治療
9 目標である。

10 化学療法の臨床的意義は、Performance status（PS）0-2の症例を対象とした、抗癌剤
11 を用いない対症療法（best supportive care：BSC）群と化学療法群とのランダム化比較試
12 験において、化学療法群における生存期間の延長が検証されたことからその意義が認めら
13 れている³⁻⁵⁾。また少数例ではあるが5年以上の長期生存も得られている。したがって、
14 切除不能進行・再発症例あるいは非治癒切除（R2）症例に対して化学療法は第一に考慮さ
15 れるべき治療法である。

16

17 ① 切除不能進行・再発胃癌に対する化学療法の適応の原則

18 切除不能進行・再発症例、あるいは非治癒切除（R2）症例で、全身状態が比較的良好、
19 主要臓器機能が保たれている場合は化学療法の適応となる。具体的な条件としては、PS
20 0-2で、局所進行、遠隔リンパ節、他臓器への遠隔転移を有するなどが挙げられる。

21 ② 適応規準の目安

22 化学療法実施の際には、以下の条件を参考に適応を判断する。

23 ① 病理組織診断が確認されている。

24 ② PS 0-2。PS 3以上の場合には化学療法は一般的に推奨されず、安全性と効果を考慮し
25 て慎重に適応を判断する（大量の腹水や高度の腹膜播種を伴う場合には、特に安全性
26 に配慮する）。

27 ③ 主要臓器機能が保たれている。

28 ④ 重篤な併存疾患を有さない。

29 ⑤ 患者本人からのインフォームド・コンセントが得られている。

30 ③ 治療実施に関連した注意点

31 ① 治療前には、PS、身長、体重、自覚症状、他覚所見、血液検査結果（ウイルス肝炎関
32 連検査を含む）などの全身状態を確認し、CTなどの画像で病変を評価する。

33 ② 治療効果はCT、上部消化管内視鏡・造影検査などの適切な画像診断を用いて、治療前
34 の画像および最も縮小の得られた時点の画像と比較し、原則として2-3カ月ごとに判

1 定する。腫瘍縮小割合は、胃癌取扱い規約、Response Evaluation Criteria in Solid
2 Tumors (RECIST) 等により判定し、治療継続の参考とする。

3 ③ 治療開始後は、それまでの治療に関わる有害事象と効果を勘案し、エビデンスのもと
4 になった臨床試験を参照して、継続の可否および休薬、薬剤投与量変更の要否を判断
5 する。蓄積性の有害事象（皮膚障害、味覚障害、末梢神経障害等）にも注意する。

6 ④ B 型肝炎ウイルス（HBV）キャリアおよび既感染者に対して化学療法を実施する際
7 は、HBV 再活性化の予防のため、ガイドライン*に沿って対策を行う。

8 *日本肝臓学会 肝炎診療ガイドライン作成委員会編「B 型肝炎治療ガイドライン（第 4
9 版）」2022 年 6 月版 6-3. HBV 再活性化

10 https://www.jsh.or.jp/lib/files/medical/guidelines/jsh_guidlines/B_v4.pdf

11 ③治療薬剤

12 化学療法で主に用いられるのは、5-フルオロウラシル（5-FU）、テガフル・ギメラシ
13 ル・オテラシルカリウム（S-1）、レボホリナートカルシウム、カペシタビン、シスプラチ
14 ン、オキサリプラチン、イリノテカン、ドセタキセル、パクリタキセル、ナブパクリタキ
15 セル、トリフルリジン・チピラシル（FTD/TPI）、トラスツズマブ、ラムシルマブ、ニボ
16 ルマブ、ペムブロリズマブ、トラスツズマブ デルクステカン、ゾルベツキシマブなどで
17 いる。これらを用いた単独療法および併用療法は、その有用性が臨床試験によって検証され
18 たものを使用する。

20 ②化学療法レジメンの推奨度の定義と治療アルゴリズム

21 本ガイドライン本文（II 治療法）における個々の化学療法レジメンに対する「推奨度」
22 は、臨床試験のエビデンスだけでなく、本邦における日常診療を鑑みて、以下の 2 つに分
23 けた。本ガイドライン後半の CQ の推奨とは異なることに注意されたい。

24 ①推奨されるレジメン

25 それぞれの臨床試験の適格規準を満たすような良好な全身状態の患者を対象として、最
26 も推奨されると考えられるレジメン。下記のいずれかの条件を満たす。

- 27 1) 国内外を問わず、比較試験によって全生存期間における優越性または非劣性が検証さ
28 れるなど、臨床的有用性が確かである。
- 29 2) 国内外を問わず、特定の患者集団に対する複数の臨床試験によって再現性のある有効
30 性が示されるなど、臨床的有用性が確かであると考えられる。
- 31 3) 国内外を問わず、複数の第Ⅲ相比較試験によって対照群に用いられるなど、標準治療
32 の一つであると考えられる。

33 ②条件付きで推奨されるレジメン

34 個々の患者の病態、年齢、臓器機能、合併症などの全身状態、入院の要否、通院距離・
35 頻度、費用などの社会的要因や、副作用に対する患者の希望などの理由により、「推奨さ

れる」レジメンを用いることが困難、あるいは、それ以外のレジメンを行う方がむしろ妥当と判断される場合を想定して、下記のいずれかの条件を満たすレジメン

1) 「推奨される」レジメンの使用が適切でない理由が想定可能であり、その理由となる状況での臨床的有用性があると考えられる。

2) 明らかなエビデンスはないが、本邦において日常診療で広く用いられている、他の臨床試験結果からの考察などを根拠として、臨床的有用性があると考えられる。

日本胃癌学会ガイドライン作成委員会の 7 名の腫瘍内科医によってコンセンサス (70%以上的一致) が得られた化学療法レジメンに限定して推奨度を最終的に決定し、本ガイドライン本文 (図 1, 2) に記載したが、これは本ガイドラインに記載されていないレジメンを「推奨しない」ことを意味するものではなく、例えば、「推奨される」または「条件付きで推奨される」ことに対して「50%以上であるが 70%未満」などの賛成が得られたレジメンについても記載していない。日常診療では、本ガイドラインに記載されていない化学療法レジメンを用いることが妥当な場合もあり、治療選択において本ガイドラインを参照する際には注意を要する。

また、高齢や臓器機能低下、合併症などにより、「推奨される」レジメンが使用困難な場合に、「推奨される」レジメンを減量やスケジュール変更して用いることと、「条件付きで推奨される」レジメンを用いることを選択については、さまざまな条件に限定された対象での臨床試験がほとんどないため優先順位をつけることはできず、個々の症例に応じて慎重に決定すべきである。また、治療決定においては、患者との共有意思決定が重要である。

③ 切除不能進行・再発胃癌に対する一次化学療法

胃癌の一次化学療法においては、以前よりバイオマーカーとして HER2 を測定し、HER2 陽性の症例にトラスツズマブが選択されてきた。現在は Claudin (CLDN) 18 陽性の症例に対して抗 CLDN18.2 抗体ゾルベツキシマブを選択可能である。また抗 PD-1 抗体ニボルマブまたはベムプロリズマブを含む治療も保険承認されており、その効果に高頻度マイクロサテライト不安定性 (MSI-High) / ミスマッチ修復機能欠損 (dMMR) の有無や、PD-L1 発現量 (Combined positive score: CPS) が関連することが報告されている。そのため一次化学療法の開始前に、これらの 4 項目 (HER2, CLDN18, PD-L1, MSI/MMR) を測定することが日本胃癌学会編「切除不能進行・再発胃癌バイオマーカー検査の手引き」⁶⁾にて推奨されており、この結果に基づいた治療選択を行うことが望ましい (CQ13-1 参照)。

④ a) HER2 陽性胃癌

1 ToGA 試験⁷⁾のサブグループ解析の結果において、HER2 免疫組織化学染色 (IHC) 3+、
2 または IHC2+かつ in situ ハイブリダイゼーション (ISH) 陽性の生存期間の延長がより
3 明確に示されたことから、これを HER2 陽性と定義しトラスツズマブを含む化学療法を行
4 うことが推奨される。なお進行・再発胃癌における HER2 陽性 (IHC3+、または IHC2+
5 かつ ISH 陽性) の頻度は 17.8%と報告されている。トラスツズマブと併用する薬剤として
6 は、フッ化ピリミジン系薬剤とプラチナ系薬剤が挙げられる。ToGA 試験で用いられたカペ
7 シタビン+シスプラチン+トラスツズマブ療法、および第 II 相試験で再現性のある有効性
8 が示された S-1+シスプラチン+トラスツズマブ療法、カペシタビン+オキサリプラチン
9 +トラスツズマブ療法および S-1+オキサリプラチン+トラスツズマブ療法は「推奨され
10 る」レジメンである⁸⁻¹³⁾ (CQ13-1 参照)。

11

12 ⑥ HER2 陰性胃癌

13 本ガイドライン第 6 版発刊の 2021 年には、胃癌に対する一次化学療法のバイオマーカ
14 ーとして HER2 のみが用いられており、HER2 陰性胃癌に推奨される治療はフッ化ピリミ
15 ジン系薬剤とプラチナ系薬剤の併用療法であった。国内で実施された JCOG 9912 試験¹⁴⁾
16 と SPIRITS 試験¹⁵⁾との結果から、S-1+シスプラチン (SP) 療法が最も推奨された。カペ
17 シタビン+シスプラチン (XP) 療法も標準治療の一つとして、ToGA 試験⁷⁾や
18 AVAGAST 試験¹⁶⁾の対照群の治療として採用され、両試験における日本人症例のサブグル
19 ープ解析においてもその安全性と有効性が示されていることから同様に推奨された。一
20 方、シスプラチンに比べ、大量輸液を要しないなど簡便に投与できるオキサリプラチン
21 を用いたレジメンも用いられる。カペシタビン+オキサリプラチン (CapeOX) 療法は、エ
22 ピルピシン併用下の第 III 相試験でのサブセット解析で有効性が示され¹⁷⁾、S-1+オキサリ
23 プラチン (SOX) 療法も、G-SOX 試験により SP 療法とほぼ同等の有効性を示した¹⁾。5-
24 FU+レボホリナートカルシウム+オキサリプラチン (FOLFOX) 療法は、近年の比較試
25 験で対照群の治療として用いられ^{18,19)}、本邦でも保険償還されており選択肢になり得る。
26 これらのフッ化ピリミジン系薬剤とプラチナ系薬剤の併用療法が、本ガイドライン前版ま
27 での一次化学療法の「推奨される」レジメンとされていた。

28 現在、日本人を含んだ複数の国際共同第 III 相試験結果に基づいて、これらの化学療法
29 に加えニボルマブもしくはペムブロリズマブを併用した治療法が保険承認されている。
30 CheckMate649 試験²⁰⁾では CapeOX または FOLFOX+ニボルマブ療法、ATTRACTION-
31 04 試験²¹⁾では SOX または CapeOX+ニボルマブ療法、そして KEYNOTE-859 試験²²⁾で
32 は FP または CapeOX+ペムブロリズマブ療法の、全生存期間あるいは無増悪生存期間に
33 における化学療法単独に対する優越性がそれぞれ検証されている。

34 CLDN18 陽性胃癌では、2 つの国際共同第 III 相試験により化学療法とゾルベツキシマ
35 ブの併用療法の有効性が示され、本邦で現在保険承認されている。SPOTLIGHT 試験²³⁾

1 では mFOLFOX6+ゾルベツキシマブ療法, GLOW 試験²⁴⁾では CapeOX+ゾルベツキシマ
2 ブ療法の, 対照治療群 (化学療法+プラセボ) に対する優越性が検証された。

3 以上から, HER2 陰性胃癌の一次治療においては, 化学療法と免疫チェックポイント阻
4 害薬 (ニボルマブまたはペムブロリズマブ) の併用, CLDN18 陽性例では化学療法とゾル
5 ベツキシマブの併用が推奨される。ただし, 免疫チェックポイント阻害薬とゾルベツキシ
6 マブの優劣を示す明確な研究結果は報告されていない。MSI-High/dMMR 症例ではニボル
7 マブやペムブロリズマブの治療効果が良好であり, 一方で CPS 低値の症例においてはこれ
8 らの治療効果が低い傾向があることなどを考慮する必要がある。CLDN18 陰性かつ CPS
9 低値の症例における化学療法単独の選択や, CLDN18 陽性かつ CPS 高値の症例における
10 併用療法の選択については, 全身状態, 臓器機能, 予想される有害事象, 患者本人の希望
11 などを考慮して個別に検討する必要がある (CQ13-1 参照)。

14 ④切除不能進行・再発胃癌に対する二次治療

15 一次化学療法後の症例を対象とした海外^{31, 35, 36)}の研究において, BSC 群と比較して化学
16 療法群 (イリノテカンもしくはドセタキセル) の全生存期間における優越性が検証されたこ
17 とから, 全身状態が良好な症例では二次治療を行うことが推奨される。本邦では WJOG 4007
18 試験²⁵⁾において, イリノテカンとパクリタキセルの単剤療法群が比較され, いずれも生存
19 期間中央値が9カ月前後と良好な成績が示された。同じく本邦の ABSOLUTE 試験²⁶⁾にお
20 いては, ナブパクリタキセル (パクリタキセル注アルブミン懸濁型) 毎週法のパクリタキセル
21 単剤療法に対する非劣性が検証された。

22 パクリタキセル単剤療法に対して, パクリタキセル+ラムシルマブ療法が全生存期間に
23 において優れることが国際共同第III相試験 (RAINBOW 試験)²⁷⁾において検証されたため,
24 同併用療法が現在の推奨されるレジメンである。一方でラムシルマブ単剤療法は, REGARD
25 試験²⁸⁾において BSC 群と比較して生存期間の延長を示した。これらから, 何らかの理由に
26 よりパクリタキセル+ラムシルマブ療法を用いることができない場合には, パクリタキセル,
27 ナブパクリタキセル, ドセタキセル, イリノテカン, ラムシルマブの単剤療法は条件付
28 きで推奨される。またナブパクリタキセルとラムシルマブの併用療法も, 第 II 相試験で一
29 定の有効性を示したことから条件付きで推奨される。

30 二次治療の選択におけるバイオマーカーの利用については CQ13-2 に述べられている。
31 HER2 陽性症例に対する一次治療としてトラスツズマブを含む併用療法にて増悪した後に,
32 二次治療においてトラスツズマブを継続する意義は認められず (WJOG7112G 試験)²⁹⁾, ト
33 ラスツズマブの継続投与を行わないことを強く推奨する (CQ14 参照)。HER2 を標的とする
34 トラスツズマブ デルクステカンは, 三次治療以降の有効性は示されているが (後述), 二

1 次治療における有効性を検証する臨床試験は進行中である（CQ13-2 参照）。そのため現時
2 点では、HER2 陽性症例についても HER2 陰性と同様の二次治療が推奨される。

3 がん化学療法後に増悪した進行・再発の MSI-High を有する固形癌に対する治療薬とし
4 てペムブロリズマブが保険承認されている。進行・再発胃癌における MSI-High の頻度は 3-
5 5%である。MSI-High の胃癌を含む KEYNOTE-158 試験³⁰⁾においてペムブロリズマブ単
6 剤療法の比較的良好な奏効率と無増悪生存期間が示された。二次治療におけるペムブロリ
7 ズマブは、前治療において免疫チェックポイント阻害薬が使用されていない場合にのみ推
8 奨される。

10 ⑤切除不能進行・再発胃癌に対する三次治療以降

11 二次化学療法終了後には、化学療法の適応について慎重に評価した上で三次化学療法を
12 考慮すべきである。

13 全身状態の良好な症例に対する三次治療以降の化学療法として、ニボルマブ、イリノテカ
14 ン、FTD/TPI による単剤療法が推奨される。韓国で行われた二次治療・三次治療における
15 ドセタキセルあるいはイリノテカンの単剤療法とベストサポータティブケア(BSC)とを比較
16 する臨床試験において、化学療法による生存延長が示され、三次治療群のサブグループ解析
17 においても化学療法の有効性が示唆された³¹⁾。また三次治療以降を対象とした
18 ATTRACTION-2 試験³²⁾、TAGS 試験³³⁾において、ニボルマブあるいは FTD/TPI の単
19 剤療法はいずれもプラセボと比較して生存期間延長を示した。以上より、イリノテカン、ニ
20 ボルマブ、FTD/TPI が三次治療で推奨される化学療法の選択肢となる。ただし、ニボルマ
21 ブ、イリノテカン、FTD/TPI を直接比較した試験はないため、現時点ではこれらの薬剤の
22 優劣や適切な投与順序については明らかではない。また、ニボルマブは、前治療において免
23 疫チェックポイント阻害剤が使用されていない場合にのみ推奨される。

24 HER2 に対する抗体薬物複合体であるトラスツズマブ デルクステカンは、アジアで行わ
25 れたランダム化第Ⅱ相試験（DESTINY-Gastric01 試験³⁴⁾において、二つ以上の化学療法
26 を行われた HER2 陽性進行胃癌に対して、標準的な化学療法（イリノテカンもしくはパク
27 リタキセル）と比較して有意に奏効割合が高く、また生存期間を延長したことが報告された。
28 本試験においては奏効割合と生存期間の二つのエンドポイントにおいて、これらを合わせ
29 た α エラーが 0.05 未満になるように設定されており、さらに中間解析での有意水準を下回
30 っているので統計学的には検定ベースで延命効果が検証されたといえる。トラスツズマブ
31 デルクステカンは、HER2 陽性例に限定してではあるが、胃癌の三次治療で化学療法と比較
32 して生存延長が確認された唯一の薬剤であり、HER2 陽性胃癌の三次治療としてトラスツ
33 ズマブ デルクステカンが推奨される。

34 三次治療を終了した後も、全身状態が良好な症例に対して化学療法が行われる可能性は
35 有り得る。この場合の治療法選択に資する明確な研究結果は乏しいため、三次治療までの候

- 1 補薬のうち、使用しなかった薬剤を適切なタイミングで切替えて使用する治療戦略を考慮
 2 することが適当と考えられる。

推奨される化学療法レジメン

| | HER2 (+) | HER2 (-) ²⁾ | |
|----------------------|--|--|--|
| | | CLDN18 (+) ³⁾ | CLDN18 (-) |
| 一次化学療法 ¹⁾ | Cape + CDDP + T-mab CapeOX + T-mab S-1 + CDDP + T-mab SOX + T-mab | CapeOX + Zolbetuximab mFOLFOX6 + Zolbetuximab CapeOX + Nivolumab/Pembrolizumab FOLFOX + Nivolumab FP + Pembrolizumab SOX + Nivolumab | CapeOX + Nivolumab/Pembrolizumab FOLFOX + Nivolumab FP + Pembrolizumab SOX + Nivolumab |
| 二次化学療法 | PTX + RAM | Pembrolizumab ⁴⁾ | |
| 三次化学療法 | HER2 (+) | HER2 (-) | |
| | T-DXd | IRI | FTD/TPI Nivolumab ⁵⁾ |
| 四次化学療法 以降 | 三次化学療法までの候補薬のうち、使用しなかった薬剤を適切なタイミングで治療を切り替えて使っていく治療戦略を考慮する | | |

- 3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20

図 1 推奨される化学療法レジメン

- 1) レジメンはアルファベット順で記載。オキサリプラチン併用レジメンが好ましい。
 2) CLDN18 陰性かつ CPS 低値の症例においては化学療法単独の選択肢も考慮する。
 3) ニボルマブ、ペムブロリズマブ投与には、PD-L1 の発現量や MSI-High/dMMR の有無を考慮する。
 4) MSI-High 胃癌に対し、一次化学療法でニボルマブ、ペムブロリズマブを用いなかった場合に推奨する。この場合、三次治療以降で PTX+RAM の投与を考慮する。
 5) 前治療でニボルマブ、ペムブロリズマブを用いた場合には、三次治療以降でのニボルマブの投与は推奨しない。

略語：Cape：カペシタビン，CDDP：シスプラチン，T-mab：トラスツズマブ，S-1：テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム，CapeOX：カペシタビン+オキサリプラチン併用療法，SOX：S-1+オキサリプラチン併用療法，FOLFOX：5-フルオロウラシル+レボホリナートカルシウム+オキサリプラチン併用療法，FP：5-FU + シスプラチン併用療法，PTX：パクリタキセル毎週投与法，RAM：ラムシルマブ，FTD/TPI：トリフルリジン・チピラシル，T-DXd：トラスツズマブ デルクステカン，IRI：塩酸イリノテカン

条件付きで推奨される化学療法レジメン

| | HER2 (+) | HER2 (-) |
|----------|---|---|
| 一次化学療法 | | CLDN18 (+) または (-) |
| | 5-FU+CDDP+T-mab FOLFOX + T-mab | 5-FU+CDDP 5-FU/l-LV 5-FU/l-LV+PTX |
| 二次化学療法 | HER2 (+) | HER2 (-) |
| | 一次治療でT-mabの使用歴がない場合には、右記化学療法との併用を考慮可能である。 | PTX nab-PTX DTX IRI |
| 三次化学療法以降 | 二次化学療法までの候補薬のうち、使用しなかった薬剤を適切なタイミングで治療を切り替えて使っていく治療戦略を考慮する | |

1

2

3 図 2 条件付きで推奨される化学療法レジメン

4 略語：5-FU: 5-フルオロウラシル，CDDP：シスプラチン，T-mab：トラスツズマブ，FOLFOX：5-フル

5 オロウラシル+レボホリナートカルシウム+オキサリプラチン併用療法，S-1：テガフル・ギメラシル・

6 オテラシルカリウム，l-LV：レボホリナートカルシウム，PTX：パクリタキセル毎週投与法，DTX: ドセ

7 タキセル，PTX：パクリタキセル毎週投与法，nab-PTX: ナブパクリタキセル（パクリタキセル注アルブミ

8 ン懸濁型）毎週投与法，IRI：塩酸イリノテカン，RAM：ラムシルマブ

9

10

1 文献

- 2 1) Yamada Y, Higuchi K, Nishikawa K, et al : Phase III study comparing oxaliplatin plus
3 S-1 with cisplatin plus S-1 in chemotherapy-naïve patients with advanced gastric
4 cancer. *Ann Oncol* 2015 ; 26 : 141-8.
- 5 2) Kang YK, Chin K, Chung HC, et al : S-1 plus leucovorin and oxaliplatin versus S-1 plus
6 cisplatin as first-line therapy in patients with advanced gastric cancer (SOLAR) : a
7 randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2020 ; 21 : 1045-56.
- 8 3) Murad AM, Santiago FF, Petroianu A, et al : Modified therapy with 5-fluorouracil,
9 doxorubicin, and methotrexate in advanced gastric cancer. *Cancer* 1993 ; 72 : 37-41.
- 10 4) Glimelius B, Hoffman K, Haglund U, et al : Initial or delayed chemotherapy with best
11 supportive care in advanced gastric cancer. *Ann Oncol* 1994 ; 5 : 189-90.
- 12 5) Pyrhönen S, Kuitunen T, Nyandoto P, et al : Randomised comparison of fluorouracil,
13 epidoxorubicin and methotrexate (FEMTX) plus supportive care with supportive care
14 alone in patients with non-resectable gastric cancer. *Br J Cancer* 1995 ; 71 : 587-91.
- 15 6) 日本胃癌学会編：切除不能進行・再発胃癌バイオマーカー検査の手引き 第 1.1 版
16 2024 年 ([https://www.jgca.jp/wp-](https://www.jgca.jp/wp-content/uploads/2023/08/tebiki_01.1_202408.pdf)
17 [content/uploads/2023/08/tebiki_01.1_202408.pdf](https://www.jgca.jp/wp-content/uploads/2023/08/tebiki_01.1_202408.pdf))
- 18 7) Bang YJ, Van Cutsem E, Feyereislova A, et al : Trastuzumab in combination with
19 chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced
20 gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA) : a phase 3, open-label,
21 randomised controlled trial. *Lancet* 2010 ; 376 : 687-97.
- 22 8) Kurokawa Y, Sugimoto N, Miwa H, et al : Phase II study of trastuzumab in
23 combination with S-1 plus cisplatin in HER2-positive gastric cancer (HERBIS-1) . *Br*
24 *J Cancer* 2014 ; 110 : 1163-8.
- 25 9) Miura Y, Sukawa Y, Hironaka S, et al : Five-weekly S-1 plus cisplatin therapy
26 combined with trastuzumab therapy in HER2-positive gastric cancer : a phase II trial
27 and biomarker study (WJOG7212G) . *Gastric Cancer* 2018 ; 21 : 84-95.
- 28 10) Rivera F, Romero C, Jimenez-Fonseca P, et al : Phase II study to evaluate the efficacy
29 of Trastuzumab in combination with Capecitabine and Oxaliplatin in first-line
30 treatment of HER2-positive advanced gastric cancer : HERXO trial. *Cancer*
31 *Chemother Pharmacol* 2019 ; 83 : 1175-81.
- 32 11) Yuki S, Shinozaki K, Kashiwada T, et al : Multicenter phase II study of SOX plus
33 trastuzumab for patients with HER2 (+) metastatic or recurrent gastric cancer :
34 KSCC/HGCSG/CCOG/PerSeUS 1501B. *Cancer Chemother Pharmacol* 2020 ; 85 :
35 217-23.

- 1 12) Takahari D, Chin K, Ishizuka N, et al : Multicenter phase II study of trastuzumab with
2 S-1 plus oxaliplatin for chemotherapy-naïve, HER2-positive advanced gastric cancer.
3 Gastric Cancer 2019 ; 22 : 1238-46.
- 4 13) Ryu MH, Yoo C, Kim JG, et al : Multicenter phase II study of trastuzumab in
5 combination with capecitabine and oxaliplatin for advanced gastric cancer. Eur J Cancer
6 2015 ; 51 : 482-8.
- 7 14) Boku N, Yamamoto S, Fukuda H, et al : Fluorouracil versus combination of irinotecan
8 plus cisplatin versus S-1 in metastatic gastric cancer : a randomised phase 3 study.
9 Lancet Oncol 2009 ; 10 : 1063-9.
- 10 15) Koizumi W, Narahara H, Hara T, et al : S-1 plus cisplatin versus S-1 alone for first-
11 line treatment of advanced gastric cancer (SPIRITS trial) : a phase III trial. Lancet
12 Oncol 2008 ; 9 : 215-21.
- 13 16) Ohtsu A, Shah MA, Van Cutsem E, et al : Bevacizumab in combination with
14 chemotherapy as first-line therapy in advanced gastric cancer : a randomized, double-
15 blind, placebo-controlled phase III study. J Clin Oncol 2011 ; 29 : 3968-76.
- 16 17) Cunningham D, Starling N, Rao S, et al : Capecitabine and oxaliplatin for advanced
17 esophagogastric cancer. N Engl J Med 2008 ; 358 : 36-46.
- 18 18) Shah MA, Bang YJ, Lordick F, et al : Effect of Fluorouracil, Leucovorin, and
19 Oxaliplatin With or Without Onartuzumab in HER2-Negative, MET-Positive
20 Gastroesophageal Adenocarcinoma : The METGastric Randomized Clinical Trial.
21 JAMA Oncol 2017 ; 3 : 620-7.
- 22 19) Yoon HH, Bendell JC, Braiteh FS, et al : Ramucirumab combined with FOLFOX as
23 front-line therapy for advanced esophageal, gastroesophageal junction, or gastric
24 adenocarcinoma : a randomized, double-blind, multicenter Phase II trial. Ann Oncol
25 2016 ; 27 : 2196-203.
- 26 20) Janjigian YY, Shitara K, Moehler M, et al : First-line nivolumab plus chemotherapy
27 versus chemotherapy alone for advanced gastric, gastro-oesophageal junction, and
28 oesophageal adenocarcinoma (CheckMate 649): a randomised, open-label, phase 3
29 trial. Lancet 2021; 398: 27-40.
- 30 21) Kang YK, Chen LT, Ryu MH, et al: Nivolumab plus chemotherapy versus placebo
31 plus chemotherapy in patients with HER2-negative, untreated, unresectable advanced
32 or recurrent gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ATTRACTION-4): a
33 randomised, multicentre, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet Oncol
34 2022; 23: 234-247.
- 35 22) Rha SY, Oh DY, Yañez P, et al: Pembrolizumab plus chemotherapy versus placebo
36 plus chemotherapy for HER2-negative advanced gastric cancer (KEYNOTE-859): a

- 1 multicentre, randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2023; 24:1181-
2 1195.
- 3 23) Shitara K, Lordick F, Bang YJ, et al: Zolbetuximab plus mFOLFOX6 in patients
4 with CLDN18.2-positive, HER2-negative, untreated, locally advanced unresectable or
5 metastatic gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (SPOTLIGHT): a
6 multicentre, randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet*. 2023; 401:1655-1668.
- 7 24) Shah MA, Shitara K, Ajani JA, et al: Zolbetuximab plus CAPOX in CLDN18.2-
8 positive gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma: the randomized, phase 3
9 GLOW trial. *Nat Med*. 2023; 29: 2133-2141.
- 10 25) Hironaka S, Ueda S, Yasui H, et al : Randomized, open-label, phase III study
11 comparing irinotecan with paclitaxel in patients with advanced gastric cancer without
12 severe peritoneal metastasis after failure of prior combination chemotherapy using
13 fluoropyrimidine plus platinum : WJOG 4007 trial. *J Clin Oncol* 2013 ; 31 : 4438-44.
- 14 26) Shitara K, Takashima A, Fujitani K, et al : Nab-paclitaxel versus solvent-based
15 paclitaxel in patients with previously treated advanced gastric cancer (ABSOLUTE) :
16 an open-label, randomised, non-inferiority, phase 3 trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol*
17 2017 ; 2 : 277-87.
- 18 27) Wilke H, Muro K, Van Cutsem E, et al : Ramucirumab plus paclitaxel versus placebo
19 plus paclitaxel in patients with previously treated advanced gastric or gastro-
20 oesophageal junction adenocarcinoma (RAINBOW) : a double-blind, randomised
21 phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2014 ; 15 : 1224-35.
- 22 28) Fuchs CS, Tomasek J, Yong CJ, et al: REGARD Trial Investigators. Ramucirumab
23 monotherapy for previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction
24 adenocarcinoma (REGARD): an international, randomised, multicentre, placebo-
25 controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2014; 383: 31-39.
- 26 29) Makiyama A, Sukawa Y, Kashiwada T, et al: Randomized, Phase II Study of
27 Trastuzumab Beyond Progression in Patients With HER2-Positive Advanced Gastric or
28 Gastroesophageal Junction Cancer: WJOG7112G (T-ACT Study). *J Clin Oncol*. 2020;
29 38: 1919-1927.
- 30 30) Marabelle A, Le DT, Ascierto PA, et al: Efficacy of Pembrolizumab in Patients
31 With Noncolorectal High Microsatellite Instability/Mismatch Repair-Deficient Cancer:
32 Results From the Phase II KEYNOTE-158 Study. *J Clin Oncol*. 2020; 38:1-10.
- 33 31) Kang JH, Lee SI, Lim DH, et al. Salvage Chemotherapy for Pretreated Gastric
34 Cancer: A Randomized Phase III Trial Comparing Chemotherapy Plus Best Supportive
35 Care With Best Supportive Care Alone. *J Clin Oncol*. 2012 May 1;30(13):1513-8

- 1 32) Kang YK, Boku N, Satoh T, et al: Nivolumab in patients with advanced gastric or
2 gastro-oesophageal junction cancer refractory to, or intolerant of, at least two previous
3 chemotherapy regimens (ONO-4538-12, ATTRACTION-2): a randomised, double-
4 blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet 2017; 390: 2461-2471.
- 5 33) Shitara K, Doi T, Dvorkin M, et al: Trifluridine/tipiracil versus placebo in patients
6 with heavily pretreated metastatic gastric cancer (TAGS): a randomised, double-blind,
7 placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet Oncol 2018; 19: 1437-1448.
- 8 34) Shitara K, Bang YJ, Iwasa S, et al: Trastuzumab Deruxtecan in Previously Treated
9 HER2-Positive Gastric Cancer. N Engl J Med. 2020; 382: 2419-2430.
- 10 35) Thuss-Patience PC, Kretzschmar A, Bichev D, et al : Survival advantage for irinotecan
11 versus best supportive care as second-line chemotherapy in gastric cancer—a
12 randomised phase III study of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO).
13 Eur J Cancer 2011 ; 47 : 2306–14.
- 14 36) Ford HE, Marshall A, Bridgewater JA, et al : Docetaxel versus active symptom control
15 for refractory oesophagogastric adenocarcinoma (COUGAR-02) : an open-label, phase
16 3 randomised controlled trial. Lancet Oncol 2014 ; 15 : 78–86.
- 17
- 18

1 D 補助化学療法

2 ①術後補助化学療法の意義

3 術後補助化学療法 (adjuvant chemotherapy) は、治癒切除後の微小遺残腫瘍による再発
4 予防を目的として行われる化学療法である。本邦では、ACTS-GC 試験により pStage II/III
5 胃癌において手術単独と比較した S-1 を用いた術後補助化学療法の有効性が報告された
6 ^{65,66)}。その後、韓国・中国・台湾で実施された CLASSIC 試験においてカペシタビン+オキ
7 サリプラチン併用 (CapeOX) 療法の有用性 (無再発生存期間の延長) が示され ⁶⁷⁾、国内で
8 もその安全性確認のための試験が行われた ⁶⁸⁾。その後、本邦で実施された JACCRO GC-07
9 試験において、pStage III胃癌を対象として S-1 に対する S-1+ドセタキセル併用療法の優
10 越性が示された ⁶⁹⁾。さらに、韓国で実施された D2 郭清を伴う術後の pStage II/III症例に
11 対する補助化学療法の第III相試験 (ARTIST2)において、S-1+オキサリプラチン併用 (SOX)
12 療法が S-1 と比較して主要評価項目である無病生存期間を有意に延長したことが報告され、
13 術後補助化学療法においてドセタキセルまたはオキサリプラチンを併用することの上乗せ
14 効果が検証された ⁷⁰⁾。一方、免疫チェックポイント阻害薬併用による上乗せ効果は示され
15 なかった (ATTRACTION-5 試験) ⁷³⁾。

16 このように、適切な術後補助化学療法により切除術後の治癒率の向上が得られることか
17 ら、pStage II/III胃癌に対して術後補助化学療法を行うことが推奨される。

18

19 ②術後補助化学療法の適応

20 JCOG1104 試験によって pStage II胃癌に対して、S-1 の1年間投与が標準治療であり、
21 その良好な治療成績 (3年無再発生存率 93.1%、3年生存率 96.1%) ⁷¹⁾ が示された。ACTS-
22 GC 試験の結果と合わせて、pStage II胃癌に対しては1年間の S-1 による術後補助化学療
23 法が推奨される。一方、pStage IIIに対しては、CLASSIC 試験、JACCRO GC-07 試験、
24 ARTIST2 試験の結果により併用療法が推奨され、S-1 単独療法は「条件付きの推奨」とな
25 る。ただし、S-1+ドセタキセル併用療法と、CapeOX 療法や SOX 療法などのオキサリプ
26 ラチン併用療法との直接比較がないため、これらの併用療法のいずれがより有効かについ
27 ては現時点では結論できない。病理所見だけでなく全身状態や予測される有害事象を勘案
28 したうえで、適切なレジメンを選択し、適切な投与量・スケジュールの維持に努めることが
29 重要である。

30 また、治癒切除された Stage IV胃癌に対する術後補助化学療法については、その有効性
31 が示唆されるものの、比較試験による術後補助化学療法のエビデンスはないため、推奨度は
32 弱い (CQ16-2 参照)。

33 さらに、厳密には補助化学療法ではないが、胃切除された CY1 症例に対する化学療法
34 により 25%前後の 5年生存率が再現性をもって報告されている (CQ5-4 参照)。

1

2 ③術前補助化学療法

3 術前補助化学療法は画像診断にて「治癒切除可能である」ことが前提であり，切除不能例
4 に対して化学療法の著効したことにより切除可能へ conversion することを目的として術
5 前に行う化学療法とは厳密に区別されるべきである。

6 本邦では術後補助化学療法は多くの経験が蓄積されているが，胃癌の術後は経口摂取が
7 低下するなどのために強力な化学療法を行うことが難しいだけでなく，合併症などにより
8 術後補助化学療法ができない症例もある。一方，術前には強力な化学療法を行いやすいメリ
9 ットがあり，治癒率の向上が期待される。しかし，術後補助化学療法は治癒切除された症例
10 を対象とするために組織学的な所見に基づいて適応を正確に決めることができるが，術前
11 補助化学療法では画像診断で適応を決めるために補助化学療法が必要でない早期癌の症例
12 が対象となってしまうことや，逆に腹膜転移などの通常の画像検査では診断困難な非治癒
13 因子を有する症例が術前補助化学療法を受けた場合には，切除不能症例に対する標準治療
14 が行われないなどのデメリットがある。また，化学療法中に増悪して切除不能となるリスク
15 や，さらには，術後合併症が増えるなどのデメリットもある。これらのメリット・デメリッ
16 トを考えると，比較試験により現在の標準治療である術後補助化学療法に対する術前補助
17 化学療法の優越性だけでなく，化学療法の副作用や過大診断の頻度，増悪して切除不能とな
18 る頻度，術後合併症発生率の差，および QOL も明らかにされなければならない。

19 海外では，術前補助化学療法が標準治療とされており，欧米^{74,75)}，中国⁷⁶⁾，韓国⁷⁷⁾から
20 術前補助化学療法の優越性を示す結果が報告された。本邦においては，「Bulky N」に対する
21 S-1+シスプラチン併用療法を用いた術前補助化学療法を行うことによる良好な成績が報
22 告され標準治療とみなされている⁷⁸⁾。また，「bulky N」を含む高度リンパ節転移を有する
23 症例に対し，S-1+オキサリプラチン+ドセタキセル併用療法を用いた術前補助化学療法を
24 行うことによる良好な病理学的効果が報告された⁷⁹⁾。一方，スキルス胃癌または大型3型
25 胃癌に対する比較試験では S-1+シスプラチン併用療法を用いた術前補助化学療法の優越
26 性は示されなかった⁷²⁾。

27 このように，海外では術前術後を含めた周術期補助化学療法が標準とされているが，さま
28 ざまな問題点も指摘されており，そのまま本邦の日常診療に導入することについてはコン
29 センサスが得られていない(CQ16-1 参照)。「切除可能 / borderline resectable / 切除不能」
30 を明確に区分して，それぞれの治療戦略を構築していくことは重要な課題である。

31

1 文献

- 2 65) Sakuramoto S, Sasako M, Yamaguchi T, et al : Adjuvant chemotherapy for gastric cancer
3 with S-1, an oral fluoropyrimidine. *N Engl J Med* 2007 ; 357 : 1810–20.
- 4 66) Sasako M, Sakuramoto S, Katai H, et al : Five-year outcomes of a randomized phase III
5 trial comparing adjuvant chemotherapy with S-1 versus surgery alone in stage II or III
6 gastric cancer. *J Clin Oncol* 2011 ; 29 : 4387–93.
- 7 67) Bang YJ, Kim YW, Yang HK, et al : Adjuvant capecitabine and oxaliplatin for gastric cancer
8 after D2 gastrectomy (CLASSIC) : a phase 3 open-label, randomised controlled trial.
9 *Lancet* 2012 ; 379 : 315–21.
- 10 68) Fuse N, Bando H, Chin K, et al : Adjuvant capecitabine plus oxaliplatin after D2
11 gastrectomy in Japanese patients with gastric cancer : a phase II study. *Gastric Cancer*
12 2017 ; 20 : 332-40.
- 13 69) Yoshida K, Koda Y, Kochi M, et al : Addition of Docetaxel to Oral Fluoropyrimidine
14 Improves Efficacy in Patients With Stage III Gastric Cancer: Interim Analysis of JACCRO
15 GC-07, a Randomized Controlled Trial. *J Clin Oncol* 2019 ; 37 : 1296–304.
- 16 70) Park SH, Lim DH, Sohn TS, et al : ARTIST 2 investigators. A randomized phase III
17 trial comparing adjuvant single-agent S1, S-1 with oxaliplatin, and postoperative
18 chemoradiation with S-1 and oxaliplatin in patients with node-positive gastric cancer
19 after D2 resection : the ARTIST 2 trial. *Ann Oncol* 2021 ; 32 : 368-74.
- 20 71) Yoshikawa T, Terashima M, Mizusawa J, et al : Four courses versus eight courses of
21 adjuvant S-1 for patients with stage II gastric cancer (JCOG1104) : an open-label, phase
22 3, non-inferiority, randomised trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2019 ; 4 : 208–16.
- 23 72) Terashima M, Iwasaki Y, Mizusawa J, et al : Randomized phase III trial of gastrectomy
24 with or without neoadjuvant S-1 plus cisplatin for type 4 or large type 3 gastric cancer,
25 the short-term safety and surgical results : Japan Clinical Oncology Group Study
26 (JCOG0501). *Gastric Cancer* 2019 ; 22 : 1044-52.
- 27 73) Kang YK, Terashima M, Kim YW, et al: Adjuvant nivolumab plus chemotherapy versus
28 placebo plus chemotherapy for stage III gastric or gastro-oesophageal junction cancer
29 after gastrectomy with D2 or more extensive lymph-node dissection (ATTRACTION-
30 5): a randomised, multicentre, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*
31 *Gastroenterol Hepatol* 2024; 9: 705-717.
- 32 74) Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, et al: Perioperative chemotherapy versus
33 surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N Engl J Med*. 2006;355:11-20.
- 34 75) Al-Batran SE, Homann N, Pauligk C, et al. Perioperative chemotherapy with fluorouracil
35 plus leucovorin, oxaliplatin, and docetaxel versus fluorouracil or capecitabine plus
36 cisplatin and epirubicin for locally advanced, resectable gastric or gastro-oesophageal

- 1 junction adenocarcinoma (FLOT4): a randomised, phase 2/3 trial. Lancet.
2 2019;393:1948-1957.
- 3 76) Zhao Q, Lian C, Huo Z, et al.: The efficacy and safety of neoadjuvant chemotherapy on
4 patients with advanced gastric cancer: a multicenter randomized clinical trial. Cancer
5 medicine 2020; 9: 5731-5745. (G7C00228)
- 6 77) Kang YK, Yook JH, Park YK, et al.: PRODIGY: a Phase III Study of Neoadjuvant
7 Docetaxel, Oxaliplatin, and S-1 Plus Surgery and Adjuvant S-1 Versus Surgery and
8 Adjuvant S-1 for Resectable Advanced Gastric Cancer. Journal of clinical oncology 2021;
9 39: 2903-2913. (G7C00611)
- 10 78) Tsuburaya A, Mizusawa J, Tanaka Y, et al : Neoadjuvant chemotherapy with S-1 and
11 cisplatin followed by D2 gastrectomy with para-aortic lymph node dissection for gastric
12 cancer with extensive lymph node metastasis. Br J Surg 2014;101:653-60.
- 13 79) Kurokawa Y, Doki Y, Kitabayashi R, et al. Short-term outcomes of preoperative
14 chemotherapy with docetaxel, oxaliplatin, and S-1 for gastric cancer with extensive lymph
15 node metastasis (JCOG1704). Gastric Cancer. 2024;27:366-374.
16
17

1 E 支持・緩和医療

2 WHO は、「緩和ケア (Palliative care) とは、生命を脅かす疾患に関連する問題に直面し
3 ている患者とその家族に対して、痛みとその他の身体的問題、心理社会的問題、スピリチュ
4 アルな問題を早期に同定し、適切に評価し対応することを通して、苦痛を予防し緩和するこ
5 とによって、患者と家族の QOL を改善するアプローチである」(WHO, 2002 年)⁷⁷⁾ と定
6 義している。また、ESMO (欧州臨床腫瘍学会) は Supportive care を「がんのすべての過
7 程における、最適な快適さ、機能的、社会的に患者・家族を支援する医療」、Palliative care
8 を「治癒が望めなくなった段階でのサポート」と定義していたが⁷⁸⁾、近年はこれらを統合
9 した patient-centered care との概念を提唱している⁷⁹⁾。本邦では、がん対策推進基本計画
10 において、支持療法を「がんそのものによる症状やがん治療に伴う副作用・合併症・後遺症
11 による症状を軽減させるための予防、治療およびケアのこと」と定義しており、「Palliative
12 care, Supportive care」をそのままそれぞれ「緩和ケア、支持療法」と翻訳外挿してしまう
13 には無理がある。また、両者にはオーバーラップしている部分も大きく、包括して「支持・
14 緩和医療」と章立てすることが相応と考える。

15 本ガイドラインでは、今回あらたに支持・緩和医療として、胃癌の悪液質に対するアナモ
16 レリンの投与 (CQ15-1) について、および出血性進行胃癌の緩和的医療としての放射線照
17 射 (CQ15-2) について取り上げた。もちろん、胃癌患者やその家族も他の「がん」と同様
18 に身体的苦痛の他にも精神的、社会的苦痛およびスピリチュアルペインを含めて、さまざま
19 な苦痛を抱えている。これらすべての苦痛に対する緩和・支持医療は、がん診療の基本的な
20 部分を担っている。また、苦痛の管理を中心に支持・緩和医療分野でも、多くの臨床研究が
21 行われている。本ガイドラインの利用者は、苦痛に対する治療だけでなく、苦痛に対する援
22 助技術、コミュニケーション技術や症状管理の技術等について学ぶ必要がある。

23 文献

24 77) 日本緩和医療学会ウェブサイト

25 <https://www.jspm.ne.jp/information/WHO/index.html>

26 78) Cherny NI, Catane R, Kosmidis P : ESMO takes a stand on supportive and palliative care.
27 Ann Oncol 2003 ; 14 : 1335-7.

28 79) Jordan K, Aapro M, Kaasa S, et al: European Society for Medical Oncology (ESMO)
29 position paper on supportive and palliative care. Ann Oncol. 2018; 29: 36-43.

30
31

1 F 胃癌手術後のクリニカルパス

2 胃癌においても ERAS (enhanced recovery after surgery) プロトコルが広く普及してお
3 り、その有用性についても評価されている^{80,81)}。ERAS の導入により、早期退院が可能とな
4 ることが示されている。ただし、経口摂取時期を早めることにより合併症が増加するとの報
5 告もあり⁸²⁾、各施設において至適な時期に関して検討が必要である。特に離床に問題がな
6 い場合、第1病日からの飲水、第2病日からの soft diet の開始、第7病日から第10病日の
7 退院が可能と思われる。

8

9 文献

10 80) Tanaka R, Lee SW, Kawai M, et al : Protocol for enhanced recovery after surgery improves
11 short-term outcomes for patients with gastric cancer : a randomized clinical trial. Gastric
12 cancer 2017 ; 20 : 861-71.

13 81) Tian Y, Cao S, Liu E, et al: Randomized Controlled Trial Comparing the Short-term
14 Outcomes of Enhanced Recovery After Surgery and Conventional Care in Laparoscopic
15 Distal Gastrectomy (GISSG1901). Ann Surg 2022; 275: e15-e21.

16 82) Shimizu N, Oki E, Tanizawa Y, et al : Effect of early oral feeding on length of hospital
17 stay following gastrectomy for gastric cancer : a Japanese multicenter, randomized
18 controlled trial. Surg Today 2018 ; 48 : 865-74.

19

20

1 G 胃癌術後フォローアップ

2 胃切除後の生活指導および胃切除後症候群に対する治療を行い，再発や二次癌の早期発
 3 見のために，再発リスクに応じて計画的にフォローアップが施行されているが，術後フォロ
 4 ーアップを行うことにより延命効果が期待できるとのエビデンスは乏しい^{83,84)}。また，定
 5 期的な術後フォローアップ方法についての前向きの研究論文はないため，適切なフォロー
 6 アップ検査やフォローアップ間隔についての根拠も乏しい。しかし，いくつかの後ろ向き研
 7 究から判断して，再発，残胃癌，重複癌の発見のためには，CT 検査，腫瘍マーカー（CEA
 8 +CA19-9），内視鏡検査が有用である。腫瘍マーカーは再発時に上昇し，画像診断より2～
 9 3カ月程度先行する可能性がある⁸⁵⁾。また，胃切除術後障害に対する治療を含めて，早期癌
 10 では図1，進行癌では図2のようにフォローアップすることを参考までに提示する。

11 術後は5年間のフォローアップを原則とするが，5年以降に再発や異時性多発癌が発見さ
 12 れる場合もあることを念頭に⁸⁶⁾，自施設のみならず，紹介医，連携医，基本検診，職場検診
 13 や人間ドックなどの有効利用を個別に判断すべきである。

14 今後，術後の計画的なフォローアップが延命に寄与しているか否かについては科学的に
 15 検証していく必要がある。

16

| 術後（年月） | 1カ月 | 6カ月 | 1年 | 1年 6カ月 | 2年 | 2年 6カ月 | 3年 | 4年 | 5年 |
|---|-----|-----|----|-----------|----|-----------|----|----|----|
| 問診，診察， PS，体重 検査（末梢血， 生化学，CEA， CA19-9） | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ |
| CT and/or US | | | | | | | | | |
| 内視鏡 | | | | | | | | | |

必要に応じて
残胃がある場合必要に応じて

17 * 必要時に施行：胸部 X 線，残胃造影，大腸造影，大腸内視鏡，骨シンチ，PET-CT

18 * 5年以降は施設や検査間隔は個別に判断する。

19 図1 Stage I胃癌に対するR0術後フォローアップ

20

| 術後 (年月) | 1カ 月 | 3カ 月 | 6カ 月 | 9カ 月 | 1年 | 1年 3カ 月 | 1年 6カ 月 | 1年 9カ 月 | 2年 | 2年 6カ 月 | 3年 | 3年 6カ 月 | 4年 | 4年 6カ 月 | 5年 |
|---|---------------|---------|---------|---------|------------|---------------|---------------|---------------|----|---------------|----|---------------|----|---------------|----|
| 問診, 診察, PS, 体重 検査 (末 梢血, 生化学, CEA, CA19-9) | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ |
| CT and/or US | | | ○ | | ○ | | ○ | | ○ | ○ | ○ | | ○ | | ○ |
| 内視鏡 | 残胃がある場合必要に応じて | | | | | | | | | | | | | | |
| 術後補助 化学療法 | | | | | 1年間 or 6カ月 | | | | | | | | | | |

- 1 * 必要時に施行：胸部 X 線，残胃造影，大腸造影，大腸内視鏡，骨シンチ，PET-CT
- 2 * 5 年以降は施設や検査間隔は個別に判断する。
- 3 図 2 Stage II-III 胃癌に対する R0 切除後フォローアップ
- 4
- 5 文献
- 6 83) Kodera Y, Ito S, Yamamura Y, et al : Follow-up surveillance for recurrence after curative
- 7 gastric cancer surgery lacks survival benefit. Ann Surg Oncol 2003 ; 10 : 898-902.
- 8 84) Park CH, Park JC, Chung H, et al : Impact of the Surveillance Interval on the Survival of
- 9 Patients Who Undergo Curative Surgery for Gastric Cancer. Ann Surg Oncol 2016 ; 23 :
- 10 539-45.
- 11 85) Takahashi Y, Takeuchi T, Sakamoto J, et al : The usefulness of CEA and/or CA19-9 in
- 12 monitoring for recurrence in gastric cancer patients : a prospective clinical study. Gastric
- 13 Cancer 2003 ; 6 : 142-5.
- 14 86) Lee JH, Kim HI, Kim MG, et al : Recurrence of gastric cancer in patients who are
- 15 diseasefree for more than 5 years after primary resection. Surgery 2016 ; 159 : 1090
- 16
- 17
- 18

1 III 章 資料

2 重要臨床課題 1 低侵襲手術の適応

3 CQ1-1

4 切除可能な(一般型)胃癌に対して、腹腔鏡手術は推奨されるか？

5 (ロボット支援手術については CQ1-2 を，進行胃癌に対する腹腔鏡下胃全摘術は CQ1-3
6 を参照)

8 推奨文

9 標準治療の選択肢の一つとして腹腔鏡下幽門側胃切除術は行うことを強く推奨する。(合
10 意率 100% (10/10)，エビデンスの強さ A)

11 cStage I 胃癌に対する胃全摘，噴門側胃切除術は行うことを強く推奨する。(合意率 78%
12 (7/9)，エビデンスの強さ C)

13 いずれの術式も，内視鏡外科学会技術認定取得医ないしは同等の技量を有する術者が行
14 う，あるいは同等の技量を有する指導者のもとで行うことを推奨する。

16 解説

17 MEDLINE で"Gastric cancer", "Stomach neoplasms", "Gastrectomy", "Laparoscopy",
18 "Stage I", "Stage II", "Stage III", "QOL", "distal/total gastrectomy", "Length of stay",
19 "Postgastrectomy syndrome"のキーワードで検索した。Cochrane Library については，「胃
20 癌」の疾患概念を包括的に検索する 1 式を用いて文献検索を行った。上記のキーワードに
21 て 1,127 編 (Cochrane Library 841 編, MEDLINE 286 編) が抽出された。これにハンドサ
22 ーチ 8 編を加えた 1,135 編について，システマティックレビューを行った。一次スクリー
23 ニングで 294 編，二次スクリーニングで 103 編の論文が抽出された。定性的システマティ
24 ックレビューに含めた件数は，このうち 14 編であった。

25 幽門側胃切除術(DG)における長期成績(再発率)については 6 つの RCT の報告^[1-6]があ
26 り，腹腔鏡下幽門側胃切除術(LDG)は開腹幽門側胃切除術(ODG)に非劣性であることが示
27 され，サンプルサイズも十分である。5 試験は DG のみ^[1-5]，1 試験は全術式が含まれてお
28 り DG は 60%であった^[6]。JCOG0912 試験¹⁾および KLASS01 試験²⁾では登録症例の大半
29 が Stage IA である。6 つの RCT とともに，再発率に有意な差はなく，再発形式も明らかな差
30 を認めず，LDG による再発率の増加はないものと考えられる。進行胃癌のみの解析におい
31 ても，再発率の増加を認めなかった^[3-6]。

32 サブグループ解析では，JCOG0912 試験において BMI が 25kg/m² 以上の群で有意差はな
33 いものの無再発生存がやや悪い傾向にあったが^[1]，JLSSG0901 試験では差がなかった^[4]。一
34 方 JLSSG0901 試験では臨床病期および病理病期ともに深達度 T4a でやや悪い傾向にあっ

1 た^[4]。6つのRCTにおける対象患者の年齢上限は5つの試験で80歳以下、1つの試験で75
2 歳以下であり、近年の本邦における胃癌患者の高齢化を考えると、これらの結果を一般化する
3 には無視できない非直線性が認められる。また、全臨床試験で詳細な施設要件や術者要件
4 を設定しており、これらの結果はLDGに精通した医師によるものと考えべきである。さ
5 らに、日本の2試験ではBMIが30kg/m²未満という制限も加えられていた^[1,4]。

6 腹腔鏡下胃切除術(LG)における長期成績(生存期間)については、7つのRCTの報告^[1-7]
7 があり、7つのRCTともに、全生存率に有意な差を認めず、LGによる生存期間の短縮は
8 ないと考えられる。4試験のメタ解析および3試験の進行胃癌に限定した解析^[3-5]でも同様
9 の結果であった。

10 胃上部胃癌に対する胃全摘術(TG)の長期予後については、2つのRCT結果が報告されて
11 いるが、全症例の34%、40%と全症例に対する割合・症例数ともに低く、少ない^[6,7]。腹腔
12 鏡下胃全摘術(LTG)の安全性をみる第III相試験(JCOG1401^[8])、第II相試験(KLASS03^[9])
13 では、対象とするcStage IA/IBに対するリンパ節郭清がDGとほぼ同等であることから、
14 cStage I胃癌に対するDGの結果^[1]を外挿できるとしている。JCOG1401試験の長期成績
15 については、早期胃癌のhistorical controlとの比較となっており^[10]、LTG・腹腔鏡下噴門
16 側胃切除術(LPG)による再発率の増加は許容範囲と考えられた。

17 術後合併症については、介入試験では、JCOG0912試験^[1]、KLASS02試験^[2,11]、
18 CLASS01試験^[12]とJLSSG0901^[4]試験の5つのDG(早期・晩期で重複あり)に関する
19 RCT、CLASS02試験で1つのTGに関するRCT^[13]、オランダ^[7]から1つの全術式に関す
20 るRCTが報告されているが、合併症の定義に差を認め、その発生率にも各試験間で差を
21 認める。KLASS01試験では、術後合併症の減少が報告されているが、創関連合併症で有
22 意な減少を認める以外は、縫合不全、膵液漏、腹腔内膿瘍等の重篤な術後合併症に差を認
23 めない^[11]。JCOG0912試験^[1]、JLSSG0901試験^[4]、CLASS01試験では術後合併症の減少
24 は認めない結果であった^[12]。全体でのメタアナリシスでは全ステージおよび進行癌でも全
25 体の合併症に差はなかったが、膵液漏のみ腹腔鏡群で有意に多い結果であった。退院後の
26 長期合併症については、LDGに関する3つの介入試験の結果が報告されている^[1,4,5]。

27 KLASS02試験では有意に腹腔鏡で合併症が少なく、腸閉塞が開腹手術に多い傾向である
28 ことが報告されている^[5]。JCOG0912試験ならびJLSSG0901試験では特異的な有害事象
29 の増加は報告されていない^[1,4]。TGについての介入試験では、JCOG1401^[8]とKLASS03
30 試験^[9]の結果が報告されていて、ともにLTGに精通した医師が中心となって臨床試験が
31 行われ、ヒストリカルコントロールとの比較で、明らかな術後合併症の増加は認めないと
32 の結果が報告されている。JCOG1401^[8]では、JCOG0912の術者条件(技術認定医相当)
33 に加えて、LTGの再建の経験が15例以上、という条件が加わっており、手技の習熟が条
34 件であることに留意が必要である。

35 一方、KLASS03試験^[9]でも術者条件に年間80例以上の胃切除術および50例ずつの開
36 腹・腹腔鏡下手術を課している。

1 術後 QOL に関しては、在院日数、排ガス、経口摂取開始、疼痛コントロールを主な評
2 価項目としている。在院日数は 5 つの RCT の中で 2 つの RCT で短縮と報告している
3 [11,12]。排ガス、食事開始はそれぞれ 3 試験^[4,11,12]と 2 試験^[12,13]で腹腔鏡群において有意に
4 早いと報告している。疼痛コントロールについては JLSSG0901 試験^[4]でのみ評価されてい
5 るが、有意に腹腔鏡群で鎮痛剤の使用頻度が低いと報告している。観察研究のいくつかの
6 評価項目で腹腔鏡群に術後 QOL のメリットがある傾向が示唆されているが^[14]、QOL 評
7 価としてはバイアスリスクが多く、臨床上意義が高いと結論づけるには困難な差である。

8 手術時間に関しては、DG の全 RCT^[1,4,11,12]で腹腔鏡下手術が開腹手術と比較し、有意に
9 手術時間の延長を認めており、非一貫性は認めない。サンプルサイズも十分である。TG
10 に関しては、TG のみの RCT は 1 つで^[13]、その他は 1 つの RCT^[7]と 1 つの観察研究^[14]で
11 全術式が含まれており、解釈に一定の注意が必要であるが、一般的に DG と比べより高度
12 な技術が必要とされ、手術時間は腹腔鏡下手術で有意に延長する。

13 出血量に関しては、DG の全 RCT^[1,4,11,12]で腹腔鏡下手術が開腹手術と比較し、出血量は
14 腹腔鏡下手術で有意に減少する。サンプルサイズも十分である。また、TG に関しては、
15 TG のみの RCT は 1 つで^[13]、その他は 1 つの RCT^[7]と 1 つの観察研究^[14]で全術式が含ま
16 れており、解釈に一定の注意が必要であるが、出血量は腹腔鏡下手術で有意に減少する。

17 推奨決定投票において、DG は 10 票中 10 票(100%)の合意を得て推奨の方向・強さを決
18 定した。

19 PG,TG については、事前協議にて推奨度について議論された。これらの協議を踏まえて
20 投票を実施し、9 票中 7 票(78%)の合意を得て推奨の方向・強さを決定した。

21 22 引用文献

23 [1] Katai H, Mizusawa J, Katayama H, et al.: Survival outcomes after laparoscopy-assisted
24 distal gastrectomy versus open distal gastrectomy with nodal dissection for clinical
25 stage IA or IB gastric cancer (JCOG0912): a multicentre, non-inferiority, phase 3
26 randomised controlled trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2020; 5: 142-151.
27 (G1F10020H)

28 [2] Kim H-H, Han S-U, Kim M-C, et al.: Effect of Laparoscopic Distal Gastrectomy vs
29 Open Distal Gastrectomy on Long-term Survival among Patients with Stage i Gastric
30 Cancer: the KLASS-01 Randomized Clinical Trial. *JAMA oncol* 2019; 5: 506-513.
31 (G1C00124)

32 [3] Huang C, Liu H, Hu Y, et al.: Laparoscopic vs Open Distal Gastrectomy for Locally
33 Advanced Gastric Cancer: five-Year Outcomes from the CLASS-01 Randomized
34 Clinical Trial. *JAMA surgery* 2022; 157: 9-17. (G7C00519)

- 1 [4] Etoh T, Ohyama T, Sakuramoto S, et al.: Five-Year Survival Outcomes of Laparoscopy-
2 Assisted vs Open Distal Gastrectomy for Advanced Gastric Cancer: the JLSSG0901
3 Randomized Clinical Trial. *JAMA surgery* 2023; 158: 445-454. (G7C00523)
- 4 [5] Son SY, Hur H, Hyung WJ, et al.: Laparoscopic vs Open Distal Gastrectomy for Locally
5 Advanced Gastric Cancer: 5-Year Outcomes of the KLASS-02 Randomized Clinical
6 Trial. *JAMA surgery* 2022; 157: 879-886. (G7C00520)
- 7 [6] Shi Y, Xu X, Zhao Y, et al.: Long-term oncologic outcomes of a randomized controlled
8 trial comparing laparoscopic versus open gastrectomy with D2 lymph node dissection
9 for advanced gastric cancer. *Surgery* 2019; 165: 1211-1216. (G7C00795)
- 10 [7] van der Veen A, Brenkman HJF, Seesing MFJ, et al.: Laparoscopic Versus Open
11 Gastrectomy for Gastric Cancer (LOGICA): a Multicenter Randomized Clinical Trial.
12 *Journal of clinical oncology* 2021; 39: 978-989. (G7C00601)
- 13 [8] Katai H, Mizusawa J, Katayama H, et al.: Single-arm confirmatory trial of laparoscopy-
14 assisted total or proximal gastrectomy with nodal dissection for clinical stage I gastric
15 cancer: Japan Clinical Oncology Group study JCOG1401. *Gastric Cancer* 2019; 22:
16 999-1008. (G1F10023H)
- 17 [9] Hyung Woo Jin, Kim Hyoung-II, Yang Han-Kwang, et al.: A feasibility study of
18 laparoscopic total gastrectomy for clinical stage I gastric cancer: a prospective multi-
19 center phase II clinical trial, KLASS 03. *Gastric Cancer* 2019; 22: 214-222. (G1F00086)
- 20 [10] Kunisaki C, Katai H, Sakuramoto S, et al.: A nonrandomized controlled trial: long-term
21 outcomes of LATG/LAPG for cStage I gastric cancer: japan Clinical Oncology Group
22 Study JCOG1401. *Gastric cancer* 2024; 27: 164-175. (G7C00434)
- 23 [11] Lee HJ, Hyung WJ, Yang HK, et al.: Short-term Outcomes of a Multicenter
24 Randomized Controlled Trial Comparing Laparoscopic Distal Gastrectomy With D2
25 Lymphadenectomy to Open Distal Gastrectomy for Locally Advanced Gastric Cancer
26 (KLASS-02-RCT). *Ann Surg* 2019; 270: 983-991. (G1F10142H)
- 27 [12] Hu Y, Huang C, Sun Y, et al.: Morbidity and mortality of laparoscopic versus open D2
28 distal gastrectomy for advanced gastric cancer: a randomized controlled trial. *J Clin*
29 *Oncol* 2016; 34: 1350-1357. (G1C00136)
- 30 [13] Liu F, Huang C, Xu Z, et al.: Morbidity and Mortality of Laparoscopic vs Open Total
31 Gastrectomy for Clinical Stage I Gastric Cancer: the CLASS02 Multicenter
32 Randomized Clinical Trial. *JAMA oncology* 2020; 6: 1590-1597. (G7C00508)
- 33 [14] 14) Kinoshita T, Uyama I, Terashima M, et al.: Long-term Outcomes of Laparoscopic
34 Versus Open Surgery for Clinical Stage II/III Gastric Cancer: a Multicenter Cohort
35 Study in Japan (LOC-A Study). *Annals of surgery* 2019; 269: 887-894. (G7C00125)
- 36

1 CQ1-2

2 切除可能な（一般型）胃癌に対して、ロボット支援手術は推奨されるか？

3 （術前化学療法症例に対するロボット支援手術に関しては CQ1-4 を参照）

4

5 推奨文

6 切除可能な（一般型）胃癌に対して、ロボット支援手術を行うことを弱く推奨する。

7 ただし、ロボット支援手術を行うにあたっては、日本内視鏡外科学会の指針や保険診療の要
8 件のもとに行うことが必要である（合意率 100%（10/10）、エビデンスの強さ C）。

9

10 解説

11 MEDLINE で"Gastric cancer", "Stomach neoplasms", "Robotic surgical procedures",
12 "Cost-Benefit", "QOL", "Postgastrectomy syndrome"のキーワードで検索した。Cochrane
13 Library については、「胃癌」の疾患概念を包括的に検索する 1 式を用いて文献検索を行っ
14 た。上記のキーワードにて 1,127 編（Cochrane Library 841 編, MEDLINE 286 編）が抽出
15 された。これにハンドサーチ 1 編を加えた 1,128 編について、システマティックレビューを
16 行った。一次スクリーニングで 28 編、二次スクリーニングで 13 編の論文が抽出された。

17 ロボット支援手術（RG）の長期成績（再発率・生存期間）において、再発率に関しては
18 症例対照研究 2 編^[1,2]とコホート研究 2 編^[3,4]、レビュー 1 編^[5]があり、わが国の先進医療 B
19 で行われた単群前向き多施設共同臨床研究^[1]の報告が 1 編ある他は、いずれも後ろ向き試
20 験の報告である。いずれの試験も無再発率において RG と腹腔鏡下手術（LG）で有意差を
21 認めなかったが、大規模な介入試験はなく、その解釈には留意が必要である。

22 生存率については、症例対照研究 3 編^[1,2,6]とコホート研究 2 編^[3,4]、レビュー 1 編^[5]があ
23 り、わが国の単群前向き多施設共同臨床研究^[1]では LG と比べ RG は 3 年 OS が有意に良好
24 で、3 年 RFS も良好な傾向であったが、その他の試験では、LG と RG の生存率に有意差は
25 ないとするものが多い。

26 術後合併症については、介入試験のランダム化比較試験 2 編^[7,8]、症例対照研究 3 編^[1,9,10]、
27 コホート研究 3 編^[3,4,11]、レビュー 1 編^[5]が抽出され、LG と比較して RG の術後合併症の軽
28 減を示す報告が多いが、わが国の NCD を利用した大規模データベース研究^[9]では有意差は
29 なかったものの RG の術後合併症が多い傾向にあり、多少の非一貫性を認めた。メタアナリ
30 シスでも、RG は術後合併症が少ない傾向であり、RG は LG と比較して術後合併症を軽減
31 させることが示唆される。

32 術後在院日数については、介入試験のランダム化比較試験 2 編^[7,8]、症例対照研究 5 編
33 ^[1,12]、コホート研究 3 編^[3,4,11]、レビュー 1 編^[5]が抽出され、多少の非一貫性はあるものの、
34 RG における術後在院日数の短縮を認めた。

35 出血量については、介入試験のランダム化比較試験 2 編^[7,8]、症例対照研究 5 編^[1,6,9,10,12]、コ
36 ホート研究 3 編^[3,4,11]が抽出され、一貫して RG における出血量の減少を認めた。

1 コストについては、介入試験のランダム化比較試験 1 編^[7]、症例対照研究 1 編^[1]、コホー
2 ト研究 2 編^[3,4]、レビュー 1 編^[5]が抽出され、一貫して RG におけるコスト増加を認めた。

3 手術時間については、介入試験のランダム化比較試験 2 編^[7,8]、症例対照研究 2 編^[1,12]、
4 コホート研究 3 編^[3,4,11]が抽出され、一貫して RG における手術時間の延長を認めた。

5 以上より、RG は LG と比較して、再発、生存に関する長期予後のエビデンスは十分では
6 なく、今後の検討課題であるが、手術時間は長く、コストは高いものの、術後合併症は少な
7 く、術後在院日数を短縮させ、出血量を減少させることが示唆される。

8 推奨決定投票において、RG は 10 票中 10 票(100%)の合意を得て推奨の方向・強さを決
9 定した。

10

11 引用文献

- 12 [1] Suda Koichi, Sakai Miyoshi, Obama Kazutaka, et al.: Three-year outcomes of robotic
13 gastrectomy versus laparoscopic gastrectomy for the treatment of clinical stage I/II
14 gastric cancer: a multi-institutional retrospective comparative study. Surg Endosc 2023;
15 37: 2858-2872. (G7F00208)
- 16 [2] Li Zheng-Yan, Wei Bo, Zhou Yan-Bing, et al.: Long-term oncological outcomes of
17 robotic versus laparoscopic gastrectomy for gastric cancer: multicentre cohort study. Br
18 J Surg 2024; 111: Issue1. (G7F00226)
- 19 [3] Li Zheng-Yan, Zhou Yan-Bing, Li Tai-Yuan, et al.: Robotic Gastrectomy Versus
20 Laparoscopic Gastrectomy for Gastric Cancer: A Multicenter Cohort Study of 5402
21 Patients in China. Ann Surg 2023; 277: e87-e95. (G7F00009)
- 22 [4] Lu Jun, Li Tai-Yuan, Zhang Li, et al.: Comparison of Short-term and Three-year
23 Oncological Outcomes Between Robotic and Laparoscopic Gastrectomy for Gastric
24 Cancer: A Large Multi-center Cohort Study. Ann Surg 2024; 279: 808-817.
25 (G7F00010)
- 26 [5] Shibasaki S, Suda K, Hisamori S, et al.: Robotic gastrectomy for gastric cancer:
27 systematic review and future directions. Gastric Cancer 2023; 26: 325-338.
28 (G7F02463H)
- 29 [6] Takahashi Caitlin, Glasser Jamie, Schuster Cassie, et al.: Comparative outcomes of
30 laparoscopic and robotic approaches to gastrectomy: a National Cancer Database study.
31 Surg Endosc 2023; 37: 7530-7537. (G7F00214)
- 32 [7] Lu J, Zheng CH, Xu BB, et al.: Assessment of Robotic Versus Laparoscopic Distal
33 Gastrectomy for Gastric Cancer: a Randomized Controlled Trial. Annals of surgery
34 2021; 273: 858-867. (G7C00129)

- 1 [8] Ojima T, Nakamura M, Hayata K, et al.: Short-term Outcomes of Robotic Gastrectomy
2 vs Laparoscopic Gastrectomy for Patients With Gastric Cancer: a Randomized Clinical
3 Trial. *JAMA surgery* 2021; 156: 954-963. (G7C00518)
- 4 [9] Senthil M, Dayyani F: Phase II clinical trial of sequential treatment with systemic
5 chemotherapy and intraperitoneal paclitaxel for gastric and gastroesophageal junction
6 peritoneal carcinomatosis - STOPGAP trial. *BMC cancer* 2023; 23: 209.
7 (G7C00181)
- 8 [10] Wang Wen-Jie, Li Hong-Tao, Yu Jian-Ping, et al.: Severity and incidence of
9 complications assessed by the Clavien-Dindo classification following robotic and
10 laparoscopic gastrectomy for advanced gastric cancer: a retrospective and propensity
11 score-matched study. *Surg Endosc* 2019; 33: 3341-3354. (G7F00191)
- 12 [11] Suda Koichi, Yamamoto Hiroyuki, Nishigori Tatsuto, et al.: Safe implementation of
13 robotic gastrectomy for gastric cancer under the requirements for universal health
14 insurance coverage: a retrospective cohort study using a nationwide registry database in
15 Japan. *Gastric cancer : official journal of the International Gastric Cancer Association
16 and the Japanese Gastric Cancer Association* 2022; 25: 438-449. (G7F00104)
- 17 [12] Lu J, Wu D, Huang JB, et al.: Comparison of robotic versus laparoscopic versus open
18 distal gastrectomy for locally advanced gastric cancer: a prospective trial-based
19 economic evaluation. *Surgical endoscopy* 2023; 37: 7472-7485. (G7C00812)

20
21

1 CQ1-3

2 (一般型) 進行胃癌に対する腹腔鏡下胃全摘術は推奨されるか？

3 (術前化学療法症例に対する腹腔鏡下手術に関しては CQ1-4 を参照)

4

5 推奨文

6 標準治療の選択肢の一つとして進行胃癌に対する腹腔鏡下胃全摘術は行うことを弱く推奨
7 する。

8 ただし、日本内視鏡外科学会技術認定取得医ないしは同等の技量を有する術者が行う、あ
9 るいは同等の技量を有する指導者のもとで行うことを推奨する。(合意率 90% (9/10), エ
10 ビデンスの強さ C)

11

12 解説

13 MEDLINE で "Gastric cancer", "Stomach neoplasms", "Stage II", "Stage III",
14 "Advanced", "Laparoscopic total gastrectomy"のキーワードで検索した。Cochrane Library
15 については、「胃癌」の疾患概念を包括的に検索する 1 式を用いて文献検索を行った。上
16 記のキーワードにて 1,127 編 (Cochrane Library 841 編, MEDLINE 286 編) が抽出され、
17 システマティックレビューを行った。一次スクリーニングで 113 編, 二次スクリーニング
18 で 25 編の論文が抽出された。

19 進行胃癌に対する腹腔鏡下胃全摘術の再発率の増加に関しては 6 編の論文が抽出された
20 [1-6]。全て後ろ向きな検討であるが、全体の解析集団に対しては、Propensity score
21 matching(PSM)等の手法でバイアスを減らす工夫をして比較検討している。しかしなが
22 ら、進行胃癌に対する胃全摘術症例のみに対する PSM 等の手法は採用されていないもの
23 が多い。中国の 1 編^[1]を除いて全ての論文で無再発生存率等の再発に関する報告で有意な
24 差は認めず、非一貫性はないと判断される。1 編のみ脾臓合併切除を伴った胃全摘術症例
25 の解析である^[2]が、他は胃全摘術の解析である。術前化学療法を行った症例が 30%含まれ
26 ている報告がある^[3]が、50%を超える報告については除外した。結果として非直線性に大
27 きな問題はないと考える。中国の報告 1 編^[1]では、腹腔鏡下胃全摘術の再発率が有意に低
28 かったが、他の 5 編の報告^[2-5]では、無再発生存率等の再発イベントに関連する解析で開腹
29 胃全摘術と腹腔鏡下胃全摘術の間に有意な差を認めていない。以上のことから、進行胃癌
30 に対する腹腔鏡下胃全摘術で再発率の増加を来たすリスクは低いと判断される。

31 進行胃癌に対する腹腔鏡下胃全摘術の生存期間の短縮については 11 編の論文が抽出さ
32 れた^[1-11]。全て後ろ向きな検討であるが、全体の解析集団に対しては、PSM 等の手法で
33 バイアスを減らす工夫をして比較をしている。しかしながら、進行胃癌に対する胃全摘術症
34 例のみに対する PSM 等の手法はされていないものが多い。中国からの報告 1 編¹⁾では、
35 腹腔鏡下胃全摘術の生存率が有意に良好であったが、他の 10 編の報告では、開腹胃全摘
36 術と腹腔鏡下胃全摘術の間に生存率の有意な差を認めていない。以上のことから、進行胃

1 癌に対する腹腔鏡下胃全摘術で、生存期間の短縮を来たすリスクは低いと判断される。
2 進行胃癌に対する腹腔鏡下胃全摘術の術後合併症の減少については、10編の症例対照研究
3 [1-4,8-10,12-14]からのメタアナリシスを行い、腹腔鏡下胃全摘術は術後合併症が少ない傾向を
4 認めたが、有意な差を認めていない。出血量の減少については、9編の症例対照研究から
5 [1-4,8-10,13,14]のメタアナリシスを行い、腹腔鏡下胃全摘術は有意に出血量が少ない結果であ
6 った。術後在院日数の短縮に関しては、10編の症例対照研究[1-4,8-10,11,13,14]からのメタアナ
7 リシスを行い、腹腔鏡下胃全摘術は有意に術後在院日数を短縮していた。手術時間の延長
8 に関しては、9編の症例対照研究から[1-4,8-10,13,14]のメタアナリシスを行い、腹腔鏡下胃全摘
9 術は有意に手術時間が延長していた。

10 推奨決定投票において、進行胃癌に対する TG は 10 票中 9 票(90%)の合意を得て推奨
11 の方向・強さを決定した。

12 13 引用文献

- 14 [1] Zhao Yinquan, Zhang Jiaxin, Yang Dong, et al.: Feasibility of laparoscopic total
15 gastrectomy for advanced Siewert type and type esophagogastric junction
16 carcinoma: A propensity score-matched case-control study. Asian J Surg 2019; 42: 805-
17 813. (G7F00044)
- 18 [2] Akimoto Eigo, Kinoshita Takahiro, Sato Reo, et al.: Feasibility of laparoscopic total
19 gastrectomy with splenectomy for proximal advanced gastric cancer: A comparative
20 study with open surgery. Asian J Endosc Surg 2021; 14: 417-423. (G7F00039)
- 21 [3] Illuminati Giulio, D'Urso Antonio, Fiori Enrico, et al.: Laparoscopy-assisted vs open
22 total gastrectomy with D2 lymphadenectomy for advanced gastric cancer: results of a
23 retrospective, multicenter study. Updates Surg 2023; 75: 1645-1651. (G7F00233)
- 24 [4] Feng Xingyu, Chen Xin, Ye Zaisheng, et al.: Laparoscopic Versus Open Total
25 Gastrectomy for Advanced Gastric Cancer: A Multicenter, Propensity Score-Matched
26 Cohort Study in China. Frontiers in oncology 2021; 11: 780398. (G7F00087)
- 27 [5] Liu Dongliang, Liang Lichuan, Liu Liu, et al.: Short-term outcomes and prognosis of
28 laparoscopy-assisted total gastrectomy in elderly patients with stomach cancer. Surg
29 Endosc 2020; 34: 5428-5438. (G7F00194)
- 30 [6] Kinoshita Takahiro, Akimoto Eigo, Yura Masahiro, et al.: Survival outcomes of
31 laparoscopic versus open total gastrectomy with nodal dissection for gastric cancer in a
32 high-volume Japanese center: A propensity score-matched analysis. Annals of
33 gastroenterological surgery 2023; 7: 53-62. (G7F00005)
- 34 [7] Kinoshita T, Uyama I, Terashima M, et al.: Long-term Outcomes of Laparoscopic
35 Versus Open Surgery for Clinical Stage II/III Gastric Cancer: a Multicenter Cohort
36 Study in Japan (LOC-A Study). Annals of surgery 2019; 269: 887-894. (G7C00125)

- 1 [8] Lin Jianxian, Huang Changming, Zheng Chaohui, et al.: A matched cohort study of
2 laparoscopy-assisted and open total gastrectomy for advanced proximal gastric cancer
3 without serosa invasion. Chinese medical journal 2014; 127: 403-407. (G7F00066)
- 4 [9] Bo T, Peiwu Y, Feng Q, et al.: Laparoscopy-assisted vs. open total gastrectomy for
5 advanced gastric cancer: long-term outcomes and technical aspects of a case-control
6 study. J Gastrointest Surg 2013; 17: 1202-1208. (G7F00135)
- 7 [10] Mao Xin-Yu, Zhu Hua, Wei Wei, et al.: Comparison of long-term oncologic outcomes
8 laparoscopy-assisted gastrectomy and open gastrectomy for gastric cancer.
9 Langenbecks Arch Surg 2021; 406: 437-447. (G7F00160)
- 10 [11] Sweigert Patrick J, Eguia Emanuel, Nelson Marc H, et al.: Total gastrectomy in patients
11 with gastric adenocarcinoma: Is there an advantage to the minimally invasive
12 approach?. Surgery 2019; 166: 623-631. (G7F00178)
- 13 [12] Sakamoto Takashi, Fujiogi Michimasa, Matsui Hiroki, et al.: Short-Term Outcomes of
14 Laparoscopic and Open Total Gastrectomy for Gastric Cancer: A Nationwide
15 Retrospective Cohort Analysis. Ann Surg Oncol 2020; 27: 518-526. (G7F00017)
- 16 [13] Fan Yingcong, Liu Maoxing, Li Shijie, et al.: Surgical and oncological efficacy of
17 laparoscopic-assisted total gastrectomy versus open total gastrectomy for gastric cancer
18 by propensity score matching: a retrospective comparative study. J Cancer Res Clin
19 Oncol 2021; 147: 2153-2165. (G7F00122)
- 20 [14] Shibuya Kazuaki, Kawamura Hideki, Takahashi Shusaku, et al.: Short-term and Long-
21 term Outcomes Following Laparoscopic Gastrectomy for Advanced Gastric Cancer
22 Compared With Open Gastrectomy. Surg Laparosc Endosc Percutan Tech 2019; 29:
23 297-303. (G7F00217)
- 24
25

1 CQ1-4

2 術前化学療法症例に対する低侵襲手術(腹腔鏡下手術/ロボット支援手術)は推奨されるか？

3

4 推奨文

5 術前化学療法症例に対して、低侵襲手術を行うことを弱く推奨する。

6 ただし、日本内視鏡外科学会技術認定取得医ないしは同等の技量を有する術者が行う、あ
7 るいは同等の技量を有する指導者のもとで行うことを推奨する。(合意率 100%

8 (10/10), エビデンスの強さ C)

9

10 解説

11 MEDLINE で"Gastric cancer", "Stomach neoplasms", "Laparoscopy", " Gastrectomy", "
12 Robotic surgical procedures", "Neoadjuvant chemotherapy", "Minimally invasive surgery"の
13 キーワードで検索した。Cochrane Library については、「胃癌」の疾患概念を包括的に検索
14 する 1 式を用いて文献検索を行った。上記のキーワードにて 1,127 編 (Cochrane Library
15 841 編, MEDLINE 286 編) が抽出され、システマティックレビューを行った。一次スクリ
16 ーニングで 27 編, 二次スクリーニングで 6 編の論文が抽出された。

17 ランダム化介入試験が 2 編あり、うち 1 編は欧州からの多施設共同研究だが胃全摘術の
18 み^[1]、他の 1 編は中国からの単施設の幽門側胃切除術のみを対象としていた^[2]。他には中国
19 からの単施設の前向き観察研究が 2 編^[3,4]、また後ろ向きの観察研究を含むメタアナリシ
20 スが 2 編であった^[5,6]。わが国の試験やロボット支援手術を含む試験は抽出されなかった。

21 予後に関しては欧州の多施設共同の胃全摘術のみの介入試験において腹腔鏡下手術での
22 1 年生存率は 85.5%、開腹術では 90.4%で有意差を認めなかった^[1]。しかし、わが国の標準
23 治療である術後補助化学療法は行われていない。中国の単施設の前向き観察研究では 3 年
24 生存率で腹腔鏡下手術は 68.4%、開腹術は 60.5%で有意差を認めなかった^[3]。再発率を示
25 した論文はなかった。

26 術後合併症は中国の幽門側胃切除術の介入試験において腹腔鏡下手術で有意に全合併症
27 が減少することが報告されたが^[2]、介入試験および観察研究で各々メタアナリシスを行った
28 ところ有意差は認めなかった。術後在院日数は介入研究では有意差はなく^[1,2]、観察研究の
29 1 編でのみ腹腔鏡下手術が有意に短縮していたが^[3]、他の 1 編では有意差がなかった^[4]。手
30 術時間は介入研究の 2 編ともに腹腔鏡下手術が有意に延長していたが^[1,2]、観察研究の 2 編
31 ともに有意差がなかった^[3,4]。出血量は介入研究の 2 編とも有意差がなく^[1,2]、観察研究の 1
32 編でのみ腹腔鏡下手術が有意に減少していたが^[3]、他の 1 編とメタアナリシスを行ったとこ
33 ろ有意差はなかった。入院費用については中国の介入試験のみで報告されたが有意差はな
34 かった^[2]。術後鎮痛に関しては中国の介入試験では鎮痛剤の投与回数をアウトカムとしてい
35 たが有意差はなかった^[2]。観察研究の 1 編ではアウトカムがモルヒネの総投与量であり、腹
36 腔鏡下手術で有意に減少した^[4]。

1 生存期間や術後短期成績においては腹腔鏡下手術と開腹術で差がないと考えられるが、
2 エビデンスレベルが強いとは言えない。ただし腹腔鏡下手術では手術時間が延長すること
3 が示唆される。

4 推奨決定投票において、術前化学療法に対する低侵襲手術は 10 票中 10 票(100%)の合
5 意を得て推奨の方向・強さを決定した。

6 7 引用文献

- 8 [1] van der Wielen Nicole, Straatman Jennifer, Daams Freek, et al.: Open versus minimally
9 invasive total gastrectomy after neoadjuvant chemotherapy: results of a European
10 randomized trial. Gastric cancer : official journal of the International Gastric Cancer
11 Association and the Japanese Gastric Cancer Association 2021; 24: 258-271. (G7F00101)
- 12 [2] Li Z, Shan F, Ying X, et al.: Assessment of Laparoscopic Distal Gastrectomy After
13 Neoadjuvant Chemotherapy for Locally Advanced Gastric Cancer: a Randomized
14 Clinical Trial. JAMA surgery 2019; 154: 1093-1101. (G7C00514)
- 15 [3] Yu Chang-Da, Zhang Ke: Efficacy and safety of laparoscopic vs open gastrectomy after
16 neoadjuvant therapy for locally advanced gastric cancer. World journal of clinical cases
17 2023; 11: 7795-7805. (G7F00235)
- 18 [4] Li Z, Shan F, Wang Y, et al.: Laparoscopic versus open distal gastrectomy for locally
19 advanced gastric cancer after neoadjuvant chemotherapy: safety and short-term
20 oncologic results. Surgical endoscopy and other interventional techniques 2016; 30:
21 4265-4271. (G1C00456)
- 22 [5] Pang Hua-Yang, Chen Xiu-Feng, Chen Li-Hui, et al.: Comparisons of perioperative and
23 long-term outcomes of laparoscopic versus open gastrectomy for advanced gastric cancer
24 after neoadjuvant therapy: an updated pooled analysis of eighteen studies. Eur J Med Res
25 2023; 28: 224. (G7F00077)
- 26 [6] Liao Xu-Liang, Liang Xian-Wen, Pang Hua-Yang, et al.: Safety and Efficacy of
27 Laparoscopic Versus Open Gastrectomy in Patients With Advanced Gastric Cancer
28 Following Neoadjuvant Chemotherapy: A Meta-Analysis. Frontiers in oncology 2021; 11:
29 704244. (G7F00085)

30
31

重要臨床課題 2 機能温存手術の有用性

CQ2-1

胃体部の早期胃癌に対して幽門保存胃切除術は推奨されるか？

推奨文

胃体部の早期胃癌に対する機能温存術式として、幽門保存胃切除術を行うことを弱く推奨する。(合意率 100% (10/10), エビデンスの強さ C)

解説

本 CQ に対し、アウトカムとして「再発」, 「縫合不全, 術後出血といった術後合併症の増加」, 「ダンピング症候群, 下痢, 胆石症といった術後後遺症の減少」, 「胃排出遅延, 逆流性食道炎といった術後後遺症の増加」, 「体重減少の抑制」, 「栄養状態の維持」, 「QOL の維持」, 「手術手技の煩雑さ, 手術時間」を設定し, "pylorus-preserving gastrectomy", "postgastrectomy symptoms", "quality of life", "nutritional status", "lymph node dissection" をキーワードとして文献検索を行った。抽出された 1,109 編 (Cochrane 937 編, MEDLINE 155 編, ハンドサーチ 17 編) を一次スクリーニングで 172 編に絞り込み, さらに二次スクリーニングにて 21 編を採択してシステマティックレビューを行った。本 CQ に対する推奨の作成にあたっては, 術後後遺症の減少または増加, QOL の維持を重要視した。

幽門保存胃切除術 (Pylorus-preserving gastrectomy, PPG) は胃上部 1/3 と幽門部および幽門前庭部の一部を残した胃切除術であり, 幽門機能を温存することによる益を考慮した術式である。リンパ節転移のない, 幽門から腫瘍遠位側までの距離が 4cm 以上^[1-4]の M 領域早期胃癌が手術適応となる。通常, 75 歳を超える高齢者や, 食道裂孔ヘルニア, 逆流性食道炎を有する患者には実施されない^[2]。

腫瘍学的には, 対象が早期胃癌のためイベントが少なく統計学的評価は困難ではあるが, 開腹においても腹腔鏡下においてもその再発率に関しては, 幽門側胃切除 (Distal gastrectomy, DG) と比較し有意差は認めない^[1-3,5,6], という結論に矛盾はない。

手術手技に関しては, PPG は吻合口が大きいと煩雑さが増す。しかしながら手術時間については, PPG が有意に長いとする報告は少なく^[6,8,9], 両者に有意差はないとする報告が多い^[5,9-13]。ただし, 再建方法は手縫いやステイプラーによる吻合法とさまざまであり, 統合解析は難しい。術後合併症においては RCT による報告^[7], および後方視的観察研究による報告^[3,5,6,8-14]において, いずれも有意差は示されていない。

術後障害や QOL に関して, PGSAS などを用いた後方視的アンケート調査の結果によると, PPG では下痢やダンピング症状が軽度であることが報告されている^[8,11,13,15-17]。体重減少に関しては, 術後 1 年後までは PPG において体重減少が抑えられる^[5,10,14-17]が, 2 年後以

1 降では差はなくなる，と報告されている^[8,10,11,13,18]。術後栄養状態については，その評価方
2 法や時期がまちまちではあるが，PPG において良好との報告が多い^[2,5,8-11,14]。一方，PPG
3 に特徴的な合併症として食物排出遅延の報告がある^[1-3]が，逆流性食道炎に関しては DG が
4 多いと報告されている^[8,11]。

5 以上より，益と害とのバランス，エビデンスレベルの強さを勘案し，「胃体部の早期胃
6 癌に対して PPG を行うことを弱く推奨する」とした。

7 推奨決定投票において，10 票中 10 票(100%)の合意を得て推奨の方向・強さを決定し
8 た。

9

10 引用文献

- 11 [1] Kim Baek-Hui, Hong Soon Won, Kim Jong Won, et al.: Oncologic safety of pylorus-
12 preserving gastrectomy in the aspect of micrometastasis in lymph nodes at stations 5
13 and 6. *Ann Surg Oncol* 2014; 21: 533-538. (G1F00330)
- 14 [2] Tsujiura Masahiro, Hiki Naoki, Ohashi Manabu, et al.: Excellent Long-Term Prognosis
15 and Favorable Postoperative Nutritional Status After Laparoscopic Pylorus-Preserving
16 Gastrectomy. *Ann Surg Oncol* 2017; 24: 2233-2240. (G1F00333)
- 17 [3] Suh YS, Han DS, Kong SH, et al.: Laparoscopy-assisted pylorus-preserving gastrectomy
18 is better than laparoscopy-assisted distal gastrectomy for middle-third early gastric
19 cancer. *Ann Surg* 2014; 259: 485-493. (G1C00189)
- 20 [4] Jiang Xiaohua, Hiki Naoki, Nunobe Souya, et al.: Postoperative outcomes and
21 complications after laparoscopy-assisted pylorus-preserving gastrectomy for early
22 gastric cancer. *Ann Surg* 2011; 253: 928-933. (G1F00327)
- 23 [5] Zhu Chun-Chao, Cao Hui, Berth Felix, et al.: Pylorus-preserving gastrectomy for early
24 cancer involving the upper third: can we go higher?. *Gastric cancer : official journal of*
25 *the International Gastric Cancer Association and the Japanese Gastric Cancer*
26 *Association* 2019; 22: 881-891. (G7F00300)
- 27 [6] Aizawa M, Honda M, Hiki N, et al.: Oncological outcomes of function-preserving
28 gastrectomy for early gastric cancer: a multicenter propensity score matched cohort
29 analysis comparing pylorus-preserving gastrectomy versus conventional distal
30 gastrectomy. *Gastric Cancer* 2017; 20: 709-717. (G1F10006H)
- 31 [7] Park DJ, Kim YW, Yang HK, et al.: Short-term outcomes of a multicentre randomized
32 clinical trial comparing laparoscopic pylorus-preserving gastrectomy with laparoscopic
33 distal gastrectomy for gastric cancer (the KLASS-04 trial). *British journal of surgery*
34 2021; 108: 1043-1049. (G7C00209)
- 35 [8] Eom Bang Wool, Park Boram, Yoon Hong Man, et al.: Laparoscopy-assisted pylorus-
36 preserving gastrectomy for early gastric cancer: A retrospective study of long-term

- 1 functional outcomes and quality of life. *World journal of gastroenterology* 2019; 25:
2 5494-5504. (G7F00385)
- 3 [9] Tsujiura Masahiro, Hiki Naoki, Ohashi Manabu, et al.: Should pylorus-preserving
4 gastrectomy be performed for overweight/obese patients with gastric cancer?. *Gastric*
5 *cancer : official journal of the International Gastric Cancer Association and the*
6 *Japanese Gastric Cancer Association* 2019; 22: 1247-1255. (G7F00303)
- 7 [10] Terayama Masayoshi, Ohashi Manabu, Makuuchi Rie, et al.: A continuous muscle-
8 sparing advantage of pylorus-preserving gastrectomy for older patients with cT1N0M0
9 gastric cancer in the middle third of the stomach. *Gastric cancer : official journal of the*
10 *International Gastric Cancer Association and the Japanese Gastric Cancer Association*
11 2023; 26: 145-154. (G7F00308)
- 12 [11] Huang Chen, Yu Fengrong, Zhao Gang, et al.: Postoperative quality of life after
13 laparoscopy-assisted pylorus-preserving gastrectomy compared with laparoscopy-
14 assisted distal gastrectomy for early gastric cancer. *J Gastroenterol Hepatol* 2020; 35:
15 1712-1719. (G7F00325)
- 16 [12] Shibata C, Shiiba KI, Funayama Y, et al.: Outcomes after pylorus-preserving
17 gastrectomy for early gastric cancer: a prospective multicenter trial. *World J Surg* 2004;
18 28: 857-861. (G1C00208)
- 19 [13] Hosoda K, Yamashita K, Sakuramoto S, et al.: Postoperative quality of life after
20 laparoscopy-assisted pylorus-preserving gastrectomy compared With laparoscopy-
21 assisted distal gastrectomy: A cross-sectional postal questionnaire survey. *Am J Surg*
22 2017; 213: 763-770. (G1F10001H)
- 23 [14] Xia Xiang, Xu Jia, Zhu Chunchao, et al.: Objective evaluation of clinical outcomes of
24 laparoscopy-assisted pylorus-preserving gastrectomy for middle-third early gastric
25 cancer. *BMC Cancer* 2019; 19: 481. (G7F00276)
- 26 [15] Nunobe S, Sasako M, Saka M, et al.: Symptom evaluation of long-term postoperative
27 outcomes after pylorus-preserving gastrectomy for early gastric cancer. *Gastric Cancer*
28 2007; 10: 167-72. (G1F10005H)
- 29 [16] Tanizawa Y, Tanabe K, Kawahira H, et al.: Specific Features of Dumping Syndrome
30 after Various Types of Gastrectomy as Assessed by a Newly Developed Integrated
31 Questionnaire, the PGSAS-45. *Dig Surg* 2016; 33: 94-103. (G1F10003H)
- 32 [17] Fujita J, Takahashi M, Urushihara T, et al.: Assessment of postoperative quality of life
33 following pylorus-preserving gastrectomy and Billroth-I distal gastrectomy in gastric
34 cancer patients: results of the nationwide postgastrectomy syndrome assessment study.
35 *Gastric cancer* 2016; 19: 302-311. (G1C00192)

- 1 [18] Lee Hwa-Jeong, Alzahrani Khalid Mohammed, Kim Sa-Ra, et al.: Comparison between
- 2 laparoscopic pylorus-preserving gastrectomy and laparoscopic distal gastrectomy for
- 3 overweight patients with early gastric cancer. Annals of surgical treatment and research
- 4 2023; 104: 18-26. (G7F00267)

胃癌治療ガイドライン改訂第7版(案)

1 CQ2-2

2 胃癌に対する機能温存手術として噴門側胃切除は推奨されるか？

3

4 推奨文

5 胃上部の癌に対する機能温存術式として噴門側胃切除術を行うことを弱く推奨する。(合
6 意率 90% (9/10), エビデンスの強さ C)

7

8 解説

9 本 CQ に対し、アウトカムとして「再発」, 「縫合不全, 術後出血といった術後合併症の
10 増加」, 「ダンピング症候群, 下痢, 巨赤芽球性貧血, 鉄欠乏性貧血といった術後後遺症の
11 減少」, 「胃排出遅延, 逆流性食道炎といった術後後遺症の増加」, 「体重減少の抑制」, 「栄養
12 状態の維持」, 「術後 QOL の維持」, 「手術手技の煩雑さ, 手術時間」を設定し, ” proximal
13 gastrectomy”, ” upper-third gastric cancer”, “esophagogastric junction”,
14 “postgastrectomy symptoms”, ” reconstruction”をキーワードとして文献検索を行った。抽
15 出された 1,092 編 (Cochrane 937 編, MEDLINE 155 編) を一次スクリーニングで 47 編
16 に絞り込み, さらに二次スクリーニングにて 25 編を採択してシステマティックレビュー
17 を行った。本 CQ に対する推奨の作成にあたっては, 術後合併症・後遺症 (とくに逆流性
18 食道炎), 術後の体重変化・栄養状態を重要視した。手術の煩雑さ (手術時間) に関して
19 は, それを上回る益があれば価値があるとした。

20 噴門側胃切除術 (Proximal gastrectomy, PG) のアウトカムを胃全摘術 (Total gastrectomy,
21 TG) と比較した前向きランダム化試験は 2 編で^[1,2], いずれもビタミン B12 の補充頻度,
22 胃切除症状の有無に有意差を認めるのみであった。その他の報告はすべて後ろ向き観察研
23 究またはレビュー論文によるものであり, TG で手術時間が若干延長すること以外に有意
24 な結果が得られなかったことから, 全体的なエビデンスレベルは強いとはいえない。

25 再発に関しては, PG と TG を比較した, 背景因子に差がないいくつかの観察研究にお
26 いて, 両群間の再発率に差がないことが報告されているが^[1,3-8], 1 編^[7]を除いて早期癌のみ
27 を解析対象としているため, 進行癌に対する PG の腫瘍学的安全性は評価できない。術後合
28 併症発生割合については, 縫合不全, 術後出血に関しては両群間で有意差は認めなかったが,
29 PG 群に吻合部狭窄が多いとする報告や^[4,5,9], 食道残胃吻合でのみ吻合部狭窄が増加すると
30 の報告もあった^[10]。

31 術後の後遺症 (ダンピング症状, 下痢, 貧血), 体重, 栄養状態, QOL に関しては, 多数
32 の観察研究において PG 優位の結果が報告されており^[1-6,8-20], 機能温存を目的として PG を
33 選択することは意義があると考えられる。

34 一方で, PG では術後の逆流性食道炎が多いという報告が 6 編存在し^[3,5,10,20-22], その克服
35 が課題である。術式別では, 食道残胃吻合で有意に増加したという報告が見られ^[10], 食道残
36 胃吻合に何らかの噴門形成を加えるか, 有茎空腸間置, ダブルトラクトなどの方法で食道一

1 残胃間に空腸を介在させる術式を考慮すべきである。

2 現時点では、PGによって期待できる益が、こうした術後後遺障害に基づく害を確実に上
3 回るものであるという証明はなされていない。ただし、一般的には根治性を損なわない限り
4 において可能な範囲で胃を温存する意義は大きいと考えられ、PG について説明を受けた
5 患者はその選択を受け入れ易いと推察される。

6 以上より、害と益のバランス、エビデンスレベルの強さ、患者の希望などを勘案し、
7 「胃上部の癌に対する機能温存術式として噴門側胃切除術を行うことを弱く推奨する」と
8 した。

9 推奨決定投票に際しては、進行癌に対する PG の推奨についての事前協議があり、解説
10 文が修正された。これらの協議を踏まえて投票を実施し、10 票中 9 票(90%)の合意を得て
11 推奨の方向・強さを決定した。

12 13 14 引用文献

- 15 [1] Park DJ, Han SU, Hyung WJ, et al.: Effect of Laparoscopic Proximal Gastrectomy With
16 Double-Tract Reconstruction vs Total Gastrectomy on Hemoglobin Level and Vitamin
17 B12 Supplementation in Upper-Third Early Gastric Cancer: a Randomized Clinical
18 Trial. JAMA network open 2023; 6: e2256004. (G7C00503)
- 19 [2] Yoo CH, Sohn BH, Han WK, et al.: Proximal gastrectomy reconstructed by jejunal
20 pouch interposition for upper third gastric cancer: prospective randomized study.
21 World J Surg 2005; 29: 1592-1599. (G1C00463)
- 22 [3] Yamasaki Makoto, Takiguchi S, Omori T, et al.: Multicenter prospective trial of total
23 gastrectomy versus proximal gastrectomy for upper third cT1 gastric cancer. Gastric
24 cancer : official journal of the International Gastric Cancer Association and the
25 Japanese Gastric Cancer Association 2021; 24: 535-543. (G7F00305)
- 26 [4] Chen Yi-Chuan, Lu Li, Fan Kai-Hu, et al.: Proximal gastrectomy versus total
27 gastrectomy for adenocarcinoma of the esophagogastric junction: a meta-analysis. J
28 Comp Eff Res 2019; 8: 753-766. (G7F00313)
- 29 [5] Huh Yeon-Ju, Lee Hyuk-Joon, Oh Seung-Young, et al.: Clinical Outcome of Modified
30 Laparoscopy-Assisted Proximal Gastrectomy Compared to Conventional Proximal
31 Gastrectomy or Total Gastrectomy for Upper-Third Early Gastric Cancer with Special
32 References to Postoperative Reflux Esophagitis. J Gastric Cancer 2015; 15: 191-200.
33 (G7F00315)
- 34 [6] Ma Xiaoming, Zhao Mingzuo, Wang Jian, et al.: Clinical Comparison of Proximal
35 Gastrectomy With Double-Tract Reconstruction Versus Total Gastrectomy With Roux-
36 en-Y Anastomosis for Siewert Type II/III Adenocarcinoma of the Esophagogastric

- 1 Junction. *J Gastric Cancer* 2022; 22: 220-234. (G7F00322)
- 2 [7] Ko Hyo Jung, Kim Ki Hyun, Lee Si-Hak, et al.: Can Proximal Gastrectomy with
3 Double-Tract Reconstruction Replace Total Gastrectomy? A Propensity Score
4 Matching Analysis. *J Gastrointest Surg* 2020; 24: 516-524. (G7F00330)
- 5 [8] Li ZhiGuo, Dong JianHong, Huang QingXing: Feasibility of laparoscopic proximal
6 gastrectomy with piggyback jejunal interposition double-tract reconstruction for
7 proximal gastric cancer: A propensity score-matching analysis. *J Minim Access Surg*
8 2023; 19: 20-27. (G7F00340)
- 9 [9] Hosoda Kei, Yamashita Keishi, Katada Natsuya, et al.: Potential benefits of
10 laparoscopy-assisted proximal gastrectomy with esophagogastrostomy for cT1 upper-
11 third gastric cancer. *Surg Endosc* 2016; 30: 3426-3436. (G7F00364)
- 12 [10] Lee Inhyeok, Oh Youjin, Park Shin- Hoo, et al.: Postoperative nutritional outcomes and
13 quality of life-related complications of proximal versus total gastrectomy for upper-
14 third early gastric cancer: a meta-analysis. *Sci Rep* 2020; 10: 21460. (G7F00355)
- 15 [11] Kunisaki Chikara, Yoshida Kazuhiro, Yoshida Masashi, et al.: Effects of Proximal
16 Gastrectomy and Various Clinical Factors on Postoperative Quality of Life for Upper-
17 third Gastric Cancer Assessed using the Postgastrectomy Syndrome Assessment Scale-
18 45 (PGSAS-45): A PGSAS NEXT Study. *Ann Surg Oncol* 2022; 29: 3899-3908.
19 (G7F00266)
- 20 [12] Hiramatsu Yoshihiro, Kikuchi Hiroto, Takeuchi Hiroya: Function-Preserving
21 Gastrectomy for Early Gastric Cancer. *Cancers* 2021; 13: 6223. (G7F00285)
- 22 [13] Lu Shuaibing, Ma Fei, Zhang Zhandong, et al.: Various Kinds of Functional Digestive
23 Tract Reconstruction Methods After Proximal Gastrectomy. *Frontiers in oncology*
24 2021; 11: 685717. (G7F00293)
- 25 [14] Ma Fei, Guo Dandan, Zhang Bin, et al.: Short and long-term outcomes after proximal
26 gastrectomy with double tract reconstruction for Siewert type III adenocarcinoma of
27 the esophagogastric junction: a propensity score matching study from a 10-year
28 experience in a high-volume hospital. *J Gastrointest Oncol* 2020; 11: 1261-1273.
29 (G7F00326)
- 30 [15] Yamamoto Masaaki, Omori Takeshi, Shinno Naoki, et al.: Laparoscopic Proximal
31 Gastrectomy with Novel Valvuloplastic Esophagogastrostomy vs. Laparoscopic Total
32 Gastrectomy for Stage I Gastric Cancer: a Propensity Score Matching Analysis. *J*
33 *Gastrointest Surg* 2022; 26: 2041-2049. (G7F00143)
- 34 [16] Xiang Renshen, Song Wei, Ren Jun, et al.: Proximal gastrectomy with double-tract
35 reconstruction versus total gastrectomy for proximal early gastric cancer: A systematic
36 review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2021; 100: e27818. (G7F00352)

- 1 [17] Wang Yong, Chen Ke, Feng Xu, et al.: Comparison of laparoscopic proximal
2 gastrectomy with double-tract reconstruction and laparoscopic total gastrectomy for
3 proximal gastric cancer with stage cT1-2. *Medicine (Baltimore)* 2021; 100: e28115.
4 (G7F00168)
- 5 [18] Tsumura Tomoko, Kuroda Shinji, Nishizaki Masahiko, et al.: Short-term and long-term
6 comparisons of laparoscopy-assisted proximal gastrectomy with esophagogastrostomy
7 by the double-flap technique and laparoscopy-assisted total gastrectomy for proximal
8 gastric cancer. *PLoS One* 2020; 15: e0242223. (G7F00173)
- 9 [19] Hipp Julian, Hillebrecht Hans Christian, Kalkum Eva, et al.: Systematic review and
10 meta-analysis comparing proximal gastrectomy with double-tract-reconstruction and
11 total gastrectomy in gastric and gastroesophageal junction cancer patients: Still no
12 sufficient evidence for clinical decision-making. *Surgery* 2023; 173: 957-967.
13 (G7F00356)
- 14 [20] Tanioka Toshiro, Waratchanont Rawat, Fukuyo Ryosuke, et al.: Surgical and nutritional
15 outcomes of laparoscopic proximal gastrectomy versus total gastrectomy: a meta-
16 analysis. *Surg Endosc* 2020; 34: 1061-1069. (G7F00366)
- 17 [21] Zhao Lulu, Ling Rui, Chen Jinghua, et al.: Clinical Outcomes of Proximal Gastrectomy
18 versus Total Gastrectomy for Proximal Gastric Cancer: A Systematic Review and Meta-
19 Analysis. *Dig Surg* 2021; 38: 1-13. (G7F00291)
- 20 [22] Sato Reo, Kinoshita Takahiro, Akimoto Eigo, et al.: Feasibility and quality of life
21 assessment of laparoscopic proximal gastrectomy using double-tract reconstruction.
22 *Langenbecks Arch Surg* 2021; 406: 479-489. (G7F00345)
- 23
24

1 CQ2-3

2 胃上部の癌に対して噴門側の極小胃を温存した幽門側胃切除は推奨されるか？

3

4 推奨文

5 適切な切除断端が確保できれば、胃上部の早期癌に対して噴門側の極小胃を温存した幽門
6 側胃切除術を行うことを弱く推奨する。(合意率 100% (10/10), エビデンスの強さ C)

7

8 解説

9 cN(+)または T2 以深の胃癌に対する定型手術は通常、幽門側胃切除か胃全摘術かの選
10 択となる。幽門側胃切除術は限局型では近位側切離断端距離を 3cm 以上、浸潤型では 5cm
11 以上確保できる腫瘍が適応となり、その確保が難しい場合は胃全摘術 (TG)が選択され
12 る。一方、cN0 の T1 腫瘍に対しては 2cm 以上の断端距離が確保できれば許容されるた
13 め、腫瘍が U 領域にあっても噴門側の極小胃を温存することが可能である。ただし腫瘍学
14 的安全性、術後合併症、胃切除後障害、術後栄養状態などについて TG との系統的かつ十
15 分な比較は行われていない。そこで、「胃上部の癌に対して噴門側の極小胃を温存した幽
16 門側胃切除術 (胃垂全摘術 Subtotal gastrectomy, 以下 sTG) は推奨されるか」という
17 CQ に対し、アウトカムとして「再発」, 「縫合不全, 吻合部狭窄, 術後出血といった術後
18 合併症の増加」, 「ダンピング症候群, 逆流性食道炎といった術後後遺症の減少」, 「体重減
19 少の抑制」, 「栄養状態の維持」, 「QOL の維持」, 「手術手技の煩雑さ, 手術時間」を設定
20 し, ” small remnant distal gastrectomy”, ” subtotal gastrectomy with very small remnant
21 stomach”, “upper-third gastric cancer”, ” postgastrectomy symptoms”, ” nutritional
22 status”をキーワードとして文献検索を行った。抽出された 1,095 編 (Cochrane 937 編,
23 MEDLINE 155 編, ハンドサーチ 3 編) を一次スクリーニングで 158 編に絞り込み, さら
24 に二次スクリーニングにて 9 編を採択してシステマティックレビューを行った。本 CQ に
25 対する推奨の作成に当たっては, 術後合併症, 術後の栄養状態 (特に体重変化) を重要視
26 した。

27 手術因子については手術時間に関するメタアナリシスの結果, sTG が TG よりも有意に
28 手術時間が短いことが示された^[1,2]。

29 腫瘍学的安全性の点では, 術後生存期間についての解析において一貫した結果が得られ
30 ていないが, 少なくとも, sTG が TG に比し, 生存期間で劣っているとの報告はない。2
31 編の報告では両群に差はなく^[3,4], 2 編の報告では TG よりも sTG の予後が逆に優れてい
32 るとしている^[5,6], しかしながら, これらの報告についてはいずれも十分に背景因子の調整が
33 行われていない。唯一 propensity score matching された Seo らの検討においては両群間で
34 有意差はないと報告されている^[2]。

35 術後合併症の発生に関する報告によれば, メタアナリシスにおいて Grade2 以上^[3-7],
36 Grade3 以上^[2,5,8]の全合併症発生割合が STG において有意に少ないという結果であり,

1 TG に対し sTG が優れていると考えられる^[3,4,6,7,9]。しかしながら縫合不全、吻合部狭
2 窄、術後出血などの吻合関連合併症個々におけるメタアナリシス解析においては両群間で
3 有意差がなかった点には留意が必要である^[4-7]。

4 胃切除後障害については、PGSAS を用いた評価が 2 編報告されている^[7,8]。ダンピング
5 症状、貧血、胃排出遅延、逆流性食道炎については 2 編ともに sTG が TG よりも優れて
6 いるとしており^[5,9]、逆流性食道炎の発生頻度についてはメタアナリシスでも sTG の優越
7 性が示された^[1-6]。下痢については 2 編において非一貫性があり結論できない。

8 栄養状態については体重減少率を最も重要な指標として評価した。メタアナリシスの結
9 果 6 か月、12 か月のいずれの時点においても体重減少率は sTG において TG よりも有
10 意に小さいという結果であり、sTG の優越性が示された^[1,4-7]。複数の観察研究において
11 sTG が TG と比較して術後の総蛋白やアルブミン値が高く栄養状態が良いことが報告され
12 ている一方で^[1,4-7]、Seo らは sTG 症例において術後のアルブミン値が有意に低下したと報
13 告しており^[2]、非一貫性がみられる。

14 術後の QOL に関する PGSAS を用いて行った複数のアンケート調査の結果では、介入
15 群の方が対照群と比較して、食事関連の不快感が有意に少なかったと報告されている^[5,9]。

16 以上から、手術時間、合併症発生割合、術後栄養状態、術後障害などの点において sTG
17 は TG よりも優れている可能性がある。しかしながら、適切な切除マージンについては十
18 分な注意が必要である。今回レビューした論文には進行癌症例も含まれているが、適切な
19 切除マージンについての検討は十分に行われていない。進行癌を対象とする場合には切除
20 断端の確保に関する配慮が必要である。

21 全ての報告が単施設による後ろ向き観察研究であることから、現時点において本ガイド
22 ラインでは、「胃上部の癌に対して sTG を行うことを弱く推奨する」とした。

23 推奨決定投票に際しては、事前協議にて TG に対する sTG の優越性について議論され
24 た。これらの協議を踏まえて投票を実施し、10 票中 10 票(100%)の合意を得て推奨の方
25 向・強さを決定した。

27 引用文献

28 [1] Kosuga T, Hiki N, Nunobe S, et al.: Feasibility and nutritional impact of laparoscopy-
29 assisted subtotal gastrectomy for early gastric cancer in the upper stomach. *Ann Surg*
30 *Oncol* 2014; 21: 2028-35. (G7F02416H)

31 [2] Seo Ho Seok, Jung Yoon Ju, Kim Ji Hyun, et al.: Long-Term Nutritional Outcomes of
32 Near-Total Gastrectomy in Gastric Cancer Treatment: a Comparison with Total
33 Gastrectomy Using Propensity Score Matching Analysis. *J Gastric Cancer* 2018; 18:
34 189-199. (G7F00316)

35 [3] Kano Yosuke, Ohashi Manabu, Ida Satoshi, et al.: Oncological feasibility of
36 laparoscopic subtotal gastrectomy compared with laparoscopic proximal or total

1 gastrectomy for cT1N0M0 gastric cancer in the upper gastric body. Gastric cancer :
2 official journal of the International Gastric Cancer Association and the Japanese Gastric
3 Cancer Association 2019; 22: 1060-1068. (G7F00302)

4 [4] Furukawa Haruna, Kurokawa Yukinori, Takiguchi Shuji, et al.: Short-term outcomes
5 and nutritional status after laparoscopic subtotal gastrectomy with a very small remnant
6 stomach for cStage I proximal gastric carcinoma. Gastric Cancer 2018; 21: 500-507.
7 (G1F00083)

8 [5] Shimonosono Masataka, Arigami Takaaki, Matsushita Daisuke, et al.: Evaluation of
9 Quality of Life and Prognosis of Gastric Cancer Patients After Laparoscopic Subtotal
10 Gastrectomy. Anticancer Res 2024; 44: 387-396.

11 [6] Terayama Masayoshi, Ohashi Manabu, Ida Satoshi, et al.: Advantages of Function-
12 Preserving Gastrectomy for Older Patients With Upper-Third Early Gastric Cancer:
13 Maintenance of Nutritional Status and Favorable Survival. J Gastric Cancer 2023; 23:
14 303-314. (G7F00324)

15 [7] Ojima Toshiyasu, Nakamura Masaki, Hayata Keiji, et al.: Robotic Subtotal Gastrectomy
16 with Small Remnant Stomach for Gastric Cancer in the Upper Stomach. J Gastrointest
17 Surg 2021; 25: 2165-2171. (G7F00334)

18 [8] Nakauchi M, Suda K, Nakamura K, et al.: Laparoscopic subtotal gastrectomy for
19 advanced gastric cancer: technical aspects and surgical, nutritional and oncological
20 outcomes. Surg Endosc 2017; 31: 4631-4640. (G7F02417H)

21 [9] Nunobe Souya, Takahashi Masazumi, Kinami Shinichi, et al.: Evaluation of
22 postgastrectomy symptoms and daily lives of small remnant distal gastrectomy for
23 upper-third gastric cancer using a large-scale questionnaire survey. Annals of
24 gastroenterological surgery 2022; 6: 355-365. (G7F00260)

25
26

重要臨床課題 3 合併切除・拡大手術の是非

CQ3-1

進行胃癌に対する大網切除は推奨されるか？

推奨文

cT3-T4 胃癌に対して大網切除を行うことを弱く推奨する。(合意率 80% (8/10), エビデンスの強さ C)

解説

本 CQ に対する推奨の作成を行ううえで、進行胃癌に対し大網切除を施行した場合の「再発」「生存率」「術後合併症」「出血量」「手術時間」「術後 QOL」をアウトカムとして設定した。

MEDLINE で“gastric cancer”, “advanced gastric cancer”, “omentectomy”, “omentum-preservation”のキーワードで検索した。医中誌, Cochrane Library も同様のキーワードで検索した。検索期間は 2000 年 1 月から 2024 年 9 月までとした。上記のキーワードにて 56 編が抽出され, さらにハンドサーチの 7 編を加え, 63 編をスクリーニング対象とした。一次スクリーニングで 31 編, 二次スクリーニングで 21 編の論文が抽出された。この 21 編の内訳は, 1 編の前向きランダム化試験 (大網切除 vs 大網温存, 短期成績の報告)^[1], 10 編の後ろ向き観察研究^[2-11], 10 編のシステマティックレビュー^[12-21], であった。

現在, 日本では cT1-2 の胃癌に対しては大網温存手術 (胃大網動静脈から約 3cm の距離をとって胃結腸間膜を切離する手術) が行われているが, cT3-4 の胃癌に対しては大網切除を行う施設が多い。以前, 日本では大網切除のみでなく横行結腸間膜前葉と脾被膜を同時に切除する網嚢切除も行われてきた。しかし, 大網切除と網嚢切除を比較した第Ⅲ相ランダム化試験 JCOG1001 において, 網嚢切除では術後合併症として脾液漏が増加するが, 生存期間や再発率における優越性は認められなかったため, 網嚢切除は一般的には行われない。

大網には milky-spot というマクロファージやリンパ球が集簇する免疫系組織が存在する。これは腹腔内の異物や細菌を貪食し除去する機能を有し, 浮遊する癌細胞をも吸着するとされている。T3 以深の胃癌では再発形式として腹膜播種が多いことから, 予防的に大網を全切除することで再発を減少させようという前提で大網切除は慣習的に行われてきた。再発率を低下させ, ひいては生存期間を延長させることができれば患者にとっては利益となる。一方, 大網は腹腔内感染を防ぐ機能や, 術後の腸管癒着を防止する機能を有している。大網を切除しこの防御機能を失うことで, 術後に腹腔内膿瘍や癒着性腸閉塞などの合併症が増加してしまうのであれば患者にとって不利益となる。

今回のシステマティックレビューでは, 1 編の前向きランダム化試験 (短期成績のみ)

1 [1], 10 編の後ろ向き観察研究^[2-11], を用いて, 大網温存に対する大網切除の有益性を検証
2 した。

3 再発率に関してはオッズ比 1.10 (95%信頼区間 0.91-1.32)と差を認めなかった。また全
4 生存期間に関しても, 大網切除による延長は見られなかった。明らかな全生存期間の延長
5 が認められないことは, 生存をアウトカムに含んだ既報のシステマティックレビューでも
6 同様の結果が報告されている。後ろ向き観察研究の中で最大のサンプルサイズを有する研
7 究として, 国内 5 施設が参加した多施設共同研究 (cT3-4) がある^[2]。傾向スコアマッチ
8 ングを用いて大網切除 263 例 vs 大網温存 263 例の比較が行われ, 5 年全生存率は 77.1%
9 vs 79.4% (P=0.749) と差がなかったことが報告されている。観察期間中央値 5 年で, 再
10 発率は 26.3% vs 25.9% (0.920) と差がなく, 腹膜再発に関しても 10.6% vs 11.0%
11 (P=0.888) と差がなかった。

12 術後合併症に関してはオッズ比 1.18 (95%信頼区間 0.95-1.45)と差を認めなかった。術
13 後合併症をアウトカムに含んだ既報のシステマティックレビュー10 編でも同様の結果が報
14 告されている^[12-21]。日本では大網切除 vs 大網温存の多施設共同ランダム化試験である
15 TOP-G 試験 (cT2-T4a 対象, 開腹手術) の登録 (122 例 vs 125 例) が 2011-2018 年の期
16 間で終了し, 現時点で短期成績のみが報告されている^[1]。Grade3-4 の術後合併症は大網切
17 除 8% vs 大網温存 9%と差を認めず (P=1.000), 腸閉塞発生率に関しても 2% vs 2%と差
18 がなかった。一方, 前述の国内多施設共同研究では grade3 以上の早期合併症が 11.0% vs
19 6.8% (P=0.092), 晩期合併症が 6.5% vs 3.4% (P=0.167) とやや大網切除で多い傾向が
20 みられたが, 有意差は認めなかった。晩期合併症における癒着性腸閉塞も 3.4% vs 1.5%
21 (P=0.160) と統計学的有意差を認めなかった^[2]。

22 手術時間に関しては, 今回のシステマティックレビューでは統計学的な差を認めなかつ
23 たが, 前述の TOP-G 試験 (開腹手術のみ) では 225 分 vs 204 分 (P=0.022) と大網切除
24 で遷延する傾向が認められており^[1], 既報のシステマティックレビュー5 編でも大網切除
25 で手術時間が遷延することが報告されている^[13-15,17,18]。出血量に関しては今回のシステマ
26 ティックレビューで, 大網切除において多くなることが示された。この点に関しては, こ
27 れまでのすべての研究で一貫して同様な結果が示されている。在院日数に関しては, 今回
28 のシステマティックレビューで統計学的な差は認められず, これまでの研究でも一貫して
29 同様な結果が示されている。

30 以上, 進行胃癌に対する大網切除はこれまで慣習的に行われてきたが, 生存期間に関し
31 て大網温存に対する明らかな優越性は示されず, また明らかに術後合併症が増加するとい
32 う結果も見出せなかった。しかしこれまで標準術式として慣習的に行われてきた事実, 大
33 網切除は開腹手術であれば手技的に比較的容易であることも考慮すると, 現時点では行わ
34 ないことを推奨する根拠は乏しい。しかし手術時間はやや遷延し, 出血量も多くなる傾向
35 があり, 個々の患者の状態に即した対応が必要と考える。したがって本ガイドラインでは
36 「行うことを弱く推奨 (= 提案) する」とした。現在, 日本で 4 型・大型 3 型を除く

1 cT3-4 症例を対象とした大規模ランダム化試験（漿膜下浸潤及び漿膜浸潤を伴う進行胃癌
2 を対象とした大網切除に対する大網温存の非劣性を検証するランダム化比較第 III 相試
3 験：JCOG1711, 開腹手術・腹腔鏡下手術）が登録中であり, その解析結果が待たれる。
4 推奨決定投票においては特に議論はなく, 投票を実施し, 10 票中 8 票(80%)の合意を得
5 て推奨の方向・強さを決定した。

6
7 引用文献

- 8 [1] Murakami H, Yamada T, Taguri M, et al.: Short-Term Outcomes from a
9 Randomized Screening Phase II Non-inferiority Trial Comparing Omentectomy
10 and Omentum Preservation for Locally Advanced Gastric Cancer: the TOP-G
11 Trial. World journal of surgery 2021; 45: 1803-1811. (G7C00868)
- 12 [2] Ri M, Nunobe S, Honda M, et al.: Gastrectomy with or without omentectomy for
13 cT3-4 gastric cancer: a multicentre cohort study. Br J Surg 2020; 107: 1640-1647.
14 (G1F10100H)
- 15 [3] Lee Hayemin, Kim Dong Jin, Lee Han Hong, et al.: Is Total Omentectomy
16 Mandatory in T3 and T4a Gastric Cancer for Laparoscopic Distal Gastrectomy?.
17 Ann Surg Oncol 2023; 30: 289-297. (G7F00417)
- 18 [4] Song Min, Jiang Yifan, Liu Yi, et al.: Safety and Efficacy of Partial Omentectomy in
19 Laparoscopic Distal Gastrectomy for pT3-T4a Stage Gastric Cancer. International
20 journal of general medicine 2023; 16: 4681-4690. (G7F00501)
- 21 [5] Young Stephanie, DiFronzo L Andrew, Ahuja Ashim, et al.: Performing
22 Omentectomy During Gastrectomy Does Not Improve Survival: a Multi-Center

- 1 Analysis of 471 Patients with Gastric Adenocarcinoma. *J Gastrointest Surg* 2020;
2 24: 2856-2858. (G7F00531)
- 3 [6] Sakimura Yusuke, Inaki Noriyuki, Tsuji Toshikatsu, et al.: Long-term outcomes of
4 omentum-preserving versus resecting gastrectomy for locally advanced gastric
5 cancer with propensity score analysis. *Sci Rep* 2020; 10: 16305. (G7F00571)
- 6 [7] Seo Won Jun, Choi Seohee, Roh Chul Kyu, et al.: Omentum preservation as an
7 oncologically comparable and surgically superior alternative to total omentectomy
8 during radical gastrectomy for T3-T4 gastric cancer. *Surgery* 2021; 170: 610-616.
9 (G7F00576)
- 10 [8] Lee Sangjun, Suh Yun-Suhk, Kang So Hyun, et al.: Should total omentectomy be
11 performed for advanced gastric cancer?: The role of omentectomy during
12 laparoscopic gastrectomy for advanced gastric cancer. *Surg Endosc* 2022; 36: 6937-
13 6948. (G7F00586)
- 14 [9] Jeong Seong-A, Kim Sehee, Lee In-Seob, et al.: Does total omentectomy prevent
15 peritoneal seeding for advanced gastric cancer with serosal invasion?. *Surg Endosc*
16 2024; 38: 97-104. (G7F00588)

- 1 [10]Hasegawa Shinichi, Kunisaki Chikara, Ono Hidetaka, et al.: Omentum-preserving
2 gastrectomy for advanced gastric cancer: a propensity-matched retrospective cohort
3 study. *Gastric Cancer* 2013; 16: 383-388. (G1F00437)
- 4 [11]Kim DJ, Lee JH, Kim W: A comparison of total versus partial omentectomy for
5 advanced gastric cancer in laparoscopic gastrectomy. *World J Surg Oncol* 2014; 12:
6 64. (G1C00251)
- 7 [12]Zhu Akao, Yin Guang, Liu Xinchun, et al.: Efficiency of complete omentectomy in
8 patients with resectable gastric cancer: a meta-analysis and systematic review. *BMC*
9 *Gastroenterol* 2021; 21: 346. (G7F00434)
- 10 [13]Chai SW, Wang SH, Wang CY, et al.: Partial Versus Total Omentectomy in
11 Patients with Gastric Cancer: A Systemic Review and Meta-Analysis. *Cancers*
12 2021; 13: 4971. (G7F00445)
- 13 [14]Li Zonglin, Song Min, Zhou Yejiang, et al.: Efficacy of Omentum-Preserving
14 Gastrectomy for Patients With Gastric Cancer: A Systematic Review and Meta-
15 Analysis. *Frontiers in oncology* 2021; 11: 710814. (G7F00473)
- 16 [15]Zhang Yue-Xin, Liu Han-Dong, Chen Ze-Hua, et al.: Comparison of Survival and
17 Safety Between Total Omentectomy and Partial Omentectomy for Gastric Cancer:
18 A Meta-Analysis. *Frontiers in surgery* 2021; 8: 708545. (G7F00474)

- 1 [16]Chen Mi, He Fu-Qian, Liao Mao-Shan, et al.: Gastrectomy with omentum
2 preservation versus gastrectomy with omentectomy for locally advanced gastric
3 cancer: A systematic review and meta-analysis. Int J Surg 2021; 96: 106176.
4 (G7F00505)
- 5 [17]Zizzo M, Zanelli M, Sanguedolce F, et al.: Gastrectomy with or without Complete
6 Omentectomy for Advanced Gastric Cancer: A Meta-Analysis. Medicina (Kaunas)
7 2022; 58: 1241. (G7F00561)
- 8 [18]Lin Ho-Wei, Loh El-Wui, Shen Shih-Chiang, et al.: Gastrectomy with or without
9 omentectomy for gastric cancer: A systematic review and meta-analysis. Surgery
10 2022; 171: 1281-1289. (G7F00577)
- 11 [19]Tristao Luca Schiliro, Riva Wagner Jose, Dos Santos Clara Lucato, et al.:
12 Omentectomy vs omentum preservation for advanced gastric cancer: A systematic
13 review and meta-analysis. Surg Oncol 2023; 49: 101963. (G7F00593)
- 14 [20]Ishizuka Mitsuru, Shibuya Norisuke, Takagi Kazutoshi, et al.: Omentectomy Does
15 Not Affect the Postoperative Outcome of Patients With Locally Advanced Gastric
16 Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. J Surg Res 2021; 264: 287-295.
17 (G7F00599)

- 1 [21]Kong Meng, Chen Hongyuan, Zhang Rong, et al.: Overall Survival Advantage of
- 2 Omentum Preservation Over Omentectomy for Advanced Gastric Cancer: A
- 3 Systematic Review and Meta-Analysis. World J Surg 2022; 46: 1952-1961.
- 4 (G7F00616)
- 5

胃癌治療ガイドライン改訂第7版(案)

1 CQ3-2

2 上部進行胃癌に対する脾摘や脾門郭清は推奨されるか？

3

4 推奨文

5 胃上部大彎に浸潤しない進行胃癌に対しては脾摘や脾門郭清を行わないことを強く推奨す
6 る。(合意率 100% (9/9), エビデンスの強さ A)

7 胃上部大彎に浸潤する進行胃癌に対しては脾摘や脾門郭清を行うことを弱く推奨する。

8 (合意率 90% (9/10), エビデンスの強さ C)

9

10 解説

11 本 CQ に対する推奨の作成を行ううえで、進行胃癌に対し大網切除を施行した場合の
12 「再発」「生存率」「術後合併症」「出血量」「手術時間」「術後 QOL」をアウトカムとして
13 設定した。

14 MEDLINE で“gastric cancer”, “proximal gastric cancer”, “splenectomy”, “splenic hilar
15 dissection”, “splenic hilum”, “splenic hilum lymphadenectomy”のキーワードで検索した。
16 医中誌, Cochrane Library も同様のキーワードで検索した。検索期間は 2000 年 1 月から
17 2024 年 9 月までとした。上記のキーワードにて 248 編が抽出され, ハンドサーチによる
18 追加はなく, この 248 編をスクリーニング対象とした。一次スクリーニングで 28 編, 二
19 次スクリーニングで 23 編の論文が抽出された。定性的システマティックレビューには 21
20 編, 定量的システマティックレビューには 8 編を用いた。

21 胃上部に浸潤する進行癌では脾門リンパ節 (No.10 リンパ節) に転移をきたす場合があ
22 る。No.10 リンパ節を完全切除するには脾摘を施行するのが確実という考えにより, 以前
23 は腫瘍周在に関わらず予防的脾摘が多く行われてきた。しかし脾摘によるデメリットとし
24 ては特に術後合併症増加が問題視されており, さらには長期的な視点での血栓性疾患のリ
25 スク, 免疫機能低下による易感染性, 他臓器発癌が指摘されている。近年は脾臓を温存し
26 ながら No.10 リンパ節を切除する脾温存脾門郭清の手技も報告されている。

27 胃上部進行癌における No.10 リンパ節転移の高リスク因子は, 大彎浸潤, 4 型, 漿膜浸
28 潤, 高度リンパ節転移などがこれまでに報告されてきた。日本では大彎浸潤の有無によっ
29 て, 脾門郭清の対象を分類する考え方が一般的である。したがって推奨を決定するにあた
30 り, 臨床的な大彎浸潤の有無によって分けて記載した。

31 胃上部進行癌を対象としてランダム化比較試験 (脾摘 vs 脾温存) の結果は 2000 年以降
32 で 3 編ある^[1,2]。いずれも生存期間には差がなかったこと, 術後合併症は脾摘群で有意に高
33 かったことが報告されている。特に日本で行われた JCOG0110 (上部進行胃癌に対する胃
34 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)^[1]では 4 型/大型 3 型を除
35 く cT2-4 の大彎線に浸潤しない腫瘍を対象とし, 505 例が登録されておりエビデンスレベ
36 ルが最も高い。主要評価項目である 5 年全生存率は脾摘群 75.1% vs 脾温存群 76.4%, ハ

1 ザード比 0.88[95%信頼区間：0.67-1.16 (<1.21)]で脾温存の非劣性が証明された。脾摘群
2 における No.10 リンパ節転移割合はわずか 2.4%であった。全合併症発生割合は 30.3% vs
3 16.7% (p=0.0004) と有意に脾摘群で高く、特に臍液漏においては 12.6% vs 2.4%
4 (p<0.0001) と差が顕著であった。したがって大彎浸潤しない症例では No.10 リンパ節郭
5 清や脾摘の意義はないことが示された。

6 一方、大彎に浸潤をきたした症例に限定した No.10 リンパ節転移割合は、後ろ向き観察
7 研究で 4 型や大型 3 型を含めて 13.4-19.4%とされている。その郭清効果指数（転移割合
8 ×5 年生存率）も 4.02-7.1 と比較的高い値が報告されており、このような対象において
9 は、脾摘や No.10 リンパ節郭清によって長期生存が得られる可能性が示唆されている。ま
10 たほとんどが大彎浸潤をきたすと考えられる 4 型胃癌に限定した後ろ向き観察研究でも、
11 No.10 リンパ節転移割合は 15.3-26.4%，郭清効果指数は 5.19-13.7 と比較的高い値が報告
12 されている^[3-5]。一方、大彎浸潤をきたした症例に限定し、脾摘と脾温存（脾門郭清なし）
13 を比較した後ろ向き観察研究は国内から 3 編あり^[6-8]、いずれも生存率に差がなかったこと
14 を報告している。まとめると大彎浸潤をきたした症例に対しては、これまで日本では多く
15 の症例に脾摘を施行した背景があり、No.10 リンパ節郭清の効果を示唆する報告が多い
16 が、そのエビデンスは十分ではない。一方、不要と判断するエビデンスも十分でないた
17 め、「実施することを弱く推奨する」とした。

18 大彎浸潤症例に対する No.10 リンパ節郭清が必要とする場合、脾摘が必要かあるいは
19 脾摘を回避することを目的に脾温存脾門郭清で代用されうるかは、別の課題として挙げら
20 れる。近年、腹腔鏡下の拡大視効果が脾温存脾門郭清に有用であるという報告が先進施設
21 からされており、十分な経験を有した術者であれば安全に行えるとする報告が多い^[9,10]。
22 脾摘と脾温存脾門郭清を比較した研究は、ランダム化比較試験 1 編を含め^[2]、後ろ向き観
23 察研究が数編みられる^[11]。いずれも術後合併症は脾摘で有意に多かったことが報告されて
24 いる。大彎浸潤症例における生存成績に関しては、脾摘 vs 脾温存脾門郭清で差がなかった
25 とする後ろ向き研究が 1 編あるが^[11]、エビデンスレベルは限定的である。日本では大彎に
26 浸潤するが臨床的に No.10 リンパ節転移を認めない胃上部進行胃癌に対する腹腔鏡下（ロ
27 ボット支援）脾温存脾門郭清の安全性に関する第 II 相試験（JCOG1809）が現在登録中で
28 あり、予防的脾摘に替わる有効な治療法の選択肢になりえるかが評価される見込みであ
29 る。

30 胃上部大彎浸潤のある場合に関する推奨決定投票に際しては、特に議論は行われず Web
31 で 1 回目の投票を行ったところ合意に至らなかった。再度協議を行い、投票時の CQ 文言
32 が「脾門郭清は推奨されるか」となっていたため解釈が割れていたことが判明し、より理
33 解しやすい表現と思われる「脾摘や脾門郭清は推奨されるか」に変更した。これらの協議
34 を踏まえて投票を再度実施し、9 票中 9 票(100%)の合意を得て推奨の方向・強さを決定し
35 た。

36 胃上部大彎浸潤のない場合に関する推奨決定投票に際しては、特に議論は行われなかつ

1 た。これらの協議を踏まえて投票を実施し、10票中10票(100%)の合意を得て推奨の方
2 向・強さを決定した。

3

4

5 引用文献

6 [1] Sano T, Sasako M, Mizusawa J, et al.: Randomized Controlled Trial to Evaluate

7 Splenectomy in Total Gastrectomy for Proximal Gastric Carcinoma. *Ann Surg*

8 2017; 265: 277-283. (G1C00211)

9 [2] Yu W, Choi GS, Chung HY: Randomized clinical trial of splenectomy versus splenic

10 preservation in patients with proximal gastric cancer. *Br J Surg* 2006; 93: 559-563.

11 (G1C00213)

12 [3] Hayashi Tsutomu, Yoshikawa Takaki, Kamiya Ayako, et al.: Is splenectomy for

13 dissecting splenic hilar lymph nodes justified for scirrhous gastric cancer?. *Gastric*

14 *cancer : official journal of the International Gastric Cancer Association and the*

15 *Japanese Gastric Cancer Association* 2020; 23: 922-926. (G7F00479)

16 [4] Kano Yosuke, Ohashi Manabu, Ida Satoshi, et al.: Therapeutic value of

17 splenectomy to dissect splenic hilar lymph nodes for type 4 gastric cancer involving

18 the greater curvature, compared with other types. *Gastric cancer : official journal of*

19 *the International Gastric Cancer Association and the Japanese Gastric Cancer*

20 *Association* 2020; 23: 927-936. (G7F00480)

- 1 [5] Kunitomo Aina, Misawa Kazunari, Ito Yuichi, et al.: Limited Clinical Significance
2 of Splenectomy and Splenic Hilar Lymph Node Dissection for Type 4 Gastric
3 Cancer. *J Gastric Cancer* 2021; 21: 392-402. (G7F00523)
- 4 [6] Sato Sho, Kunisaki Chikara, Kondo Hiroki, et al.: Is Prophylactic Splenectomy
5 Necessary for Proximal Advanced Gastric Cancer Invading the Greater Curvature
6 with Clinically Negative Splenic Hilar Lymph Node Metastasis? A Multi-
7 Institutional Cohort Study (YCOG2003). *Ann Surg Oncol* 2022; 29: 5885-5891.
8 (G7F00416)
- 9 [7] Ito Seiji, Kanda Mitsuro, Mochizuki Yoshinari, et al.: Efficacy of Splenectomy for
10 Proximal Gastric Cancer with Greater Curvature Invasion or Type 4 Tumor: a
11 Propensity Score Analysis of a Multi-Institutional Dataset. *World J Surg* 2021; 45:
12 2840-2848. (G7F00615)
- 13 [8] Ohkura Y, Haruta S, Shindoh J, et al.: Efficacy of prophylactic splenectomy for
14 proximal advanced gastric cancer invading greater curvature. *World J Surg Oncol*
15 2017; 15: 106. (G1F10065H)
- 16 [9] Zheng Chaohui, Xu Yanchang, Zhao Gang, et al.: Outcomes of Laparoscopic Total
17 Gastrectomy Combined With Spleen-Preserving Hilar Lymphadenectomy for

1 Locally Advanced Proximal Gastric Cancer: A Nonrandomized Clinical Trial.
2 JAMA network open 2021; 4: e2139992. (G7F00113)

3 [10]Zhong Qing, Chen Qi-Yue, Xu Yan-Chang, et al.: Reappraise role of No. 10
4 lymphadenectomy for proximal gastric cancer in the era of minimal invasive surgery
5 during total gastrectomy: a pooled analysis of 4 prospective trial. Gastric cancer :
6 official journal of the International Gastric Cancer Association and the Japanese
7 Gastric Cancer Association 2021; 24: 245-257. (G7F00100)

8 [11]Kinoshita Takahiro, Sato Reo, Akimoto Eigo, et al.: Can laparoscopic spleen-
9 preserving splenic hilar lymph node dissection replace prophylactic splenectomy for
10 proximal advanced gastric cancers that invade the greater curvature?. Eur J Surg
11 Oncol 2021; 47: 1466-1472. (G7F00469)

12
13

1 CQ3-3
2 十二指腸浸潤・膵頭部浸潤をきたした進行胃癌に対して膵頭十二指腸切除は推奨される
3 か？
4
5 推奨文
6 十二指腸浸潤・膵頭部浸潤をきたした進行胃癌に対して条件付きで膵頭十二指腸切除を行
7 うことを弱く推奨する。(合意率 100% (10/10), エビデンスの強さ C)
8
9 解説
10 本 CQ に対する推奨の作成を行ううえで、十二指腸浸潤・膵頭部浸潤をきたした進行胃
11 癌に対し膵頭十二指腸切除を施行した場合の「再発」「生存率」「術後合併症」「出血量」
12 「手術時間」「術後 QOL」をアウトカムとして設定した。
13 MEDLINE で“gastric cancer”, “advanced gastric cancer”, “duodenal invasion”,
14 “pancreatic invasion”, “pancreas head”, “Whipple”, “Pancreaticoduodenectomy”のキーワ
15 ドで検索した。医中誌, Cochrane Library も同様のキーワードで検索した。検索期間は
16 2000 年 1 月から 2024 年 9 月までとした。上記のキーワードにて 89 編が抽出され, さ
17 らにハンドサーチの 3 編を加え, 92 編をスクリーニング対象とした。一次スクリーニングで
18 19 編, 二次スクリーニングで 11 編の論文が抽出された。症例集積を伴う後ろ向き観察研
19 究が 9 編^[1-9], システマティックレビュー論文が 2 編^[10,11]であった。膵頭十二指腸切除と
20 通常胃切除の成績を比較した研究は 2 編^[8,9]のみであった。今回, 定性的システマティック
21 レビューを 9 編の論文によって行ったが, 定量的システマティックレビューは行うことが
22 できなかった。
23 高度十二指腸浸潤をきたした症例, 原発巣あるいは転移リンパ節が膵頭部浸潤をきたし
24 た症例では, R0 切除を目的に膵頭十二指腸切除を行う場合がある。定型的胃切除と比べて
25 外科的侵襲が大きいため, 患者にとって不利益となる可能性があるが, 再発が減少し, ひ
26 いては生存期間が延長するのであれば患者にとって利益となる。
27 十二指腸・膵頭部浸潤胃癌に対して膵頭十二指腸切除を施行した症例集積報告では, 5
28 年生存率でそれぞれ 0%, 34.3%, 15.8%, 37.3%, 23.8%^[1,3,4,5,9]であった。二つの既報システ
29 マティックレビューにおける 5 年生存率は 39.3%, 37.3%^[10,11]であった。しかしこれらの症
30 例はさまざまな異なる背景をもった患者 (術前化学療法例, 残胃癌症例, 他の非治癒因子
31 を有する症例) が含まれており, 解釈には注意が必要である。予後関連因子として, 4 編
32 の観察研究でリンパ節転移個数・N 因子が挙げられていた^[3,5,9,11]。同様にリンパ節転移浸
33 潤症例では原発巣直接浸潤と比べて予後不良であったとする報告が 2 編みられた^[5,11]。ま
34 た 4 型胃癌, 病理学的脈管侵襲は予後不良因子であり, 一方, 術前・術後化学療法や R0
35 切除は予後に寄与するとした報告がみられた^[11]。膵頭十二指腸切除 24 例と幽門側胃切除
36 52 例を比較した後ろ向き研究では (十二指腸浸潤・膵頭部浸潤例を対象とし, 術式は術中

1 判断), 3年生存率において臍頭十二指腸群で良好であった(47.6% vs 20.6%)と報告され
2 ている^[11]。しかしこの研究における幽門側胃切除群はすべてR1切除となっていた。再発
3 率に関しては, 3つの症例集積研究でそれぞれ88%, 57.1%, 73.9%と高い値が報告されて
4 いる^[1-3]。

5 合併症に関しては, 5つの症例集積研究でそれぞれの臍頭十二指腸後の術後合併症率が
6 22%, 43%, 73.9%, 32%, 45.1%^[1,3,4,5,9], 周術期死亡率が11%, 0%, 0%, 0%, 12.9%^[1,3,4,5,9]と
7 報告されており, 一つのメタ解析では術後合併症発生率が59.4%, 周術期死亡率が1.4%
8 と報告されている^[11]。これらの数値は, 通常の定型的胃切除よりは高いと言わざるを得な
9 い。前述の中国からの比較研究においては合併症発生率33.3% vs 15.4% (P=0.128), 周
10 術期死亡率4.2% vs 4.8% (P=1.000)と報告されている^[8]。出血量に関しても, 臍頭十二
11 指腸切除では幽門側胃切除に比べて増加, 手術時間も延長することが示されている⁸⁾。

12 以上, 十二指腸浸潤・臍頭部浸潤例に対する臍頭十二指腸切除に関してはその有益性に
13 関しては判断となるデータは非常に乏しい。また一般的には, その外科的侵襲の大きさ,
14 高い合併症発生率や再発率を考慮すると, すべての症例において有益であるとは言い難
15 い。一方, 原発巣の十二指腸あるいは臍頭部浸潤により臍頭十二指腸切除が必要と判断さ
16 れる症例において, リンパ節転移が比較的軽度であるという条件を満たせば, R0切除が得
17 られることにより長期生存が期待される可能性が示唆された。したがって現時点では, 上
18 記のような腫瘍進展形式とともに, 個々の患者の全身状態と手術侵襲のバランスを考慮
19 し, その適応を肝胆膵外科手術に精通したチーム(肝胆膵外科高度技能専門医など)とと
20 もに総合的に判断するべきと考える。したがって本ガイドラインではこれらの条件を満た
21 した場合に限り「行うことを弱く推奨する」とした。

22 推奨決定投票に際しては, 特に議論は行われなかった。これらの協議を踏まえて投票を
23 実施し, 10票中10票(100%)の合意を得て推奨の方向・強さを決定した。

24

25

26 引用文献

27 [1] Min Jae-Seok, Jin Sung-Ho, Park Sunhoo, et al.: Prognosis of curatively resected

28 pT4b gastric cancer with respect to invaded organ type. Ann Surg Oncol 2012; 19:

29 494-501. (G7F00411)

- 1 [2] Chan Weng-Hoong, Cheow Peng-Chung, Chung Alexander Y F, et al.:
2 Pancreaticoduodenectomy for locally advanced stomach cancer: preliminary results.
3 ANZ J Surg 2008; 78: 767-770. (G7F00424)
- 4 [3] Saka Makoto, Mudan Satvinder S, Katai Hitoshi, et al.: Pancreaticoduodenectomy
5 for advanced gastric cancer. Gastric Cancer 2005; 8: 1-5. (G7F00475)
- 6 [4] Lee Hyuk-Joon, Park Do Joong, Lee Kuhn Uk: Pancreaticoduodenectomy for
7 locally advanced gastric cancer. Hepatogastroenterology 2007; 54: 977-980.
8 (G7F00488)
- 9 [5] Nunobe Souya, Hiki Naoki, Ohyama Shigekazu, et al.: Survival benefits of
10 pancreatoduodenectomy for gastric cancer: relationship to the number of lymph
11 node metastases. Langenbecks Arch Surg 2008; 393: 157-162. (G7F00554)
- 12 [6] Dias Andre R, Pereira Marina A, Oliveira Rodrigo J, et al.: Multivisceral resection
13 vs standard gastrectomy for gastric adenocarcinoma. J Surg Oncol 2020; 121: 840-
14 847. (G7F00549)
- 15 [7] Cullinan Darren R, Behrman Stephen W: Multi-visceral resection of locally
16 advanced extra-pancreatic carcinoma. Hepatobiliary Pancreat Dis Int 2014; 13:
17 198-202. (G7F00491)

- 1 [8] Jin Peng, Liu Hao, Ma Fu-Hai, et al.: Retrospective analysis of surgically treated
2 pT4b gastric cancer with pancreatic head invasion. World journal of clinical cases
3 2021; 9: 8718-8728. (G7F00610)
- 4 [9] Ajisaka H, Fujita H, Kaji M, et al.: Treatment of patients with gastric cancer and
5 duodenal invasion. Int Surg 2001; 86: 9-13. (G7F00516)
- 6 [10] Roberts Patrick, Seevaratnam Rajini, Cardoso Roberta, et al.: Systematic review of
7 pancreaticoduodenectomy for locally advanced gastric cancer. Gastric cancer :
8 official journal of the International Gastric Cancer Association and the Japanese
9 Gastric Cancer Association 2012; 15 Suppl 1: S108-S115. (G7F00477)
- 10 [11] Li De-Bang, You Jun, Wang Shi-Jie, et al.: Pancreaticoduodenectomy for locally
11 advanced gastric cancer: Results from a pooled analysis. Asian J Surg 2019; 42: 477-
12 481. (G7F00428)
- 13
- 14

重要臨床課題 4 適切な進行度診断

CQ4-1

胃癌の進行度診断に PET-CT 検査は推奨されるか？

推奨文

胃癌の進行度診断に PET-CT 検査は行わないことを弱く推奨する。(合意率 70% (7/10), エビデンスの強さ C)

解説

胃癌の進行度診断に PET-CT 検査は推奨されるかを調べるために、キーワードを用いて文献検索を行った結果、Cochrane から 936 編、MEDLINE から 155 編の計 1091 編が抽出された。これより、一次選択として 155 編が見出された。これら 155 編の要約より、17 編を二次選択し、熟読した結果、本 CQ に答える 11 編[1-11]を採用し、システマティックレビューを行った。ランダム化試験は存在せず、PET-CT を行うことの益と害とのバランスの確実性も低く、患者の価値観や好み、負担の確実性も低く、正味の利益がコストや資源に十分見合ったものといえるかどうか不確実であり、アウトカム全般に関する全体的なエビデンスは低い。

進行度としては、原発巣の同定、リンパ節転移、遠隔転移、再発に分けて解析を行ったが、いずれの文献においても、PET-CT 検査の施行の有無をランダム化したような研究はなく、すべて観察研究、review あるいは meta-analysis であることから、効果の推定値に対する確信は限定的である。ただし、組織型による違いを示す論文も散見された。また、わが国では保険適用されているのは、¹⁸F-FDG PET-CT のみであることも注意が必要である。

原発巣の同定については、105 例の後向き研究では、intestinal type において 44 例中 41 例(93%)で可能であったが、non-intestinal type では 46 例中 36 例(78%)で可能であり、intestinal type で有用であるとされている[1]。Signet ring cell carcinoma に限定した review(26 articles)では、原発巣の同定として、感度 15-63%、特異度 60-100%であり、¹⁸F-FDG の uptake は低いと報告されている[2]。また、113 例の後向き研究から、分化型では、pT3/4 の治療前診断に有用であると報告されている[3]。

リンパ節転移同定については有用であるとする報告が多いが、否定的であるとする報告もある。125 編の review では、感度 40-54.7%、特異度 73-92%とされ、今後 occult meta の検索にも期待されるとしている[4]。また、ほかの検査では捉えられなかったリンパ節転移が 105 例中 20 例で発見された報告があり、感度は低い(40%)、特異度は高い(73%)とされている[1]。58 編、計 9997 例の meta-analysis (内; 造影 CT の数値)では、¹⁸F-FDG PET-CT のリンパ節転移に対する感度 49% (67%)、特異度 67% (86%)であった[5]。185 例をもとにした研究では、独自のモデルから、感度 68.7%、特異度 70%、正診率

69.2%であり有望であるとしている[6]。113例の報告から、感度53.7%、特異度94.9%、正診率75.2%であり、術前リンパ節転移診断に有用と結論づけている[3]。

遠隔転移については、206例の検討から腹膜播種も含め¹⁸F-FDG PET-CTを付加する意義はないとしている報告がある[7]。105例中、ほかの検査で発見できなかった遠隔転移が17例で指摘された[1]。造影CTとの比較では、感度56%（造影CT:59%）、特異度97%（96%）であった[5]。382例の報告では、感度33%、特異度97%であり、有用性は限られていると結論されている[8]。

再発については、感度81%、特異度83%であり、造影CTの感度59%、特異度96%と同様であり、¹⁸F-FDG PET-CT、造影CTいずれも有用であるとされている[5]。

我が国では保険適用されていないが、FAPI(Fibroblast-Activating Protein Inhibitors) PETの有用性を示唆する報告が散見されるようになった[9-11]。FAPIは線維芽細胞タンパク質に関連した薬剤であり、FDGがuptakeされにくい繊維成分の多い悪性腫瘍で診断能が高いとされている。FDGとの比較[9]、meta-analysis[10,11]で、原発巣同定、リンパ節転移、腹膜播種、遠隔転移(骨転移は除く[11])においても、その有用性が示されている。

以上より、胃癌の進行度診断に対する¹⁸F-FDG PET-CTの有用性は限定的であると考えられる。ただし、分化型胃癌に対する集積性は低分化型に比較し高いことが知られており、相対的有用性は高いものと考えられる。遠隔転移、再発に対する意義は確立されてはいないが、ほかの検査で疑われた場合には、確認目的でPET-CTを行うことは有用である。核種の進歩により、有用性が高まるものと考えられ、わが国でも今後導入の検討が必要になる可能性がある。

推奨決定投票を実施し、10票中7票(70%)が行わないことを弱く推奨するに投票し、70%以上の合意を得て推奨の方向・強さを決定した。

引用文献

1. Bosch KD, Chicklore S, Cook GJ, Davies AR, Kelly M, Gossage JA, et al. Staging FDG PET-CT changes management in patients with gastric adenocarcinoma who are eligible for radical treatment. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*. 2020;47(4):759-67. Epub 2019/08/05. (G7F00679)
2. Dondi F, Albano D, Giubbini R, Bertagna F. ¹⁸F-FDG PET and PET/CT for the evaluation of gastric signet ring cell carcinoma: a systematic review. *Nuclear medicine communications*. 2021;42(12):1293-300. Epub 2021/08/31. (G7F00743)
3. Yamada K, Urakawa N, Kanaji S, Hasegawa H, Yamamoto M, Yamashita K, et al. Preoperative prediction of the pathological stage of advanced gastric cancer by (18)F-fluoro-2-deoxyglucose positron emission tomography. *Scientific reports*. 2022;12(1):11370. Epub 2022/07/06. (G7F00755)
4. Ma D, Zhang Y, Shao X, Wu C, Wu J. PET/CT for Predicting Occult Lymph Node

- 1 Metastasis in Gastric Cancer. *Current oncology (Toronto, Ont)*. 2022;29(9):6523-39.
2 Epub 2022/09/23. (G7F00669)
- 3 5. Zhang Z, Zheng B, Chen W, Xiong H, Jiang C. Accuracy of (18)F-FDG PET/CT and
4 CECT for primary staging and diagnosis of recurrent gastric cancer: A meta-analysis.
5 *Experimental and therapeutic medicine*. 2021;21(2):164. Epub 2021/01/19.
6 (G7F00698)
- 7 6. Liu Q, Li J, Xin B, Sun Y, Feng D, Fulham MJ, et al. (18)F-FDG PET/CT Radiomics
8 for Preoperative Prediction of Lymph Node Metastases and Nodal Staging in Gastric
9 Cancer. *Frontiers in oncology*. 2021;11:723345. Epub 2021/10/01. (G7F00700)
- 10 7. Pullen LCE, Noortman WA, Triemstra L, de Jongh C, Rademaker FJ, Spijkerman R, et
11 al. Prognostic Value of [18F]FDG PET Radiomics to Detect Peritoneal and Distant
12 Metastases in Locally Advanced Gastric Cancer—A Side Study of the Prospective
13 Multicentre PLASTIC Study. *Cancers*. 2023;15(11):2874. (G7F00654)
- 14 8. Gertsen EC, Brenkman HJF, van Hillegersberg R, van Sandick JW, van Berge
15 Henegouwen MI, Gisbertz SS, et al. 18F-Fludeoxyglucose-Positron Emission
16 Tomography/Computed Tomography and Laparoscopy for Staging of Locally
17 Advanced Gastric Cancer: A Multicenter Prospective Dutch Cohort Study (PLASTIC).
18 *JAMA surgery*. 2021;156(12):e215340. Epub 2021/10/28. (G7F00714)
- 19 9. Zhang S, Wang W, Xu T, Ding H, Li Y, Liu H, et al. Comparison of Diagnostic Efficacy
20 of [(68)Ga]Ga-FAPI-04 and [(18)F]FDG PET/CT for Staging and Restaging of
21 Gastric Cancer. *Frontiers in oncology*. 2022;12:925100. Epub 2022/07/19.
22 (G7F00701)
- 23 10. Rizzo A, Racca M, Garrou F, Fenocchio E, Pellegrino L, Albano D, et al. Diagnostic
24 Performance of Positron Emission Tomography with Fibroblast-Activating Protein
25 Inhibitors in Gastric Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *International
26 journal of molecular sciences*. 2023;24(12):10136. (G7F00710)
- 27 11. Ruan D, Zhao L, Cai J, Xu W, Sun L, Li J, et al. Evaluation of FAPI PET imaging in
28 gastric cancer: a systematic review and meta-analysis. *Theranostics*. 2023;13(13):4694-
29 710. Epub 2023/08/31. (G7F00771)
- 30

1 CQ4-2

2 進行胃癌の治療方針決定に審査腹腔鏡は推奨されるか？

3

4 推奨文

5 腹膜播種の可能性が比較的高い進行胃癌症例に対して、治療方針決定のために審査腹腔
6 鏡を施行することを弱く推奨する。(合意率 90% (9/10), エビデンスの強さ B)

7

8 解説

9 本 CQ に対する推奨の作成を行ううえで「有害事象」「正診率」「非試験開腹」「生存期間
10 の延長」「コストの増加」をアウトカムとして設定した。MEDLINE および Cochrane
11 で、“gastric cancer”、“staging laparoscopy”、“diagnostic laparoscopy”、“peritoneal
12 dissemination”のキーワードで検索した。上記のキーワードでそれぞれ 155 編、936 編、計
13 1,091 編が抽出され、一次選択で 17 編が見出された。二次選択で 13 編の論文が抽出され、
14 熟読した結果、本 CQ に答える 10 編[1-10]を採用し (うち 2 編はレビュー論文[1-2])、シ
15 ステムティックレビューを行った。ランダム化試験は存在せず、多くが cohort study による
16 観察研究であり、正味の利益がコストや資源に十分見合ったものといえるかどうかは不確
17 実であり、アウトカム全般に関する全体的なエビデンスは低い。

18 非治癒因子を有する進行胃癌に対して、予後改善目的の胃切除手術を行わないことが強
19 く推奨されており (第 5 版 CQ1)、CT などで遠隔転移が認められた場合、手術は行わず全
20 身化学療法を行う。しかし、特に腹膜播種の術前診断は難しく、開腹して播種が発見され、
21 試験開腹に終わる場合もあるので、あらかじめ審査腹腔鏡を行って腹膜播種の診断ができ
22 れば、不必要な試験開腹を回避できる。ただし、播種がなければ、審査腹腔鏡を行うことで
23 時間的・経済的な不利益を被ることが考えられる。審査腹腔鏡を行うべき症例の選択には議
24 論の余地がある。JCOG では大型 3 型・4 型胃癌に対する術前化学療法(NAC)の第Ⅲ相試験
25 (JCOG0501)において審査腹腔鏡を必須とした。これは試験の対象である大型 3 型 (腫瘍径
26 8cm 以上)・4 型胃癌で腹膜播種が高頻度でみられるため、これを受けて本邦では多くの
27 施設が、この基準で審査腹腔鏡を行っていると考えられる。しかしながら、我が国における
28 正確な施行頻度を明らかにすることは難しいと思われ、全国胃癌登録でも記載されていな
29 い。一方、海外の cohort study では、4,397 例中 1,745 例(39.7%、内 863 例で細胞診も施
30 行)で行われている報告や[3]、2,849 例中 414 例(14.5%)で行われている報告があり[4]、や
31 はり一定数行われているものと思われる。

32 有害事象を記述した報告は少ない。レビュー論文では、審査腹腔鏡に関連した合併症発生
33 率は 0.4%と報告されている[1]。別のレビュー論文では、審査腹腔鏡後の port-site metastasis
34 の症例報告を 3 編紹介している[2]。しかしながら、有用性はそのリスクを上回るものと結
35 論している。稀なケースと思われるが、腹膜播種が確認された症例では留意すべきと考える。

36 正診率に関して、cohort 論文はすべて観察研究[4-10]であり、エビデンスレベルは高くな

1 い。報告間でも診断能に差があり、播種の発見については、感度：64%-89.2%、特異度：
2 100%、正診率は 92.6-100%であった。1 論文で術前化学療法後に審査腹腔鏡が実施されて
3 おり、細胞診と生検を実施された症例での結果の不一致率は 17.4%(4/23)であった[5]。感
4 度は研究間での隔たりはあるが特異度および正診率は高い傾向であった。レビュー論文で
5 は我が国施設での腹膜播種 detection rate は 43-52%、海外では 7.8-40%と報告されており、
6 わが国の適応適格性が反映されているものと考え[1]。一方、細胞診の偽陰性率はわが国
7 0-17%、海外 10-13%と報告されている[1]。また、審査腹腔鏡施行時陰性例(cytology negative
8 も含む)が、施行後 6 月後に再発をきたした例が 20%との報告もあり[5]、偽陰性の可能性
9 も念頭におく必要がある。しかしながら、CT、PET などと比較すると高い正診率が報告さ
10 れており[2]、有用性を否定するものではない。

11 術前根治切除可能と想定され審査腹腔鏡を施行された患者のうち 22.7% (49/216 例)で試
12 験開腹を回避でき有用であったとする報告[6]、同様に 24.6%(32/130 例)で試験開腹を回避
13 できたとする報告[7]がある一方で、試験開腹率が審査腹腔鏡群で 16.2%(67/414 例)に対し
14 て非施行群で 8.5%(206/2435 例)と施行群でむしろ高値であるとしている報告もある[4]。
15 その理由として、審査腹腔鏡施行群がより進行しており、審査腹腔鏡が遠隔転移や局所浸潤
16 程度の検出には十分でない可能性を指摘している。また、審査腹腔鏡で P0Cy0 であった 72
17 例中十二指腸浸潤 3 例、他臓器浸潤 2 例、他癌併存 3 例が認められ非切除となったことよ
18 り、播種以外の要因にも有用であったとする報告もある[8]。なお、審査腹腔鏡操作自体の
19 各施設間での精度差も想像される。

20 いずれの文献でも、播種陽性の群の方が陰性の群よりも生存期間は短い傾向にある。細胞
21 診陽性に関しても同様である[3][9]。ただし、いずれも単施設の観察研究であり、エビデン
22 スレベルは高くない。有意差として検出できはしなかったものの、審査腹腔鏡で P0 が確認
23 できた群の方が施行しなかった群より生存期間が長い傾向にあると言及されており[3]、審
24 査腹腔鏡により適切な治療選択をすることが予後の延長に寄与しうる可能性もある。

25 コストの増加を検討した論文は乏しい。よって、コストの観点から、審査腹腔鏡の是非を
26 論じることは難しい。我が国の審査腹腔鏡の適応はおおむね適切と考えられるが、遠隔転移
27 がない症例で、低分化型、T4 腫瘍、部位 UM で有意に播種性病変が多い[10]、また、腹水
28 の存在[7,8]、CA125 高値[8]も腹膜播種と関連しているとの報告があり、審査腹腔鏡適応の
29 判断材料になると考えられる。

30 審査腹腔鏡の有用性についての報告は、現時点では後ろ向きの観察研究とレビューのみ
31 であり、質の高いエビデンスは乏しく、施行適応にも統一した基準を設けることは難しいが、
32 腹膜播種を伴う頻度が高いと考えられる症例(大型 3 型・4 型胃癌、高度リンパ節転移例)
33 に対して、CT で発見できなかった微小な腹膜播種(腹腔洗浄細胞診陽性を含む)を発見で
34 きる、不必要な試験開腹を回避できる、有害事象の少ない安全な手技である、という点で審
35 査腹腔鏡を行うことを弱く推奨する。

36 推奨決定投票を実施し、10 票中 9 票(90%)が行うことを弱く推奨するに投票し、70%以

1 上の合意を得て推奨の方向・強さを決定した。

2

3 引用文献

- 4 1. G1F0011H Fukagawa T. Role of staging laparoscopy for gastric cancer patients. *Annals*
5 *of gastroenterological surgery* 2019;3(5):496-505.
- 6 2. G7F00772 Ho Si Ying Adelina, Tay Kon Voi. Systematic review of diagnostic tools for
7 peritoneal metastasis in gastric cancer-staging laparoscopy and its alternatives. *World*
8 *journal of gastrointestinal surgery* 2023;15(10):2280-2293.
- 9 3. G7F00675 Van Der Sluis Karen, Taylor Steven N, Kodach Liudmila L, et al. Tumor-
10 positive peritoneal cytology in patients with gastric cancer is associated with poor
11 outcome: A nationwide study. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)*
12 2024;199:113541.
- 13 4. G7F00687 Borgstein Alexander B J, van Berge Henegouwen Mark I, Lameris Wytze, et
14 al. Staging laparoscopy in gastric cancer surgery. A population-based cohort study in
15 patients undergoing gastrectomy with curative intent. *European journal of surgical*
16 *oncology : the journal of the European Society of Surgical Oncology and the British*
17 *Association of Surgical Oncology* 2021;47(6):1441-1448.
- 18 5. G7F00763 Young Stephanie, Ou Ryan, Dehal Ahmed, et al. Peritoneal Lavage Cytology
19 Following Neoadjuvant Chemotherapy for Gastric Adenocarcinoma: Low Yield in
20 Detecting Peritoneal Metastases. *The American surgeon* 2022;88(6):1084-1089.
- 21 6. G7F00688 Borgstein Alexander B J, Keywani Kammy, Eshuis Wietse J, et al. Staging
22 laparoscopy in patients with advanced gastric cancer: A single center cohort study.
23 *European journal of surgical oncology : the journal of the European Society of Surgical*
24 *Oncology and the British Association of Surgical Oncology* 2022;48(2):362-369.
- 25 7. G7F00634 Sakamoto Erica, Ramos Marcus Fernando Kodama Pertille, Pereira Marina
26 Alessandra, et al. STAGING LAPAROSCOPY IS STILL A VALUABLE TOOL FOR
27 OPTIMAL GASTRIC CANCER MANAGEMENT. *Arquivos brasileiros de cirurgia*
28 *digestiva : ABCD = Brazilian archives of digestive surgery* 2023;35:e1700.
- 29 8. G7F00764 Yoshikawa K, Shimada M, Higashijima J, et al. Usefulness of diagnostic
30 staging laparoscopy for advanced gastric cancer. *The American Surgeon*
31 2023;89(4):685-690
- 32 9. G7F00732 Allen Casey J, Newhook Timothy E, Vreeland Timothy J, et al. Yield of
33 peritoneal cytology in staging patients with gastric and gastroesophageal cancer. *Journal*
34 *of surgical oncology* 2019;120(8):1350-1357.

- 1 10. G7F00690 Solaini Leonardo, Bencivenga Maria, D'ignazio Alessia, et al. Which gastric
2 cancer patients could benefit from staging laparoscopy? A GIRCG multicenter cohort
3 study. European journal of surgical oncology : the journal of the European Society of
4 Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology 2022;48(8):1778-
5 1784.

6

胃癌治療ガイドライン改訂第7版(案)

重要臨床課題 5 cStage IV 胃癌に対する治療

CQ5-1

Oligo metastasis に対する外科治療は推奨されるか？

推奨文

No.16a2/b1 に限局した少数の大動脈周囲リンパ節転移は、他に非治癒切除因子がない場合、術前化学療法後の外科的切除を弱く推奨する。(合意率 94.7% (18/19), エビデンスの強さ C)

単発の肝転移は、他に非治癒切除因子がない場合、外科的切除を弱く推奨する。(合意率 100% (19/19), エビデンスの強さ C)

解説

Oligo metastasis (少数転移) とは、転移巣が 1-2 臓器に少数 (2-3 個以下) であることを指すことが多いが、厳密な定義はない。胃癌においては、No.16a2/b1 に限局した少数の大動脈周囲リンパ節転移、3 個以下の肝転移、3 個以下の肺転移など、それぞれを Oligo metastasis とすることが多い。Oligo metastasis は、転移巣の局所治療により生存期間の延長、さらには根治も期待できるという意味合いも含んでいる。近年の周術期化学療法の進歩、分子標的薬、免疫チェックポイント阻害剤などの進歩により、Oligo metastasis の切除によりさらなる治療成績の向上が期待される。本 CQ では Oligo metastasis による Stage IV 胃癌に対して、外科治療が生存期間の延長に寄与するかどうかエビデンスをもとに検討した。そこで、本 CQ に対する推奨の作成を行ううえで、Oligo metastasis に対する外科治療を行った場合の「生存期間の延長」「術後合併症の増加」をアウトカムとして設定した。

MEDLINE で“gastric cancer”, “metastasis”, “gastrectomy”, “conversion surgery”, “chemotherapy” or “adjuvant chemotherapy”のキーワードで検索した。医中誌、Cochrane Library も同様のキーワードで検索した。検索期間は 2000 年 1 月から 2024 年 9 月までとした。上記のキーワードにて 1,132 編が抽出された。ハンドサーチ 2 編を加えた 1,134 編より、一次スクリーニングで 25 編、二次スクリーニングで 12 編の論文が抽出され、定性的システマティックレビューに含めた。さらに、解説文作成のために必要な文献としてハンドサーチにて 4 編を追加した。

The AIO-FLOT3 Trial [1] は Oligo metastasis に対する外科的切除の意義を検討した前向き介入研究である。同試験では遠隔転移なしの群、大動脈周囲リンパ節もしくは、肝、肺など 1 臓器のみに転移のある Oligo metastasis 群、Oligo metastasis を超える多数の転移ありの 3 群で薬物療法後の予後を観察した。非ランダム化 phase 2 試験で、3 群間の背景因子は明らかに異なるが、Oligo metastasis のある群では 5-FU/ロイコボリン+オキサリブ

1 ラチン+ドセタキセル(FLOT)投与後に手術を施行することで、非手術に比較して全生存期
2 間 (OS)が延長していた。

3 次に、AIO-FLOT5 (RENAISSANCE) 試験が施行されている [2]。この試験は、oligo
4 metastasis を伴う Stage IV 胃癌に対して4コースの化学療法(FLOT)後に、手術および術
5 後化学療法を行う群と、手術は行わずに化学療法を継続する群とにランダム化した前向
6 き、多施設共同、医師主導の第 III 相試験である。Primary endpoint である OS は、
7 ASCO2024 にて報告され、両群間に差を認めていない [3]。この結果には、いくつかの要
8 因が影響している可能性がある。まず FLOT+手術群において、術後合併症率が 59%、再
9 手術率が 20%と高かったこと、また術後 90 日以内の死亡率が 8%と早期死亡が多く、予
10 後曲線のクロスオーバーを認めたこと、さらに、術後化学療法の投与割合が FLOT 単独群
11 に比べ手術群において低かったことなどである。転移臓器別のサブグループ解析では、傍
12 大動脈リンパ節転移などの後腹膜リンパ節転移のみでは、手術が有益である可能性が示さ
13 れたが (OS 中央値：手術群 30 か月 vs FLOT 群 17 か月)、腹膜播種では、手術はむしろ
14 予後を悪化させる可能性が示された (OS 中央値：手術群 12 か月 vs FLOT 群 19 か月、
15 $p=0.09$)。肝転移では、両群間に生存に差を認めなかった。

16 Fujitani らは[4]、4 個以下、5cm 以下の同時性もしくは異時性肝転移に対し、2~4 コー
17 スの化学療法を行ったあとに肝切除を行う多施設共同、単群の前向き試験につき報告して
18 いる。主要評価項目の 3 年 OS は 39.8 ヶ月(R0 切除)と良好であり、術前化学療法が有用
19 な可能性が示された。一方で複数個の肝転移は予後不良因子であった。

20 その他、Oligo metastasis の外科的切除に関する報告は主に後ろ向き観察研究である。
21 CONVO-GC-1 試験は [5]、Stage IV胃癌に対する conversion 手術の意義に関する国際多
22 施設共同後ろ向き観察研究である。その中で肝転移および傍大動脈リンパ節転移以外には
23 遠隔転移を有さない Stage IV 胃癌に対する化学療法後の切除成績が報告されている。肝転
24 移 1 個 vs. 2 個 vs. 3 個以上の生存期間中央値 (MST)はそれぞれ、95.2 ヶ月 vs. 46.6 ヶ
25 月 vs. 56.6 ヶ月 ($p=0.26$)と単発で長い傾向にあり、また傍大動脈リンパ節転移(16a2/b1)
26 の MST は 33.5 ヶ月であった。いずれも術前化学療法後の R0 切除が有効な治療戦略とな
27 る可能性が示された。

28 肝転移に関してのメタアナリシス解析は 2 編認められた。Marte らは胃癌肝転移に対す
29 る肝切除術の有効性に関するメタアナリシスを行った [6]。全体で 40 編、1,573 例が解析
30 され、そのうち肝転移は、27 編の研究では単発性 612 例、多発性 354 例であり、13 編で
31 は単葉 315 例、両葉 86 例、33 編では同時性 876 例、異時性 529 例であった。肝切除は
32 12 編では R0 切除 757 例、R1 切除 72 例、R2 切除 48 例が行われ、30 編では 151 例
33 (12.3%)が術前化学療法を、610 例(48.6%)で術後補助化学療法を受けていた。全生存に関
34 する検討では 40 編の研究において、5 年 OS は 26%であった。また、OS に有意に関連す
35 るリスク因子は、R1 or 2 切除 (ハザード比 4.15 (95%信頼区間 (CI) 2.37–7.26)
36 $p<0.00001$)、多発転移 (ハザード比 1.66 (95%CI 1.44–1.91) $p<0.00001$)、両葉転移 (ハ

1 ザード比 1.96 (95%CI 1.34-2.87) p=0.0005)、同時性転移(ハザード比 1.62 (95%CI 1.17-
2 2.25) p=0.004)であった。術後合併症に関しては、19 編の研究で検討されており、合併症
3 発生率は 24.7%、30 編の研究で術後 30 日死亡率は 1.6%と報告された。以上より、胃癌
4 肝転移に対する肝切除術は安全に施行可能で、長期生存の点で利点があると述べている。
5 特に単発、R0 切除で生存期間の延長が得られる可能性がある。Takahashi ら[7]により行
6 われた肝転移に対する外科的切除の長期予後に関するメタアナリシスの結果、単発転移と
7 多発転移を比較した分析において、単発転移の方が OS が長い傾向が見られた (オッズ比:
8 0.35)。術前化学療法の有無において OS に差はなく、肝転移に対する術前化学療法の有効
9 性は示されなかった。

10 Oligo metastasis に対する切除と非切除 (化学療法のみ) を比較した報告は 3 件のみで
11 ある [8-10]。切除による効果は、R0 切除や肝転移個数が少ないものは予後が良好と述べ
12 られている研究が多く、結果の一貫性は高いと考えられる。

13 日本臨床腫瘍研究グループ (JCOG) では、大動脈周囲リンパ節転移 (No.16a2/b1)
14 か Bulky N2 に対して SP 療法後に外科切除を行う第 II 相試験 (JCOG0405) を実施した
15 [11]。結果、S-1+シスプラチン(SP)療法により 82%の R0 切除および 53%の 5 年生存が
16 得られ、その治療成績が良好であったことから、少数の No.16a2/b1 リンパ節転移に対し
17 ては SP 療法による術前化学療法が奏功した場合、外科的切除の効果が期待できる。

18 胃癌肺転移に対する肺切除に関しては、13 例の case series が本邦より報告されている。
19 孤立性肺転移切除後の無再発生存期間/OS はそれぞれ、44.4 ヶ月/ 45.6 ヶ月であった
20 [12]。ごく限られた症例には、肺切除の有用性が期待できるかもしれないが、推奨を提
21 示するには至らない。

22 Oligo metastasis も含めたステージ IV 胃癌に対する術後補助化学療法に関しての考え方
23 については CQ5-2, CQ16-2 を参考にされたい。

24

25 Oligo metastasis に対する外科治療に関して、前述した AIO-FLOT5 (RENAISSANCE)
26 試験の結果、oligo metastasis に対する術前化学療法後の手術は OS の延長に寄与しなかつ
27 た。本試験は、oligo metastasis に対して化学療法後の手術の意義が前向きに検証された唯
28 一のランダム化比較試験であるものの、いくつかの問題点が指摘されている。対象や化学療
29 法の至適投与期間、手術成績や術後の治療 compliance などに課題があるほか、試験プロト
30 コール上は原発巣と転移巣の双方を切除することが求められていたが、実際には約半数で
31 原発巣のみの切除にとどまっており、R0 切除が達成されていたかどうかについても疑問が
32 残る。したがって、現時点では、本 CQ において強いエビデンスを示すには至らないと判断
33 した。また、前述の試験の結果【5-7】から単発の肝転移の切除、また No.16a2/b1 に限局
34 した大動脈周囲リンパ節は術前化学療法を前提とした切除は弱いエビデンスがあると判断
35 した。No.16a2/b1 の範囲を超えた遠隔リンパ節転移および 2 個以上の肝転移、1 個以上の
36 肺転移、そのほかの転移臓器に対する外科的切除については、エビデンスが乏しく、推奨を

1 提示できないと判断した。

2 肝転移における術前化学療法について、JCOG 胃癌グループと European Organization for
3 Research and Treatment of Cancer (EORTC)にて施行した胃癌肝転移に対する実態調査に
4 て、日本・欧州ともに化学療法後の手術が実臨床において最も多く施行されていることが示
5 されている [13]。しかしながら、生存期間の延長における術前化学療法の有用性について
6 は、効果が示唆されていないもの【2,7】や、効果が示唆されているもの【4,5】があり、明
7 確なエビデンスが乏しく oligo metastasis に対しての術前化学療法の推奨は提示できないと
8 判断した。

9

10 以上より、本ガイドラインでは、エビデンスの強さ、益と害のバランスなどを勘案し、
11 推奨は、「No.16a2/b1 に限局した少数の大動脈周囲リンパ節転移は、他に非治癒切除因子
12 がない場合、術前化学療法後の外科的切除を弱く推奨する。単発の肝転移は、他に非治癒
13 切除因子がない場合、外科的切除を弱く推奨する。」とした。

14 推奨決定投票を実施し、No.16a2/b1 に限局した少数の大動脈周囲リンパ節転移に対す
15 る術前化学療法後の外科的切除は、19 票中 18 票(94.7%)が行うことを弱く推奨するに投
16 票し、70%以上の合意を得て推奨の方向・強さを決定した。単発の肝転移に対する外科的
17 切除は、19 票中 19 票(100%)が行うことを弱く推奨するに投票し、70%以上の合意を得て
18 推奨の方向・強さを決定した。

19

20 引用文献

21 [1] Al-Batran S, Homann N, Pauligk C, et al. Effect of Neoadjuvant Chemotherapy
22 Followed by Surgical Resection on Survival in Patients With Limited Metastatic
23 Gastric or Gastroesophageal Junction Cancer: The AIO-FLOT3 Trial. JAMA
24 Oncol. 2017; 3: 1237–44. (G1C00340)

25 [2] Al-Batran SE, Goetze TO, Mueller DW, et al.: The RENAISSANCE (AIO-FLOT5)
26 trial: effect of chemotherapy alone vs. chemotherapy followed by surgical resection
27 on survival and quality of life in patients with limited-metastatic adenocarcinoma of
28 the stomach or esophagogastric junction - a phase III trial of the German
29 AIO/CAO-V/CAOGI. BMC Cancer 2017; 17: 893. (G1C00262)

30 [3] Al-Batran SE, Lorenzen S, Riera J, et al.: Effect of chemotherapy/targeted therapy
31 alone vs. chemotherapy/targeted therapy followed by radical surgical resection on
32 survival and quality of life in patients with limited-metastatic adenocarcinoma of the
33 stomach or esophagogastric junction: The IKF-575/RENAISSANCE phase III trial.
34 Journal of clinical oncology 2024; 42: . (G7F02492H)

- 1 [4] Fujitani K, Kurokawa Y, Wada R, et al.: Prospective single-arm multicenter
2 interventional study of surgical resection for liver metastasis from gastric cancer; 3-year
3 overall and recurrence-free survival. *Eur J Cancer* 2024; 213: 115080. (G7F02498H)
- 4 [5] Yoshida Kazuhiro, Yasufuku Itaru, Terashima Masanori, et al.: International
5 Retrospective Cohort Study of Conversion Therapy for Stage IV Gastric Cancer 1
6 (CONVO-GC-1). *Annals of gastroenterological surgery* 2022; 6: 227-240.
7 (G7F00778)
- 8 [6] Marte Gianpaolo, Tufo Andrea, Steccanella Francesca, et al.: Efficacy of Surgery for
9 the Treatment of Gastric Cancer Liver Metastases: A Systematic Review of the
10 Literature and Meta-Analysis of Prognostic Factors. *Journal of clinical medicine*
11 2021; 10: . (G7F00876)
- 12 [7] Takahashi K, Terashima M, Notsu A, et al.: Surgical treatment for liver metastasis
13 from gastric cancer: A systematic review and meta-analysis of long-term outcomes
14 and prognostic factors. *Eur J Surg Oncol* 2024; 50: 108582. (G7F02499H)
- 15 [8] Hara Kentaro, Cho Haruhiko, Onodera Atsushi, et al.: Long-term treatment outcomes
16 in gastric cancer with oligometastasis. *Annals of gastroenterological surgery* 2024; 8:
17 60-70. (G7F00779)
- 18 [9] Hanaki Takehiko, Sunaguchi Teppei, Goto Keisuke, et al.: The Significance of
19 Surgical Intervention for Metasynchronous Liver Metastasis in Gastric Cancer: A
20 Single-centre Analysis. *Anticancer Res* 2022; 42: 2177-2184. (G7F00792)
- 21 [10] Yu Pengfei, Zhang Yanqiang, Ye Zeyao, et al.: Treatment of Synchronous Liver
22 Metastases from Gastric Cancer: A Single-Center Study. *Cancer management and*
23 *research* 2020; 12: 7905-7911. (G7F00809)
- 24 [11] Tsuburaya A, Mizusawa J, Tanaka Y, et al.: Neoadjuvant chemotherapy with S-1
25 and cisplatin followed by D2 gastrectomy with para-aortic lymph node dissection
26 for gastric cancer with extensive lymph node metastasis. *Br J Surg* 2014; 101: 653-
27 660. (G1F02203)
- 28 [12] Shigenobu Takao, Ohtsuka Takashi, Hanawa Ryutaro, et al.: Prognostic Impact of
29 Visceral Pleural Invasion in Resected Solitary Lung Metastases from Gastric
30 Cancer. *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 2023; 29: 279-286. (G7F00785)
- 31 [13] Kataoka K, Kinoshita T, Moehler M, et al.: Current management of liver metastases
32 from gastric cancer: what is common practice? New challenge of EORTC and
33 JCOG. *Gastric Cancer* 2017; 20: 904-912. (G7F02496H)
- 34

1 CQ5-2
2 Conversion 手術は推奨されるか? (術後化学療法も含む)
3
4 推奨文
5 Stage IV胃癌症例に対して conversion 手術を行うことは、現時点ではエビデンスに乏しく
6 推奨を提示できない。(合意率 78.9% (15/19), エビデンスの強さ C)
7 また、conversion 手術で R0 切除が達成された Stage IV 胃癌に対しては、術後補助化学療
8 法に関する推奨は提示できない。(合意率 78.9% (15/19), エビデンスの強さ C)
9
10 解説
11 出血、穿孔、狭窄等の原発巣に伴う緊急症状を伴わない Stage IV胃癌に対しては、全身
12 化学療法が第一に推奨されている。一方、近年の分子標的薬や免疫チェックポイント阻害
13 剤を含めた抗癌薬治療開発の目覚ましい進歩により、化学療法によって非治癒因子が消失
14 し、癌を遺残なく根治切除 (R0 切除) することで長期生存が可能となる症例も多くみられ
15 るようになってきた。このように、Stage IV胃癌に対して、化学療法奏功後に根治切除を
16 目指した外科的手術 (conversion 手術) が期待されるようになってきた。Conversion 手術
17 の対象となる Stage IV 胃癌は、CQ5-1 で述べた、少数の遠隔転移であり一定の期間の術
18 前補助化学療法後に切除しうる oligo metastasis とは明確に区別して考えるべきである。本
19 CQ の対象となる cStage IVB/pStage IV 胃癌は、初回診断時に切除不能と判断された、例
20 えば 4 個以上の多発肝転移、大動脈周囲リンパ節 16a2/b1 以外の遠隔リンパ節転移、胃の
21 近傍に限局しない腹膜播種の 1 つ以上を有するような切除不能と考える遠隔転移を有する
22 症例である。
23 本 CQ に対する推奨の作成を行ううえで、Stage IV胃癌に対して conversion 手術を施行
24 した場合の「生存期間の延長」「術後合併症の増加」「コストの増加」「術後化学療法のコ
25 ンプライアンス」「術後後遺症の発生」をアウトカムとして設定した。
26 MEDLINE で“gastric cancer”, “metastasis”, “gastrectomy”, “conversion surgery”,
27 “chemotherapy” or “adjuvant chemotherapy”のキーワードで検索した。医中誌、Cochrane
28 Library も同様のキーワードで検索した。検索期間は 2000 年 1 月から 2024 年 9 月までと
29 した。上記のキーワードにて 1,132 編が抽出された。一次スクリーニングで 75 編、二次
30 スクリーニングで 40 編の論文が抽出された。定性的システマティックレビューに含めた
31 件数は、このうち 30 編であった。さらに、解説文作成のために必要な文献としてハンド
32 サーチにて 3 編を追加した。
33 Stage IV胃癌に対して化学療法を行い、奏功し R0 切除が可能と判断された時点で化学
34 療法を継続する群と conversion 手術を施行する群に割り付けて生存期間を比較検討したラ
35 ンダム化比較試験はこれまでにない。
36 システマティックレビューおよびメタアナリシスは 1 編認められた(3)。23 編、1,316 例

1 が解析され、そのうち conversion surgery 群が 727 例 (55.2%)、non-conversion surgery
2 群が 589 例 (44.8%) であった。全生存に関する検討では 16 編 (conversion surgery 群：
3 482 例、non-conversion surgery 群：554 例) において、1 年、3 年生存率で conversion
4 surgery 群が有意に予後良好であった。また、10 編の研究で、R0 切除群と非 R0 切除群で
5 の生存期間の検討が行われ、R0 切除群で 1 年、3 年生存率が有意に予後良好であった。術
6 後合併症に関しては、14 編の研究で検討され、24%の術後合併症が確認された。

7 これまでの報告は、化学療法が奏効した患者を対象に conversion 手術を実施しその生存
8 期間を報告した、単群の後方視的研究が大半である。conversion 手術施行群は未施行群に
9 比べて予後が良好であったと報告されているが、これらの報告は患者選択バイアスが大き
10 く、conversion 手術の有効性を示すものとは言えない。そのバイアスを減らすべく、患者
11 背景を propensity score matching を用いて調整し、化学療法後に conversion 手術を実施し
12 た群と、手術を行わずに化学療法を継続した群での生存期間を比較した観察研究が 2 編認
13 められた。日本からの報告では、175 例のうち propensity score matched cohort を 88 例抽
14 出し、各群 44 例で検討した結果、conversion 手術群の全生存期間(OS)は 46.0 ヶ月であり
15 化学療法群の 18.8 ヶ月と比較し有意に延長した(4)。また韓国からの報告では、propensity
16 score matching を行った conversion 手術群 26 例と化学療法群 52 例での OS はそれぞれ
17 43.6 ヶ月と 14.0 ヶ月であり、有意に conversion 手術群で延長した。さらに、R0 切除にて
18 予後が延長していた(5)。

19 Yoshida らは Stage IV 胃癌に対する conversion 手術の意義に関する日本、韓国、中国の
20 55 施設、1206 例を対象とした国際多施設共同後ろ向き観察研究を施行した (CONVO-
21 GC-1)(6)。その結果、全 1206 例の生存期間中央値(MST)は 36.7 ヶ月であった。R0 切除
22 が行えた場合の MST は 56.6 ヶ月であり、R1/R2 切除 (25.8 ヶ月/21.7 ヶ月)と比べ有意に
23 予後良好であった。本試験での全術後合併症は 24.0%であった。以上より、Stage IV 胃癌
24 に対して化学療法を行い、奏功し R0 切除が達成可能な場合に conversion 手術を行うこと
25 が有効な治療戦略となる可能性が示された。

26 しかし、Stage IV 胃癌に対して化学療法奏功後の手術の意義が前向きに検証されたラン
27 ダム化比較試験はなく、現時点で conversion 手術を推奨するには至らない。また、一次化
28 学療法が奏功し R0 切除可能となった場合に、conversion 手術を行うか、その一次化学療法
29 を継続するかについては、解決すべき重要な課題である。そこで、日本臨床腫瘍研究グル
30 ープ (JCOG) にて診断時切除不能 cStage IVB/pStage IV 胃癌に対して一次化学療法が奏効し
31 R0 切除可能となった患者を対象として、一次化学療法の継続に対して conversion surgery
32 の優越性を検証するランダム化比較第 III 相試験 (JCOG2301)が行われている。

33 外科的切除を行うことにより、術後合併症による予後の短縮、胃切除症候群による
34 QOL の低下、術後の化学療法に対するコンプライアンスの低下、手術に要する入院費
35 用、術後合併症による入院期間の延長による経費の増額といった「害」があることは明ら
36 かである。しかしながら、外科的切除も化学療法のいずれも保険診療であり、化学療法継

1 続による有害事象の可能性や薬価，通院費用などとの比較は不明確である。患者の希望に
2 ついては，個々の年齢，耐術能や病態によってさまざまであるが，治療成績が保証される
3 のであれば conversion 手術が選択される可能性がある。

4 以上、Stage IV胃癌に対する、conversion 手術は化学療法により奏功が得られ、その奏
5 功が維持され、R0 切除が得られるという条件を満たせば、長期生存が期待される可能性は
6 ある。しかし、本ガイドラインでは、エビデンスの強さ、益と害のバランス、患者の希望
7 などを勘案し、慎重に進めるべきと判断した。したがって、推奨は、「Stage IV胃癌症例に
8 対して conversion 手術を行うことは、現時点ではエビデンスに乏しく推奨を提示できな
9 い」とした。

10 Yamaguchi ら(7)は、oligo metastasis のみが認められた Stage IV 胃癌 94 例に対し、術前
11 化学療法を行わずに手術を先行した症例について、術後補助化学療法の有無での成績を報
12 告している。84 例に術後補助化学療法が施行され、10 例が手術単独であった。術後補助化
13 学療法を受けた 84 例の生存期間の中央値は 35.2 ヶ月であったのに対して、補助化学療法
14 を受けなかった 10 例では 11.1 ヶ月であった。また多変量解析でも術後補助化学療法は独
15 立した予後因子であった。本結果より、oligo metastasis を有し、手術が先行された Stage IV
16 胃癌に対して、R0 切除後の術後補助化学療法は有用な可能性が示唆され、CQ16-2 には「R0
17 手術が施行された Stage IV 胃癌に対して術後補助化学療法を行うことを弱く推奨する」と
18 記載されている。ただし、これらの結果は手術を先行した oligo metasatsis 症例を対象とし
19 ており、本 CQ の対象とは異なる。

20 一方、conversion 手術で R0 切除が達成された場合の術後補助療法については、conversion
21 手術後の補助化学療法を施行する群と手術単独群を比較したランダム化比較試験は存在せ
22 ず、conversion 手術後の化学療法が生存期間に与える影響についての後方視的検討も報告
23 されていない。また、conversion 術後の化学療法における有害事象の増加やコンプライア
24 スの低下の可能性についても、検討された報告はない。Stage IV 胃癌は予後が不良であり、
25 conversion 手術により R0 切除が達成された場合でも微小転移が残存している可能性が高
26 いと考え、臨床現場では術後に術前と同様のレジメンを継続するアプローチが採用されて
27 いると考えられる。しかしながら、本 CQ である conversion 手術(化学療法が奏功し R0 切
28 除を行えた場合)の術後補助化学療法が生存期間を延長するというエビデンスは存在せず、
29 エビデンスレベルは「とても弱い」となる。

30 以上より、「conversion 手術で R0 切除が達成された Stage IV 胃癌に対しては、術後補助
31 化学療法に関する推奨は提示できない。」とした。

32 推奨決定投票を実施し、Stage IV胃癌症例に対する conversion 手術は、19 票中 15 票
33 (78.9%)が「推奨を提示できない」に投票し、70%以上の合意を得て決定した。また、
34 conversion 手術で R0 切除が達成された Stage IV 胃癌に対する術後補助化学療法は、19 票
35 中 15 票(78.9%)が「推奨を提示できない」に投票し、70%以上の合意を得て決定した。

36

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32

引用文献

[1] Al-Batran SE, Goetze TO, Mueller DW, et al.: The RENAISSANCE (AIO-FLOT5) trial: effect of chemotherapy alone vs. chemotherapy followed by surgical resection on survival and quality of life in patients with limited-metastatic adenocarcinoma of the stomach or esophagogastric junction - a phase III trial of the German AIO/CAO-V/CAOGI. *BMC Cancer* 2017; 17: 893. (G1C00262)

[2] Al-Batran SE, Lorenzen S, Riera J, et al.: Effect of chemotherapy/targeted therapy alone vs. chemotherapy/targeted therapy followed by radical surgical resection on survival and quality of life in patients with limited-metastatic adenocarcinoma of the stomach or esophagogastric junction: The IKF-575/RENAISSANCE phase III trial. *Journal of clinical oncology* 2024; 42: . (G7F02492H)

[3] Du Rui, Hu Pingping, Zhang Jiandong, et al.: Conversion Surgery for Unresectable Advanced Gastric Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cancer Invest* 2019; 37: 16-28. (G1F00818)

[4] Ohnuma Hiroyuki, Sato Yasushi, Onoyama Naoki, et al.: Survival benefit of conversion surgery after intensive chemotherapy for unresectable metastatic gastric cancer: a propensity score-matching analysis. *J Cancer Res Clin Oncol* 2021; 147: 2385-2396. (G7F00874)

[5] Choe Hun Jee, Kim Jin Won, Han Song-Hee, et al.: Conversion Surgery in Metastatic Gastric Cancer and Cancer Dormancy as a Prognostic Biomarker. *Cancers* 2019; 12: . (G7F00813)

[6] Yoshida Kazuhiro, Yasufuku Itaru, Terashima Masanori, et al.: International Retrospective Cohort Study of Conversion Therapy for Stage IV Gastric Cancer 1 (CONVO-GC-1). *Annals of gastroenterological surgery* 2022; 6: 227-240. (G7F00778)

[7] Yamaguchi Toshifumi, Takashima Atsuo, Nagashima Kengo, et al.: Evaluating the efficacy of post-operative chemotherapy after curative resection of stage IV gastric cancer with synchronous oligo metastasis: a multicenter retrospective study. *Gastric cancer : official journal of the International Gastric Cancer Association and the Japanese Gastric Cancer Association* 2023; 26: 307-316. (G7F00855)

1 CQ5-3

2 出血/狭窄への姑息切除やバイパス手術、ステント留置術は推奨されるか？

3

4 推奨文

5 出血/狭窄への姑息切除やバイパス手術、ステント留置術を行うことを弱く推奨する。(合
6 意率 100% (19/19), エビデンスの強さ D)

7

8 解説

9 本 CQ に対する推奨の作成を行ううえで、出血や狭窄を伴う切除不能進行胃癌に対し
10 て、姑息切除やバイパス手術、ステント留置術を行った場合の「生存期間の延長」「術後
11 合併症の増加」「コストの増加」「QOL の低下」をアウトカムとして設定した。

12 MEDLINE で "Gastric cancer", "stenosis", or "bleeding", "gastrectomy", or "palliative
13 gastrectomy", "stent", "gastro-jejunal bypass", or "gastric bypass" のキーワードで検索した。
14 医中誌、Cochrane Library も同様のキーワードで検索した。検索期間は 2000 年 1 月から
15 2024 年 9 月までとした。上記のキーワードにて 1,132 編が抽出された。ハンドサーチ 3 編
16 を加えた 1,135 編より、一次スクリーニングで 198 編、二次スクリーニングで 25 編の論
17 文が抽出された。13 編を定性的システマティックレビューに含め、最終的に 3 編について
18 システマティックレビューを行った。

19 胃癌の胃流出路閉塞に対する経口摂取改善目的には、胃切除に加え、消化管ステント留
20 置術と胃空腸バイパス術が候補となる。幽門狭窄を伴う Stage IV 胃癌に対し、自己拡張型
21 金属ステント (SEMS) と開腹胃空腸バイパス術 (GJ) のランダム化比較試験 (RCT) を 1 編
22 認めた(1)。1 年生存率は両群間で有意差がなかったものの (SEMS 群 34% vs GJ 群
23 38%)、SEMS は術後 1 ヶ月時点で有意に高い quality of life (QOL) を示し (p=0.004; 95%
24 CI: 0.044 to 0.21)、合併症率も低かった (SEMS 群 0% vs GJ 群 28%, p=0.037)。しかし、
25 術後 6 ヶ月時点では GJ 群の QOL が有意に高くなり (p=0.009; CI: 0.25 to 0.43)、SEMS
26 群では 46% の患者が再拡張などの処置を要した。27 例と少数例での RCT ではあるが、こ
27 れらの結果から、SEMS は短期的な有用性は認められるものの、長期的には再狭窄のリス
28 クがあり、一方で胃空腸吻合術は短期的な合併症リスクは高いものの長期的な QOL 維持
29 に優れていることが示された。したがって、実臨床においては、患者の全身状態、予後、
30 化学療法の適応などを考慮し、個々の症例に応じた治療法選択が重要と考えられる。

31 本 CQ に関連したメタアナリシスは 1 編認められた。Lin ら(8)は、後ろ向き研究の統合
32 であることや各研究のサンプルサイズが小さいなどの限界はあるものの、進行胃癌患者に
33 対する姑息的胃切除術と胃空腸吻合術に関する 7 編の後ろ向き研究を統合し解析してい
34 る。全生存期間に有意差は認めず (Hedges' g = 1.22, 95% 信頼区間 (CI) -0.18 to 2.64, p
35 = 0.08)、術後合併症発生率も両術式間に有意差は認められなかった (オッズ比 1.35, 95%
36 CI 0.68-2.68, p = 0.38)。しかし、研究間で結果の相違が認められるため、結論を得るには

さらなる研究の蓄積が必要であると結んでいる。

また、本 CQ に関連する観察研究は 11 編あり、その内訳は後ろ向きコホート研究 2 編、ケースコントロール研究 6 編、ケースシリーズ 3 編であり、このうち介入的治療と保存的治療とを比較したケースコントロール研究は 1 編のみであった(2)。Wang ら(2)は、幽門狭窄を伴う切除不能進行胃癌患者を対象に、集学的治療 (MMT) のみの群と MMT に加えて腹腔鏡下胃空腸吻合術 (LGJ) もしくは内視鏡的金属ステント留置 (EMSP) を施行した 3 群を後ろ向きに比較している。LGJ+MMT 群は他の 2 群に比して栄養状態の改善、胃切除率の向上、長期予後の改善を示していた。その理由として、1) 経口摂取の改善、2) 栄養状態の改善、3) 化学療法の完遂率向上を挙げている。すなわち、LGJ 後に経口摂取が速やかに改善され 98.6%の患者が gastric outlet obstruction scoring system (GOOSS)スコア 3 (通常の食事が可能) を達成したこと、また、LGJ+MMT 群では治療後に Prognostic Nutritional Index (PNI) ≥ 45 の割合が 64.3%と他群より高く栄養状態の改善が見られたこと、さらに化学療法後に胃切除を受けた患者において、LGJ+MMT 群は他群と比べて有意に化学療法の投与サイクル数が多かったこと (中央値: 6 サイクル vs 2-3 サイクル) が示された。その結果、LGJ+MMT 群は他群に比して胃切除率 (LGJ+MMT: 61.4% vs EMSP+MMT: 37.7% vs MMT: 20.8%) が有意に高く、化学療法後に胃切除を受けた患者集団での 3 年生存率は LGJ+MMT 群で 31.4%、他 2 群では 0%という結果であった。

出血や狭窄を呈する胃癌に対する、姑息切除や胃空腸バイパス手術、ステント留置と Best supportive care のみとを直接比較した前向き介入研究の報告はない。Chen ら(3)は姑息切除を受けた患者群 (胃切除群) とバイパスもしくは非切除であった患者群 (非切除群) との観察研究において、胃切除群の生存期間中央値が有意に長く (358 日 vs 173 日、 $p=0.025$)、胃切除の有無が唯一の独立した予後因子(非切除群のハザード比は 3.36 ($p=0.033$))であったと報告している。また、日本での多施設共同前向き観察研究において、Terashima ら(4)と Kawabata ら(5)は、姑息的処置を行った後の術後化学療法の有無が、生存期間の延長と強く相関することを報告している(ハザード比 0.170, 95% CI: 0.080–0.358, $p<0.001$; ハザード比 0.227, 95% CI: 0.124–0.415, $p<.0001$)。

術後合併症の発生率は合併症の定義の違いもあり研究間でばらつきが見られている。前述した Chen ら(3)の報告では、胃空腸吻合術群で 19.2%、姑息的胃切除術群で 17.3%であり、両群で有意差は認められていない($p=0.800$)。Terashima ら(4)の報告では術後合併症発生率が 9.6%、術後死亡率は 1.3%と比較的低かった一方で、Mizutani ら(6)の報告では Stage IV 症例での姑息切除後の合併症率は 47.1%と高率であった。Ito ら(7)は、胃空腸バイパスを含む姑息的手術を施行し、術後合併症発生率が 16%、術後死亡率が 3.2%であったと報告している。全体として、姑息的処置に伴う術後合併症率は許容可能な範囲であり、実施可能であることが示唆されている。

本 CQ への回答作成にあたり、メタアナリシスとして解析できたのは、生存期間の延長

1 に関してはなく、術後合併症の増加に関して3編のみである(3, 6, 9)。患者集団は、多く
2 の研究で当該CQと関連の深い患者集団(幽門狭窄)に限定されているが、一部は転移性
3 胃癌患者も含む研究があり、一方で出血性胃癌を対象とした研究はない。そのため、対象
4 患者の違いが影響する可能性がある。介入に関しては、ほとんどが姑息切除、胃空腸バイ
5 パス術、金属ステント留置であり、介入法の違いによる影響は少ない。しかし、介入の比
6 較においては、介入同士の比較研究もしくは単群のケースシリーズがほとんどであり、結
7 果に対する影響は大きいと考えられる。また、術後合併症の増加を主要アウトカムとした
8 研究はなく付随的な結果として解析されているものがほとんどであるが、その定義の相違
9 による結果への影響は無視できない。また、ほとんどの研究が後ろ向きのケースコントロ
10ール研究であり症例選択の時点でバイアスの存在は大きい。以上を前提とした上で胃切除
11 vs 非胃切除で統合解析を行った結果、術後合併症の増加に関してはオッズ比 2.208
12 (95%CI: 0.461-10.574, p=0.3215, I²=71.0%)であり、両群間に有意な差は認められなかつ
13 た。

14 外科的緩和治療後のQOLに関しては2編のコホート研究がある(7,9)。Fujitaniら(9)は、
15 胃流出路閉塞を伴う進行胃癌患者において、少なくとも術後3か月間QOLを維持しながら
16 固形食の摂取を改善したと報告している。一方で、Itoら(7)は腹膜播種による腸閉塞患者に
17 おいて、QOLは改善しないものの、3か月間固形食の摂取は可能であったとしている。緩
18 和手術により、一定期間QOLを悪化させずに経口摂取が得られることが示唆された。

19 「コストの増加」については、本邦での費用対効果の評価報告はない。

20 以上より、出血/狭窄への姑息切除やバイパス手術、ステント留置術は生存期間の延長に
21 寄与する可能性が示唆されたが、これは姑息的処置の結果というより、処置によって化学
22 療法の feasibility、sustainability、tolerability が上がることが主な要因であると推察され
23 る。また、術後合併症発症の増加は研究結果によって差があるものの、いずれも一般的に
24 許容される範囲内と考えられる。しかしながら、本CQの内容を直接比較・反映する論文
25 はなく、エビデンスの強さは「とても弱い」と判断する。

26 本ガイドラインでは、エビデンスの強さ、益と害のバランスなどを勘案し、推奨は、
27 「出血/狭窄への姑息切除やバイパス手術、ステント留置術を行うことを弱く推奨する。」
28 とした。

29 推奨決定投票を実施し、19票中19票(100%)が行うことを弱く推奨するに投票し、70%
30 以上の合意を得て推奨の方向・強さを決定した。

31 32 引用文献

- 33 [1] Fiori Enrico, Crocetti Daniele, Sapienza Paolo, et al.: Palliative Surgery or Metallic
34 Stent Positioning for Advanced Gastric Cancer: Differences in QOL. Medicina
35 (Kaunas) 2021; 57: . (G7F00899)

- 1 [2] Wang Chuandong, Zhang Xiaojuan, Lin Shengtao, et al.: Superiority of Laparoscopic
2 Gastrojejunostomy Combined With Multimodality Therapy for Gastric Outlet
3 Obstruction Caused by Advanced Gastric Cancer. *Frontiers in oncology* 2022; 12:
4 814283. (G7F00846)
- 5 [3] Chen Xiao-Jiang, Chen Guo-Ming, Wei Yi-Cheng, et al.: Palliative Gastrectomy versus
6 Gastrojejunostomy for advanced Gastric cancer with outlet obstruction: a propensity
7 score matching analysis. *BMC Cancer* 2021; 21: 188. (G7F00798)
- 8 [4] Terashima M, Fujitani K, Ando M, et al.: Survival analysis of a prospective multicenter
9 observational study on surgical palliation among patients receiving treatment for
10 malignant gastric outlet obstruction caused by incurable advanced gastric cancer.
11 *Gastric Cancer* 2021; 24: 224-231. (G1F10153H)
- 12 [5] Kawabata Ryohei, Fujitani Kazumasa, Sakamaki Kentaro, et al.: Survival analysis of a
13 prospective multicenter observational study on surgical palliation among patients with
14 malignant bowel obstruction caused by peritoneal dissemination of gastric cancer.
15 *Gastric cancer : official journal of the International Gastric Cancer Association and the*
16 *Japanese Gastric Cancer Association* 2022; 25: 422-429. (G7F01595)
- 17 [6] Mizutani Satoshi, Shioya Takeshi, Maejima Kentaro, et al.: Significance of gastrectomy
18 as palliative surgery for gastric carcinoma with pyloric stenosis. *J Nippon Med Sch*
19 2007; 74: 241-245. (G7F00884)
- 20 [7] Ito Y, Fujitani K, Sakamaki K, et al.: QOL assessment after palliative surgery for
21 malignant bowel obstruction caused by peritoneal dissemination of gastric cancer: a
22 prospective multicenter observational study. *Gastric Cancer* 2021; 24: 1131-1139.
23 (G7F02462H)
- 24 [8] Lin Chunfang, Fan Haibo, Chen Wenjun, et al.: Palliative Gastrectomy vs.
25 Gastrojejunostomy for Advanced Gastric Cancer: A Systematic Review and Meta-
26 Analysis. *Frontiers in surgery* 2021; 8: 723065. (G7F00851)
- 27 [9] Fujitani K, Ando M, Sakamaki K, et al.: Multicentre observational study of quality of
28 life after surgical palliation of malignant gastric outlet obstruction for gastric cancer.
29 *BJS Open* 2017; 1: 165-174. (G1F10145H)

30

1 CQ5-4

2 CY1 に対する胃切除術は推奨されるか? (術後化学療法も含む)

3

4 推奨文

5 胃切除時に CY1 が判明した場合は、手術を先行し、術後化学療法を行うことを弱く推奨
6 する。(合意率 94.7% (18/19), エビデンスの強さ C)

7 また、初回治療開始前に審査腹腔鏡で CY1 が判明した場合は、化学療法後に CY0 になっ
8 た時点で胃切除を行うことを弱く推奨する。(合意率 100% (19/19), エビデンスの強さ
9 C)

10

11 解説

12 本 CQ に対する推奨の作成を行ううえで、洗浄細胞診陽性(CY1)胃癌症例に対して胃切
13 除術を施行した場合の「生存期間の延長」「術後合併症の増加」「コストの増加」をアウト
14 カムとして設定した。

15 MEDLINE で”Gastric cancer”, ”Gastrectomy”, “Chemotherapy”, or “Adjuvant
16 chemotherapy”, or ”Perioperative Chemotherapy”, CY1”, “Peritoneal lavage”, “Cytology”, の
17 キーワードで検索した。医中誌、Cochrane Library も同様のキーワードで検索した。検索
18 期間は 2000 年 1 月から 2024 年 9 月までとした。上記のキーワードにて 1,132 編が抽出さ
19 れた。ハンドサーチ 3 編を加えた 1,135 編より、一次スクリーニングで 33 編、二次スク
20 リーニングで 7 編の論文が抽出された。この 7 編を定性的システマティックレビューに含
21 めた。

22 CY1 は 1999 年に改訂された胃癌取扱い規約第 13 版以降、独立した非治癒因子として
23 定義され、CY1 を有する対象は Stage IV と診断される。しかし、Stage IV とはいえ CY1
24 and/or P1 の場合、それ以外に非治癒因子を認めない場合には CY0/P0 と同様に胃切除が
25 行われることも多い。国内 34 施設を対象に行われた後方視的検討によると、審査腹腔鏡
26 または開腹時に CY1 and/or P1a を認めた 713 例のうち、563 例で胃切除が行われたと報
27 告されている (CY1P0 : 382 例、CY0P1a : 101 例、CY1P1a : 80 例) (1)。このように実
28 臨床において CY1 胃癌に対する治療アプローチはまだ一定の見解はない。

29 胃切除された CY1 胃癌症例に対して術後に行う化学療法に関して、2 つの考え方があ
30 る。1 つは、通常の術後補助化学療法と同様の考え方として、切除後に肉眼的にとらえる
31 ことのできないがん細胞の遺残に対する再発予防としての化学療法という考え方である。
32 もう 1 つは、CY1 は Stage IV であるため、切除不能・再発胃癌に対する一次化学療法と同
33 様の内容で化学療法を行うとするものである。

34 本 CQ に回答するためには、介入群 (手術±周術期治療) と対照群 (化学療法群) に割
35 り付けて生存期間を比較検討するための無作為化比較試験が必要であるが、該当する試験
36 は存在しなかった。Stage II, III での術後化学療法の有効性を検証した無作為化比較第 III 相

1 試験の結果より、病理学的 Stage II, III 症例に対する S-1 (2) またカペシタビン+オキサリ
2 プラチン(3)、ドセタキセル+S-1(4)による術後補助療法が標準治療として確立されている
3 が、いずれも CY1 に対する試験は行われていないため、本対象に対するそのエビデンスは
4 限定的である。

5 胃切除された CY1 症例に対する術後化学療法の比較試験はないが、前向きな臨床試験と
6 しては、手術を行われた CY1 症例に対する術後の S-1 療法の有効性を検証した第 2 相試験
7 の結果が報告されている。2 年, 5 年全生存期間はそれぞれ 46%と 26%であり、術後の S-1
8 による化学療法が生存期間の延長に寄与する可能性が示唆されている(5)。日本臨床腫瘍研
9 究グループ (JCOG) の胃癌グループ内で行われた後方視研究結果を提示する(6)。2012~
10 2017 年に胃切除された CY1 胃癌 506 例のうち、術後に化学療法を行った 444 例のうち、
11 267 例が S-1 単独療法を、114 例が S-1+シスプラチン併用療法を、63 例がその他の化学
12 療法を受けており、62 例が無治療であった。治療期間は一定していないが、中央値は S-1
13 単独療法群で 285 日、SP 群で 170 日、その他群で 223 日であった。治療成績は上記 3 群
14 間で差がなく、生存期間中央値は、S-1 単独療法：29.5 ヶ月、S-1+シスプラチン療法：
15 24.7 ヶ月、その他：25.4 ヶ月であった。一方で、術後無治療(手術単独)では 9.9 ヶ月であ
16 った。5 年無増悪生存率は 17.0 - 19.3%、5 年生存率は 22.3% - 27.1%であった(無治療
17 はいずれも 0%)。手術後に化学療法を行うことにより、再現性をもって 25%前後の 5 年生
18 存率が示されている。術後に化学療法を行うことは一定の効果が得られる可能性があり行
19 うことが弱く推奨できると判断した。

20 レジメンの選択については、前述の論文(6)では化学療法に伴う有害事象は報告されてい
21 ないが、特に胃切除後には S-1 単独に比較して S-1+シスプラチンによる有害事象の頻度
22 が高いことを考えると S-1 単独は選択肢になると考えられる。ステージ III の胃癌術後補
23 助療法で有効性を示したオキサリプラチン(3)やドセタキセル (4) の併用療法に関して
24 CY1 胃癌に術後におけるエビデンスはないものの治療成績の向上の可能性は否定できず、
25 選択肢になる可能性はあるが、現時点ではエビデンスはない。

26 CY1 胃癌に対する大規模な後ろ向き観察研究の結果、初期治療として化学療法後に手術
27 を行った群と、手術先行群での生存期間中央値はそれぞれ 24.8 ヶ月と 24.0 ヶ月であり、
28 予後に差を認めなかった。しかし、化学療法で CY0 に陰転化した場合は、生存期間中央値
29 は 32 ヶ月と延長していた。その 5 年生存率は 34.2%と高く、陰転化なし群と比較して、
30 ハザード比 2.04 (95%信頼区間 1.37-3.03)と有意に全生存期間が良好であった(1)。また、
31 CONVO GC-1 試験に登録された症例の中で P0CY1 の症例の成績を抽出すると、Stage IV
32 に対する化学療法後の胃切除は予後の改善に寄与する可能性が示されている (7)。このよ
33 うに初診時(初回治療開始前)に審査腹腔鏡検査で CY1 が確認された場合に、化学療法を先
34 行し CY0 を達成した後で、胃切除を行うという治療戦略は予後を改善する可能性がある。
35 さらに、化学療法により陰転化しない場合に、化学療法を継続するか、胃切除を行うか
36 ついては、明確なエビデンスが存在しない。

1

2 外科的切除を行うことにより、術後合併症による予後の短縮、胃切除症候群による
3 QOLの低下、術後の化学療法に対するコンプライアンスの低下、手術に要する入院費
4 用、術後合併症による入院期間の延長による経費の増額といった「害」があることは明ら
5 かである。しかしながら、外科的切除も化学療法のいずれも保険診療であり、化学療法継
6 続による有害事象の可能性や薬価、通院費用などとの比較は不明確である。患者の希望に
7 ついては、個々の年齢、耐術能や病態によってさまざまであるが、治療成績が保証される
8 のであればCY1に対する胃切除が選択される可能性がある。

9 以上、CY1胃癌に対する胃切除は、R0切除された胃癌と同様の治療成績が得られる可
10 能性はあるものの、一定の見解はない。術後に行う化学療法についても効果が得られる可
11 能性があるが、レジメンも含め十分なエビデンスはない。本ガイドラインでは、エビデン
12 スの強さ、益と害のバランス、患者の希望などを勘案し、推奨は、「胃切除時にCY1が判
13 明した場合は、手術を先行し、術後化学療法を行うことを弱く推奨する。また、初回治療
14 開始前に審査腹腔鏡でCY1が判明した場合は、化学療法後にCY0になった時点で胃切除
15 を行うことを弱く推奨する。」とした。

16 胃切除時にCY1が判明した場合は、手術を先行し、術後化学療法を行うことを弱く推
17 奨する。(合意率94.7%(18/19))

18 推奨決定投票を実施し、胃切除時にCY1が判明した場合は、手術を先行し、術後化学
19 療法を行うことについて19票中18票(94.7%)が行うことを弱く推奨するに投票し、70%
20 以上の合意を得て推奨の方向・強さを決定した。また、初回治療開始前に審査腹腔鏡で
21 CY1が判明した場合に、化学療法後にCY0になった時点で胃切除を行うことについて19
22 票中19票(100%)が行うことを弱く推奨するに投票し、70%以上の合意を得て推奨の方
23 向・強さを決定した。

24

25 引用文献

- 26 [1] Yamaguchi T, Takashima A, Nagashima K, et al.: Impact of preoperative chemotherapy
27 as initial treatment for advanced gastric cancer with peritoneal metastasis limited to
28 positive peritoneal lavage cytology (CY1) or localized peritoneal metastasis (P1a): a
29 multi-institutional retrospective study. Gastric cancer 2020;. (G1F10165H)
- 30 [2] Sakuramoto S, Sasako M, Yamaguchi T, et al.: Adjuvant chemotherapy for gastric
31 cancer with S-1, an oral fluoropyrimidine. N Engl J Med 2007; 357: 1810-20.
32 (G1F10047H)
- 33 [3] Bang YJ, Kim YW, Yang HK, et al.: Adjuvant capecitabine and oxaliplatin for gastric
34 cancer after D2 gastrectomy (CLASSIC): a phase 3 open-label, randomised controlled
35 trial. Lancet 2012; 379: 315-21. (G1F10041H)

- 1 [4] Yoshida K, Kodera Y, Kochi M, et al.: Addition of Docetaxel to Oral Fluoropyrimidine
2 Improves Efficacy in Patients With Stage III Gastric Cancer: Interim Analysis of
3 JACCRO GC-07, a Randomized Controlled Trial. J Clin Oncol 2019; 37: 1296-1304.
4 (G1F10040H)
- 5 [5] Kodera Yasuhiro, Ito Seiji, Mochizuki Yoshinari, et al.: Long-term follow up of patients
6 who were positive for peritoneal lavage cytology: final report from the CCOG0301
7 study. Gastric Cancer 2012; 15: 335-337. (G1F02126)
- 8 [6] Yamaguchi T, Takashima A, Nagashima K, et al.: Efficacy of Postoperative
9 Chemotherapy After Resection that Leaves No Macroscopically Visible Disease of
10 Gastric Cancer with Positive Peritoneal Lavage Cytology (CY1) or Localized
11 Peritoneum Metastasis (P1a): A Multicenter Retrospective Study. Ann Surg Oncol
12 2020; 27: 284-292. (G1F10030H)
- 13 [7] Yoshida Kazuhiro, Yasufuku Itaru, Terashima Masanori, et al.: International
14 Retrospective Cohort Study of Conversion Therapy for Stage IV Gastric Cancer 1
15 (CONVO-GC-1). Annals of gastroenterological surgery 2022; 6: 227-240. (G7F00778)
- 16

1 重要臨床課題 6 食道胃接合部に対する手術

2 CQ6-1

3 食道胃接合部癌に対する手術において、縦隔リンパ節や大動脈周囲リンパ節の郭清は推奨
4 されるか？

6 推奨文

7 cT2 以深の食道胃接合部癌に対する手術において、

8 ①食道浸潤長が 2cm 超であれば下縦隔リンパ節郭清を行うことを弱く推奨する。(合意率
9 90% (9/10), エビデンスの強さ C)

10 ②食道浸潤長が 4cm 超であれば上中下縦隔リンパ節郭清を行うことを弱く推奨する。(合
11 意率 80% (8/10), エビデンスの強さ C)

12 一方で、

13 ③食道胃接合部癌に対する食道切除を伴う手術においては、全体の手術侵襲を考慮して腹
14 部大動脈周囲リンパ節(No.16a2)郭清を行わないことを弱く推奨する。(合意率 100%
15 (10/10), エビデンスの強さ C)

17 解説

18 『食道癌取扱い規約第 12 版』では「食道胃接合部の上下 2 cm を食道胃接合部領域と
19 し、この領域内に癌腫の中心があるものを食道胃接合部癌」と定義している。本 CQ で
20 は、食道胃接合部癌に対する縦隔郭清・腹部大動脈周囲リンパ節郭清に関して検討を行っ
21 た。西分類および Siewert type II に該当する食道胃接合部癌を対象とした縦隔郭清・腹部
22 大動脈周囲リンパ節郭清に関する論文を抽出し、一次、二次スクリーニングを経て、44 編
23 [1-44]の症例集積研究に対して定性的システマティックレビューを行った。44 編中 37 編は
24 Siewert 分類、6 編は西分類、1 編は接合部上下 1cm 以内と定義されていた。44 編の報告
25 からアウトカムとしてリンパ節転移率および郭清効果指数を抽出し、本 CQ に対する評価
26 を行った。

27 リンパ節転移率は [105] : 0~3.4%, [106] : 0~20%, [107] : 0~29%, [108] : 0~
28 33%, [109] : 0~22%, [110] : 0.5~78%, [111] : 0~40.3%, [112] : 0~45.1%,
29 [16] : 1.8~22.2%, 郭清効果指数は [105] : 0, [106] : 0~0.8, [107] : 0~2.6,

30 [108] : 0~2.4, [109] : 0~3.8, [110] : 1.1~14.3, [111] : 0~6.7, [112] : 0~8.3,

31 [16] : 0~4.8 であった。しかしながら、これらの論文の大部分は後ろ向きの症例集積研究
32 であるため、対象や背景にばらつきが大きく、選択バイアスを含んだものであることに留
33 意する必要がある。

34 腫瘍径 4cm 以下の食道胃接合部癌に関して全国的なアンケート調査に基づく大規模な後ろ
35 向き研究では、占居部位や組織型に応じて幅があるものの pT1-T4 の症例におけるリンパ

1 節転移率は [105] : 0~1.1%, [106] : 0~5.1%, [107] : 0~1.7%, [108] : 0.8~4%,
2 [109] : 0~2.8%, [110] : 0.5~11.9%, [111] : 0.3~3.4%, [112] : 0~2.3%,
3 [16a2] : 0~0.8%であり, 郭清効果指数は [107] : 1.2~2.6, [108] : 0~2.5, [109] : 0
4 ~3.8, [110] : 0~7.8, [111] : 0~1.2, [112] : 0~1.1であったと報告されている^[7]。

5 日本胃癌学会・日本食道学会合同作業部会の 358 例の cT2-T4 食道胃接合部癌 (西分
6 類) を対象にした前向き試験では, 各リンパ節の転移率を評価した^[22]。各リンパ節の転移
7 率は [105] : 1.0%, [106recL] : 1.0%, [106recR] : 5.1%, [107] : 3.1%, [108] :
8 5.1%, [109L] : 3.1%, [109R] : 2.0%, [110] : 9.3%, [111] : 3.4%, [112] : 2.0%,
9 [16a2] : 4.7%という結果であった。また, 食道浸潤長が 1.1~2.0cm の場合には [110] :
10 6.4%, [111] : 2.2%, [112] : 2.2%, 2.1~4.0cm の場合には [110] : 15.3%, [111] :
11 4.2%, [112] : 2.5%, 4.0cm を超えると [105] : 3.6%, [106recL] : 3.6%, [106recR] :
12 10.7%, [107] : 7.1%, [108] : 7.1%, [109L] : 7.1%, [109R] : 3.6%, [110] :
13 28.6%, [111] : 10.7%, [112] : 7.1%という結果であり, 食道浸潤長による縦隔リンパ節
14 の郭清範囲の決定が推奨されると報告されている。

15 なお, 食道胃接合部癌に対する術式別の術後合併症や術後 QOL については, 縦隔リン
16 パ節郭清の有無で術後合併症, 手術時間や術後 QOL を比較した論文は存在しなかった。
17 しかし, 積極的な縦隔郭清による合併症の増加は十分に予想され, 特に上縦隔リンパ節郭
18 清によって反回神経麻痺のリスクが増すことは明らかである。また単施設の後ろ向き研究
19 で, 腹部大動脈周囲リンパ節郭清を行った群では行わなかった群と比べて腓液瘻の発生が
20 有意に多かったという報告があった¹⁸⁾。

21 以上より, 今回のシステマティックレビューの結果から本 CQ への結論を導くことは困
22 難であるが, 益と害のバランス, リンパ節転移率および郭清効果指数のデータを考慮した
23 エビデンスの強さ, 患者の希望などを勘案し, 「cT2 以深の食道胃接合部癌に対する手術に
24 おいて, 食道浸潤長が 2cm 超であれば予防的に下縦隔リンパ節郭清を, 食道浸潤長が 4cm
25 超であれば上中下縦隔リンパ節郭清を行うことを弱く推奨する一方で, 食道胃接合部癌に
26 対する食道切除を伴う手術においては, 全体の手術侵襲を考慮して腹部大動脈周囲リンパ
27 節(No.16a2)郭清を行わないことを弱く推奨する」とした。ただし, JCOG9502 試験の結
28 果から, 食道浸潤長が 2cm 以下の場合でも, 切離断端陰性が十分に確保される範囲の食道
29 に付着する No.110 の郭清は行うべきと考えられる。なお, E/EG/E=G の腺癌で食道浸潤
30 長が 1.1~2.0cm の場合に下縦隔リンパ節郭清が本当に不要かどうか, また扁平上皮癌で
31 食道浸潤長が 2.1~4.0cm の場合に上中縦隔リンパ節郭清が本当に不要かどうかについて
32 は今後の検討課題である。

33 推奨決定投票を実施し, cT2 以深の食道胃接合部癌に対する手術において食道浸潤長が
34 2cm 超の場合の下縦隔リンパ節郭清について 10 票中 9 票(90%)が行うことを弱く推奨す
35 るに投票し, cT2 以深の食道胃接合部癌に対する手術において食道浸潤長が 4cm 超の場合
36 の上中下縦隔リンパ節郭清について 10 票中 8 票 (80%) が行うことを弱く推奨するに投

1 票し，食道切除を伴う手術における腹部大動脈周囲リンパ節(No.16a2)郭清については 10
2 票中 10 票（100%）が行わないことを弱く推奨するに投票し，すべて 70%以上の合意を得
3 て推奨の方向・強さを，弱く推奨する(またはしない)に決定した。

4
5
6 引用文献

- 7 [1] Parry K, Haverkamp L, Bruijnen RCG, et al.: Surgical Treatment of Adenocarcinomas
8 of the Gastro-esophageal Junction. *Ann Surg Oncol* 2014; 22: 597-603. (G1C00361.)
- 9 [2] Kurokawa Y, Sasako M, Sano T, et al.: Ten-year follow-up results of a randomized
10 clinical trial comparing left thoracoabdominal and abdominal transhiatal approaches to
11 total gastrectomy for adenocarcinoma of the oesophagogastric junction or gastric
12 cardia. *Br J Surg* 2015; 102: 341-348. (G1C00366.)
- 13 [3] Duan X-F, Yue J, Tang P, et al.: Lymph node dissection for Siewert II esophagogastric
14 junction adenocarcinoma: a retrospective study of 3 surgical procedures. *Medicine*
15 (Baltimore) 2017; 96: e7316. (G1C00446.)
- 16 [4] Suh Yun-Suhk, Lee Kyung-Goo, Oh Seung-Young, et al.: Recurrence Pattern and
17 Lymph Node Metastasis of Adenocarcinoma at the Esophagogastric Junction. *Ann Surg*
18 *Oncol* 2017; 24: 3631-3639. (G1F00781.)
- 19 [5] Hasegawa Shinichi, Yoshikawa Takaki, Rino Yasushi, et al.: Priority of lymph node
20 dissection for Siewert type II/III adenocarcinoma of the esophagogastric junction. *Ann*
21 *Surg Oncol* 2013; 20: 4252-4259. (G1F01023.)
- 22 [6] Yoshikawa Takaki, Hasegawa Shinichi, Takeuchi Hiroya, et al.: Theoretical therapeutic
23 impact of lymph node dissection on adenocarcinoma and squamous cell carcinoma of
24 the esophagogastric junction. *Gastric Cancer* 2016; 19: 143-149. (G1F01042.)
- 25 [7] Yamashita Hiroharu, Seto Yasuyuki, Sano Takeshi, et al.: Results of a nation-wide
26 retrospective study of lymphadenectomy for esophagogastric junction carcinoma.
27 *Gastric Cancer* 2017; 20: 69-83. (G1F01044.)
- 28 [8] Matsuda Tatsuo, Takeuchi Hiroya, Tsuwano Shinichi, et al.: Optimal surgical
29 management for esophagogastric junction carcinoma. *Gen Thorac Cardiovasc Surg*
30 2014; 62: 560-566. (G1F01045.)
- 31 [9] Monig Stefan P, Baldus Stephan E, Zirbes Thomas K, et al.: Topographical distribution
32 of lymph node metastasis in adenocarcinoma of the gastroesophageal junction.
33 *Hepatogastroenterology* 2002; 49: 419-422. (G1F01048.)
- 34 [10] Yonemura Yutaka, Kojima Noriaki, Kawamura Taiichi, et al.: Treatment results of
35 adenocarcinoma of the gastroesophageal junction. *Hepatogastroenterology* 2008; 55:
36 475-481. (G1F01051.)

- 1 [11] Kosugi Shin-Ichi, Ichikawa Hiroshi, Hanyu Takaaki, et al.: Appropriate extent of
2 lymphadenectomy for squamous cell carcinoma of the esophagogastric junction. *Int J*
3 *Surg* 2017; 44: 339-343. (G1F01055.)
- 4 [12] Schurr Paulus G, Yekebas Emre F, Kaifi Jussuf T, et al.: Lymphatic spread and
5 microinvolvement in adenocarcinoma of the esophago-gastric junction. *J Surg Oncol*
6 2006; 94: 307-315. (G1F01064.)
- 7 [13] Zheng Bin, Ni Chen-Hui, Chen Hao, et al.: New evidence guiding extent of
8 lymphadenectomy for esophagogastric junction tumor: Application of Ber-Ep4 Joint
9 with CD44v6 staining on the detection of lower mediastinal lymph node
10 micrometastasis and survival analysis. *Medicine (Baltimore)* 2017; 96: e6533.
11 (G1F01073.)
- 12 [14] Dresner S M, Lamb P J, Bennett M K, et al.: The pattern of metastatic lymph node
13 dissemination from adenocarcinoma of the esophagogastric junction. *Surgery* 2001;
14 129: 103-109. (G1F01082.)
- 15 [15] Kurokawa Yukinori, Wada Noriko, Takiguchi Shuji, et al.: Mediastinal lymph node
16 metastasis and recurrence in adenocarcinoma of the esophagogastric junction. *Surgery*
17 2015; 157: 551-555. (G1F01083.)
- 18 [16] Kakeji Yoshihiro, Yamamoto Manabu, Ito Shuheï, et al.: Lymph node metastasis from
19 cancer of the esophagogastric junction, and determination of the appropriate nodal
20 dissection. *Surg Today* 2012; 42: 351-358. (G1F01089.)
- 21 [17] Yabusaki Hiroshi, Nashimoto Atsushi, Matsuki Atsushi, et al.: Comparison of the
22 surgical treatment strategies for Siewert type II squamous cell carcinoma in the same
23 area as esophagogastric junction carcinoma: data from a single Japanese high-volume
24 cancer center. *Surg Today* 2014; 44: 1522-1528. (G1F01091.)
- 25 [18] Mine S, Sano T, Hiki N, et al.: Lymphadenectomy around the left renal vein in Siewert
26 type II adenocarcinoma of the oesophagogastric junction. *Br J Surg* 2013; 100: 261-266.
27 (G1F01112.)
- 28 [19] Matsuda Tatsuo, Takeuchi Hiroya, Tsuwano Shinichi, et al.: Sentinel node mapping in
29 adenocarcinoma of the esophagogastric junction. *World J Surg* 2014; 38: 2337-2344.
30 (G1F01126.)
- 31 [20] Koyanagi K, Kato F, Kanamori J, et al.: Clinical significance of esophageal invasion
32 length for the prediction of mediastinal lymph node metastasis in Siewert type II
33 adenocarcinoma: A retrospective single-institution study. *Ann Gastroenterol Surg*
34 2018; 2: 187-196. (G1F10026H.)

- 1 [21] Yamashita H, Katai H, Morita S, et al.: Optimal extent of lymph node dissection for
2 Siewert type II esophagogastric junction carcinoma. *Ann Surg* 2011; 254: 274-80.
3 (G1F10027H.)
- 4 [22] Kurokawa Y, Takeuchi H, Doki Y, et al.: Mapping of Lymph Node Metastasis From
5 Esophagogastric Junction Tumors: A Prospective Nationwide Multicenter Study. *Ann*
6 *Surg* 2019; 274: 120-7. (G1F10028H.)
- 7 [23] Hosokawa Y, Kinoshita T, Konishi M, et al.: Clinicopathological features and prognostic
8 factors of adenocarcinoma of the esophagogastric junction according to Siewert
9 classification: experiences at a single institution in Japan. *Ann Surg Oncol* 2012; 19:
10 677-83. (G1F10029H.)
- 11 [24] Zheng Z, Yin J, Wu HW, et al.: Explored Risk Factors for Lymph Node Metastasis with
12 Siewert II/III Adenocarcinoma of the Gastroesophageal Junction. *Anticancer Res* 2017;
13 37: 4605-4610. (G1F10031H.)
- 14 [25] Duan X, Shang X, Tang P, et al.: Lymph node dissection for Siewert II esophagogastric
15 junction adenocarcinoma: a retrospective study of 136 cases. *ANZ J Surg* 2018; 88:
16 E264-E267. (G1F10032H.)
- 17 [26] Hoshino I, Gunji H, Ishige F, et al.: Surgical treatment strategy for esophagogastric
18 junction cancers based on the tumor diameter. *BMC Surg* 2019; 19: 152.
19 (G1F10033H.)
- 20 [27] Hiromasa Fujita, Takashi Aikou, Masahiko Tsurumaru, et al.: A new N category for
21 cancer in the esophagogastric junction based on lymph node compartments. *Esophagus*
22 2007; 4: 103-110. (G1F10034H.)
- 23 [28] Blank S, Schmidt T, Heger P, et al.: Surgical strategies in true adenocarcinoma of the
24 esophagogastric junction (AEG II): thoracoabdominal or abdominal approach?. *Gastric*
25 *Cancer* 2018; 21: 303-314. (G1F10038H.)
- 26 [29] Di Martino N, Izzo G, Cosenza A, et al.: Surgical therapy of adenocarcinoma of the
27 esophagogastric junction: analysis of prognostic factors. *Hepatogastroenterology* 2005;
28 52: 1110-5. (G1F10039H.)
- 29 [30] J. R. Siewert, H. J. Stein, M. Feith: Adenocarcinoma of the esophago-gastric junction.
30 *Scand J Surg* 2006; 95: 260-269. (G1F10043H.)
- 31 [31] Peng J, Wang WP, Yuan Y, et al.: Optimal Extent of Lymph Node Dissection for
32 Siewert Type II Esophagogastric Junction Adenocarcinoma. *Ann Thorac Surg* 2015;
33 100: 263-9. (G1F10044H.)
- 34 [32] Pedrazzani C, de Manzoni G, Marrelli D, et al.: Lymph node involvement in advanced
35 gastroesophageal junction adenocarcinoma. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2007; 134: 378-
36 85. (G1F10045H.)

- 1 [33] Sasako M, Sano T, Yamamoto S, et al.: Left thoracoabdominal approach versus
2 abdominal-transhiatal approach for gastric cancer of the cardia or subcardia: a
3 randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2006; 7: 644-51. (G1F10046H.)
- 4 [34] Hosoda K, Yamashita K, Moriya H, et al.: Optimal treatment for Siewert type II and III
5 adenocarcinoma of the esophagogastric junction: A retrospective cohort study with
6 long-term follow-up. *World J Gastroenterol* 2017; 23: 2723-2730. (G1F10048H.)
- 7 [35] 村上 信一, 野口 剛, 橋本 剛, 他: 食道・胃接合部癌の臨床病理学的検討 特に扁平
8 上皮癌と腺癌の比較. *日消外会誌* 1998; 31: 1057-1064. (G1J10001H.)
- 9 [36] 田村 孝史, 三浦 昭順, 了徳寺 大郎, 他: 食道胃接合部癌に対する非開胸・縦隔鏡補
10 助下経裂孔の下部食道切除の有効性についての検討. *日消外会誌* 2011; 44: 1079-
11 1088. (G1J10002H.)
- 12 [37] Hulscher JB, van Sandick JW, de Boer AG, et al.: Extended transthoracic resection
13 compared with limited transhiatal resection for adenocarcinoma of the esophagus. *N*
14 *Engl J Med* 2002; 347: 1662-9. (PMID 12444180.)
- 15 [38] Ichikura T, Ogawa T, Kawabata T, et al.: Is adenocarcinoma of the gastric cardia a
16 distinct entity independent of subcardial carcinoma? *World J Surg* 2003; 27: 334-8.
17 (PMID 12607062.)
- 18 [39] Fang WL, Wu CW, Chen JH, et al.: Esophagogastric junction adenocarcinoma
19 according to Siewert classification in Taiwan. *Ann Surg Oncol* 2009; 16: 3237-44.
20 (PMID 19636628.)
- 21 [40] Matsuda T, Kurokawa Y, Yoshikawa T, et al.: Clinicopathological Characteristics and
22 Prognostic Factors of Patients with Siewert Type II Esophagogastric Junction
23 Carcinoma: A Retrospective Multicenter Study. *World J Surg* 2016; 40: 1672-9. (PMID
24 26928855.)
- 25 [41] Shiraishi O, Yasuda T, Kato H, et al.: Risk Factors and Prognostic Impact of
26 Mediastinal Lymph Node Metastases in Patients with Esophagogastric Junction Cancer.
27 *Ann Surg Oncol* 2020; 27: 4433-40. (PMID 32409967.)
- 28 [42] Motoori M, Kurokawa Y, Takeuchi H, et al.: Risk Factors for Para-Aortic Lymph Node
29 Metastasis in Esophagogastric Junction Cancer: Results from a Prospective Nationwide
30 Multicenter Study. *Ann Surg Oncol* 2022; 29: 5649-54. (PMID_35513590.)
- 31 [43] Huang Y, Zheng Z, Xu R, et al.: Assessment of risk factors of lymph node metastasis
32 and prognosis of Siewert II/III adenocarcinoma of esophagogastric junction: A
33 retrospective study. *Medicine (Baltimore)* 2024; 103: e37289. (PMID_38428860.)
- 34 [44] Luo P, Chen X, Yang Y, et al.: Lymph node metastases in middle and upper
35 mediastinum of Siewert type II adenocarcinoma: A real-world retrospective study.
36 *Cancer Med* 2024; 13: e6919. (PMID_38466235)

1

2

胃癌治療ガイドライン改訂第7版(案)

1 CQ6-2

2 食道胃接合部癌に対する手術において、噴門側胃切除は推奨されるか？

3

4 推奨文

5 食道胃接合部癌に対する手術において、噴門側胃切除を行うことを弱く推奨する。(合意
6 率 100% (10/10), エビデンスの強さ C)

7

8 解説

9 胃癌治療ガイドライン第5版のCQ3では、「U領域のcT1N0の腫瘍に対して、選択肢
10 の一つとして噴門側胃切除術を弱く推奨する」としていたが、胃癌治療ガイドライン第6
11 版および食道癌治療ガイドラインの本CQではcT1N0に限定せずcT2-T4やcN(+)症例
12 も含めた食道胃接合部癌を対象として想定している。

13 食道胃接合部癌の術式の選択は外科医や施設による選択に委ねられているのが現状であ
14 る。一般的に食道胃接合部癌の胃の切除範囲は、胃全摘または噴門側胃切除のいずれかが
15 選択されることが多いが、これは胃の浸潤範囲とリンパ節 [4d], [5], [6] の郭清意義に
16 よって規定される。

17 本CQでは、西分類およびSiewert Type IIに該当する食道胃接合部癌を対象とした胃全
18 摘または噴門側胃切除の論文のシステマティックレビューを行った。抽出された文献のう
19 ち、胃全摘と噴門側胃切除での予後を比較した報告は、小規模な単施設における前向きラ
20 ンダム化比較試験の1編を除き、大部分が単施設(一部多施設を含む)による症例集積研
21 究であった。一次、二次スクリーニングを経て、1編の前向きランダム化試験および38編
22 の症例集積研究に対して定性的システマティックレビューを行った^[1-39]。39編中34編は
23 Siewert分類^[1-4,6-21,24-25,27-38]、4編は西分類^[5,23,34,39]、1編は接合部上下1cm以内と定義され
24 ていた^[22]。症例集積研究については、背景因子に差があることに加え、アウトカムの評価
25 方法も一貫性に欠けていた。29編の報告からアウトカムとして噴門側胃切除では郭清を行
26 わないが胃全摘では郭清を行う [4d], [5], [6] リンパ節の転移率および郭清効果指数を
27 抽出し、本CQに対する評価を行った。リンパ節転移率は [4d]: 0~8.8%, [5]: 0~
28 10.86%, [6]: 0~8.33%であり、郭清効果指数は [4d]: 0~2.28, [5]: 0~9.6, [6]: 0
29 ~1.7であった。

30 腫瘍径4cm以下の食道胃接合部癌に関する全国的なアンケート調査に基づく大規模な後
31 ろ向き研究では、占居部位や組織型に応じて幅があるもののcT1-4の症例におけるリンパ
32 節転移率は [4d]: 0~0.8%, [5]: 0~0.5%, [6]: 0~0.9%であり、郭清効果指数は
33 [4d]: 0~0.4, [5]: 0, [6]: 0.6であったと報告している^[23]。

34 日本食道学会・日本胃癌学会合同の358例のcT2-T4食道胃接合部癌(西分類)を対象に
35 した前向き試験では、リンパ節転移率は [4d]: 2.2%, [5]: 1.1%, [6]: 1.7%と、山下
36 らの報告と同様に低値であったものの、腫瘍径が6cmを超える症例では [4d], [5],

1 [6] リンパ節のいずれかに転移を伴う割合が 10.7%まで上昇することが報告されている
2 ^[24]。また、国内 7 施設での多施設共同後ろ向き研究の結果、胃への浸潤長が 5cm を超え
3 た場合には [4sb], [4d], [5], [6] リンパ節のいずれかに転移を伴う割合が 20%だった
4 と報告しており^[25]、術式選択の際には腫瘍径や胃浸潤長も考慮すべきであると考えられ
5 た。すなわち、腫瘍径が 6cm を超える症例など、胃浸潤長の大きい場合には胃全摘を行う
6 ことを推奨する。

7 中国の単施設で行われた 100 例の腫瘍径が 3cm 以下の食道胃接合部癌(Siewert type II)
8 に対する胃全摘と噴門側胃切除の前向きランダム化比較試験では、術後合併症・予後には差
9 がなく、術後体重は胃全摘が最も低かったと報告している^[34]。また術後 QOL に関して
10 は、Visick 分類には有意差はないものの、食道残胃吻合で Visick score が高い傾向にあ
11 り、空腸間置再建で逆流性食道炎が少なかった。

12 なお、食道胃接合部癌に対して胃全摘と噴門側胃切除の間で手術時間を比較した論文は
13 存在しなかった。術後体重減少や術後 QOL を比較した論文は、中国でのランダム化比較
14 試験のほか^[34]、日本で行った PGSAS-45 を用いた他施設共同試験の報告を 1 編認めた
15 ^[39]。224 例の食道胃接合部癌(西分類)に対して、胃全摘と噴門側胃切除の術後 QOL を
16 PGSAS-45 で評価し、術後 QOL および体重減少率には有意差は認めなかったと報告して
17 いる^[39]。胃癌に対して胃全摘と噴門側胃切除を比較した後ろ向き研究をまとめたメタアナ
18 リシスにおいて、噴門側胃切除が胃全摘よりも術後の栄養状態が良好であったと報告され
19 ている^[26]。一方で術後の逆流性食道炎に関しては、噴門側胃切除において胃全摘と比較し
20 て有意に発生率が高かったと報告されており^[26]、噴門側胃切除において食道残胃吻合を行
21 う場合は、逆流性食道炎の発生予防を考慮する必要がある。

22 以上より、今回のシステマティックレビューの結果から本 CQ への結論を導くことは困
23 難であったが、益と害のバランス、リンパ節転移率および郭清効果指数のデータを考慮し
24 たエビデンスの強さ、患者の希望などを勘案し、「食道胃接合部癌に対する手術におい
25 て、噴門側胃切除を行うことを弱く推奨する」とした。

26 推奨決定投票を実施し、10 票中 10 票(100%)が行うことを弱く推奨するに投票し、70%
27 以上の合意を得て推奨の方向・強さを、弱く推奨するに決定した。

28 29 引用文献

- 30 [1] Duan XF, Yue J, Tang P, et al.: Lymph node dissection for Siewert II esophagogastric
31 junction adenocarcinoma: a retrospective study of 3 surgical procedures. *Medicine*
32 (Baltimore) . 2017; 96: e7316.
- 33 [2] Hasegawa S, Yoshikawa T, Rino Y, et al.: Priority of lymph node dissection for Siewert
34 type II/ III adenocarcinoma of the esophagogastric junction. *Ann Surg Oncol* 2013; 20:
35 4252—9.

- 1 [3] Fujitani K, Miyashiro I, Mikata S, et al.: Pattern of abdominal nodal spread and optimal
2 abdominal lymphadenectomy for advanced Siewert type II adenocarcinoma of the
3 cardia: results of a multicenter study. *Gastric Cancer* 2013; 16: 301—8.
- 4 [4] Yoshikawa T, Takeuchi H, Hasegawa S, et al.: Theoretical therapeutic impact of lymph
5 node dissection on adenocarcinoma and squamous cell carcinoma of the
6 esophagogastric junction. *Gastric Cancer* 2016; 19: 143—9.
- 7 [5] Matsuda T, Takeuchi H, Tsubano S, et al.: Optimal surgical management for
8 esophagogastric junction carcinoma. *Gen Thorac Cardiovasc Surg* 2014; 62: 560—6.
- 9 [6] Yonemura Y, Kojima N, Kawamura T, et al.: Treatment results of adenocarcinoma of
10 the gastroesophageal junction. *Hepatogastroenterology* 2008; 55: 475—81.
- 11 [7] Kakeji Y, Yamamoto M, Ito S, et al.: Lymph node metastasis from cancer of the
12 esophagogastric junction, and determination of the appropriate nodal dissection. *Surg*
13 *Today* 2012; 42: 351—8.
- 14 [8] Yabusaki H, Nashimoto A, Matsuki A, et al.: Comparison of the surgical treatment
15 strategies for Siewert type II squamous cell carcinoma in the same area as
16 esophagogastric junction carcinoma: data from a single Japanese high-volume cancer
17 center. *Surg Today* 2014; 44: 1522—8.
- 18 [9] Mine S, Sano T, Hiki N, et al.: Lymphadenectomy around the left renal vein in Siewert
19 type II adenocarcinoma of the oesophagogastric junction. *Br J Surg* 2013; 100: 261—6.
- 20 [10] Yamashita H, Katai H, Morita S, et al.: Optimal extent of lymph node dissection for
21 Siewert type II esophagogastric junction carcinoma. *Ann Surg* 2011; 254: 274—80.
- 22 [11] Hosokawa Y, Kinoshita T, Konishi M, et al.: Clinicopathological features and
23 prognostic factors of adenocarcinoma of the esophagogastric junction according to
24 Siewert classification: experiences at a single institution in Japan. *Ann Surg Oncol*
25 2012; 19: 677—83.
- 26 [12] Hoshino I, Gunji H, Ishige F, et al.: Surgical treatment strategy for esophagogastric
27 junction cancers based on the tumor diameter. *BMC Surg.* 2019; 19: 152.
- 28 [13] Fujita H, Aikou T, Tsurumaru M, et al.: A new N category for cancer in the
29 esophagogastric junction based on lymph node compartments. *Esophagus* 2007; 4:
30 103—10.
- 31 [14] Wang JB, Lin MQ, Li P, et al.: The prognostic relevance of parapyloric lymph node
32 metastasis in Siewert type II/ III adenocarcinoma of the esophagogastric junction. *Eur J*
33 *Surg Oncol.* 2017; 43: 2333—40.
- 34 [15] Goto H, Tokunaga M, Miki Y, et al.: The optimal extent of lymph node dissection for
35 adenocarcinoma of the esophagogastric junction differs between Siewert type II and
36 Siewert type III patients. *Gastric Cancer* 2014; 18: 375—81.

- 1 [16] Di Martino N, Izzo G, Cosenza A, et al.: Surgical therapy of adenocarcinoma of the
2 esophagogastric junction: analysis of prognostic factors. *Hepatogastroenterology* 2005;
3 52: 1110—5.
- 4 [17] Cai MZ, Lv CB, Cai LS, et al.: Priority of lymph node dissection for advanced
5 esophagogastric junction adenocarcinoma with the tumor center located below the
6 esophagogastric junction. *Medicine (Baltimore)* 2019; 98: e18451.
- 7 [18] Siewert JR, Stein HJ, Feith M, et al.: Adenocarcinoma of the esophago—gastric
8 junction. *Scand J Surg* 2006; 95: 260—9.
- 9 [19] Peng J, Wang WP, Yuan Y, et al.: Optimal Extent of Lymph Node Dissection for
10 Siewert Type II Esophagogastric Junction Adenocarcinoma. *Ann Thorac Surg* 2015;
11 100: 263—9.
- 12 [20] Pedrazzani C, de Manzoni G, Marrelli D, et al.: Lymph node involvement in advanced
13 gastroesophageal junction adenocarcinoma. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2007; 134:
14 378—85.
- 15 [21] Hosoda K, Yamashita K, Moriya H, et al.: Optimal treatment for Siewert type II and III
16 adenocarcinoma of the esophagogastric junction: A retrospective cohort study with
17 long—term follow—up. *World J Gastroenterol* 2017; 23: 2723-30.
- 18 [22] 田村孝史, 三浦昭順, 了徳寺大郎, 他: 食道胃接合部癌に対する非開胸・縦隔鏡補助下
19 経裂孔的下部食道切除の有効性についての検討. *日消外会誌* 2011; 44: 1079—88.
- 20 [23] Yamashita H, Seto Y, Sano T, et al.: Results of a nation—wide retrospective study of
21 lymphadenectomy for esophagogastric junction carcinoma. *Gastric Cancer* 2017; 20
22 (Suppl 1) : 69—83.
- 23 [24] Kurokawa Y, Takeuchi H, Doki Y, et al.: Mapping of Lymph Node Metastasis From
24 Esophagogastric Junction Tumors: A Prospective Nationwide Multicenter Study. *Ann*
25 *Surg* 2021; 274: 120—7.
- 26 [25] Mine S, Kurokawa Y, Takeuchi H, et al.: Distribution of involved abdominal lymph
27 nodes is correlated with the distance from the esophagogastric junction to the distal
28 end of the tumor in Siewert type II tumors. *Eur J Surg Oncol* 2015; 41: 1348—53.
- 29 [26] Zhu K, Xu Y, Fu J, et al.: Proximal Gastrectomy versus Total Gastrectomy for Siewert
30 Type II Adenocarcinoma of the Esophagogastric Junction: A Comprehensive Analysis
31 of Data from the SEER Registry. *Dis Markers* 2019; Dec 31; 2019: 9637972.
- 32 [27] Wang L, Xia Y, Jiang T, et al.: Short—Term Surgical Outcomes of Laparoscopic
33 Proximal Gastrectomy With Double—Tract Reconstruction Versus Laparoscopic Total
34 Gastrectomy for Adenocarcinoma of Esophagogastric Junction: A Matched—Cohort
35 Study. *J Surg Res.* 2020; 246 (Suppl 1) : 292—99.

- 1 [28] Feng Y, Jiang Y, Zhao Q, et al.: Long—term outcomes and prognostic factor analysis of
2 resected Siewert type II adenocarcinoma of esophagogastric junction in China: a
3 seven—year study. *BMC Surg.* 2020; 20: 302.
4
- 5 [29] Chen XD, He FQ, Chen M, et al.: Incidence of lymph node metastasis at each station in
6 Siewert types II/ III adenocarcinoma of the esophagogastric junction: A systematic
7 review and meta—analysis. *Surg Oncol* 2020; 35(Suppl 2): 62-70.
- 8 [30] Matsuda T, Kurokawa Y, Yoshikawa T, et al.: Clinicopathological Characteristics and
9 Prognostic Factors of Patients with Siewert Type II Esophagogastric Junction
10 Carcinoma: A Retrospective Multicenter Study. *World J Surg* 2016; 40: 1672—79.
- 11 [31] Fang WL, Wu CW, Chen JH, et al.: Esophagogastric Junction Adenocarcinoma
12 According to Siewert Classification in Taiwan. *Ann Surg Oncol.* 2009; 16: 3237—44.
- 13 [32] Ichikura T, Ogawa T, Kawabata T, et al: Is Adenocarcinoma of the Gastric Cardia a
14 Distinct Entity Independent of Subcardial Carcinoma? *World J Surg* 2003; 27: 334—8.
- 15 [33] Jezerskyte E, Saadeh LM, Hagens ERC, et al.; Long—Term Quality of Life After Total
16 Gastrectomy Versus Ivor Lewis Esophagectomy. *World J Surg.* 2020; 44 (4) : 838—
17 48.
- 18 [34] Tao K, Dong J, He S, et al.: Surgical Strategies for Siewert Type II Esophagogastric
19 Junction Carcinomas: A Randomized Controlled Trial. *Front Oncol* 2022; Jun 23; 12:
20 852594. (PMID:35814411)
- 21 [35] Qi X, Liu M, Xu K, et al.: Su X. Risk factors and clinical significance of lower perigastric
22 lymph node metastases in Siewert type II and III esophagogastric junction
23 adenocarcinoma: a retrospective cohort study. *Surg Endosc* 2024; 38: 3828-37.
24 (PMID:38822144)
- 25 [36] Zhang X, He XD, Zhang YC, et al.: Characteristics of lymph node (No.5 and No.6)
26 metastasis and significance of lymph node dissection in Siewert type II esophagogastric
27 junction adenocarcinoma (AEG): No.5 and No.6 lymph node metastases of AEG and
28 clearance. *Medicine (Baltimore)* 2021; 100: e27106. (PMID:34477150)
- 29 [37] Li ZL, Zhao LY, Zhang WH, Liu K, Pang HY, Chen XL, Chen XZ, Yang K, Hu JK.
30 Clinical significance of lower perigastric lymph nodes dissection in Siewert type II/III
31 adenocarcinoma of esophagogastric junction: a retrospective propensity score matched
32 study. *Langenbecks Arch Surg.* 2022; 407: 985-98. (PMID:34792614)
- 33 [38] Lin X, Li Z, Tan C, et al.: Survival Benefit of Pyloric Lymph Node Dissection for
34 Siewert Type II/III Adenocarcinoma of the Esophagogastric Junction Based on Tumor
35 Diameter: A Large Cohort Study. *Front Oncol* 2021; 11: 748694. (PMID: 34926257)

- 1 [39] Lee SW, Kaji M, Uenosono Y, et al.: The evaluation of the postoperative quality of life
2 in patients undergoing radical gastrectomy for esophagogastric junction cancer using
3 the Postgastrectomy Syndrome Assessment Scale-45: a nationwide multi-institutional
4 study. Surg Today 2022; 52: 832-43. (PMID:34734320)
5
6

胃癌治療ガイドライン改訂第7版(案)

1 CQ6-3

2 食道胃接合部癌に対する腹腔鏡下手術/ロボット支援手術は推奨されるか？

3

4 推奨文

5 食道胃接合部癌に対する手術療法として、腹腔鏡下手術またはロボット支援手術を行うこ
6 とを弱く推奨する。(合意率 70% (7/10), エビデンスの強さ D)

7

8 解説

9 本 CQ に対して「esophagogastric junction cancer, Siewert type II, robot-assisted,
10 laparoscopic, minimally invasive, thoracoscopic」をキーワードに文献検索を行ったとこ
11 ろ, Cochrane : 938 編, MEDILINE : 101 編, ハンドサーチ文献 : 1 編の合計 1,040 編が
12 抽出された。本 CQ では Siewert type II に該当する食道胃接合部癌を対象として手術術式
13 や方法に関する論文のシステマティックレビューを行った。抽出された文献からは,
14 Siewert type II 食道胃接合部癌を対象に開腹もしくは開胸手術と鏡視下手術 (腹腔鏡下手
15 術, 胸腔鏡手術, ロボット支援手術を含む) を比較したランダム化比較試験はこれまでに
16 実施されておらず, 大部分が単施設による後ろ向き比較研究や少数例の症例集積研究であ
17 った。また, 今回のシステマティックレビューでは, 開胸手術もしくは胸腔鏡手術につい
18 て検討した論文が抽出されなかったため, 以降は, 食道胃接合部癌に対する開腹手術と鏡
19 視下手術との検討となる。一次, 二次スクリーニングを経て 14 編の症例集積研究に対し
20 て定性的システマティックレビューを行った^[1-14]。14 編中 9 編は Siewert type II のみを対
21 象としていた。残りの 5 編は Siewert type III を含んでいるものの Siewert type II 症例のデ
22 ータを抽出可能であり今回のシステマティックレビューの対象とした。いずれの報告も食
23 道胃接合部癌の手術術式として開腹手術と鏡視下手術を比較するランダム化試験ではない
24 ため, 背景因子の差があることに加え, 交絡の調整がなされていないことに留意する必要
25 がある。また, 対照群が開腹手術ではなく, 腹腔鏡下手術とロボット支援手術を後ろ向き
26 に比較検討した報告が 2 編スクリーニングされたが, 今回の CQ に対するアウトカムとな
27 るデータを抽出可能であることから今回のシステマティックレビューに含めることとし
28 た。以上, 14 編の報告からアウトカムとして生存の延長, 術後 QOL の改善, 出血量の低
29 減, 術後合併症の減少, および手術時間の延長を抽出し, 本 CQ に対する評価を行った。

30 Siewert type II 食道胃接合部癌に対する開腹手術と腹腔鏡下手術との比較で生存期間を
31 検討した報告は 4 編^[1-4]が抽出され, 内 2 編は傾向スコアマッチングにて患者背景が調整
32 されていた^[1,2]。全生存期間および無病生存期間に関しては, 3 編が開腹群に比べて腹腔鏡
33 下手術群では予後が有意に延長していることが示された^[1,3,4]。残りの 1 編では, 全生存期
34 間および無病生存期間は, 開腹群と腹腔鏡下手術群で同等であることが示された^[2]。ま
35 た, Siewert type II 食道胃接合部癌に対する腹腔鏡下手術とロボット支援手術の生存期間
36 を比較検討した 2 編では, 全生存期間および無病生存期間に関して両群間に有意差を認め

1 なかった^[5,6]。いずれの報告も後ろ向きコホート研究のため、今回のシステマティックレビューの結果を用いて長期予後に関する結論を導くことは困難であるが、現時点において腹腔鏡下手術/ロボット支援手術において開腹手術と同等以上のアウトカムが得られていると考えられる。

5 術後 QOL を評価した報告は 1 編のみが抽出された。OES-18 および QLQC-30 を用いて開腹群と腹腔鏡下手術群とが後ろ向きに比較検討され、全般的な QOL, 身体機能, 倦怠感, 疼痛の項目において腹腔鏡下手術群が開腹群と比較して有意に早期に術後の回復を認めたと報告されている^[7]。

9 術後合併症に関しては、後ろ向き比較研究 5 編^[3,4,6-8], 症例集積研究 5 編^[9-13]の報告が抽出された。Siewert type II 食道胃接合部癌に対する開腹手術と腹腔鏡下手術とを比較した報告は 4 編が抽出され、全合併症, 縫合不全, 吻合部狭窄, 肺炎に関していずれも両群間で差を認めなかった^[3,4,7,8]。また、腹腔鏡下手術とロボット支援手術を比較検討した報告においても、いずれの術後合併症も両群間で差を認めなかった^[6]。

14 出血量に関しては、後ろ向き比較研究 2 編^[4,8], 症例集積研究 4 編^[11-14]の報告が抽出された。後ろ向き比較研究では、いずれも開腹手術に比べて腹腔鏡下手術で有意な出血量の減少が認められた^[4,8]。

17 手術時間に関しては後ろ向き比較研究 4 編^[3,4,7,8], 症例集積研究 6 編の報告^[9-14]が抽出された。後ろ向き比較研究では、3 編が開腹手術に比べて腹腔鏡下手術で有意な手術時間の延長を認めたが^[3,4,8], 残り 1 編では両群間で有意差は認めなかった^[7]。

20 Siewert type II 食道胃接合部癌の全生存期間および無病生存期間に関して、腹腔鏡下手術が開腹手術に劣るという報告はない。腹腔鏡下手術では手術時間の延長を認めるとの報告があるものの、出血量が少ないことが報告されており、術後合併症については両群間で明らかな差は認めなかった。一方で、腹腔鏡下手術では術後早期の QOL の改善が期待できる可能性がある。また、ロボット支援下手術については、開腹手術と比較した報告はないものの、生存率および術後合併症に関して腹腔鏡下手術と同等の成績を示す可能性が報告されている。以上のことから、益と害とのバランス、患者の希望、エビデンスの強さなどを勘案し、「食道胃接合部癌に対する手術療法として、腹腔鏡下手術もしくはロボット支援手術を行うことを弱く推奨する」とした。

29 推奨決定投票を実施し、10 票中 7 票(70%)が行うことを弱く推奨するに投票し、70%以上の合意を得て推奨の方向・強さを、弱く推奨する(エビデンスの強さ D)に決定した。

32 引用文献

- 33 [1] Huang Chang-Ming, Lv Chen-Bin, Lin Jian-Xian, et al.: Laparoscopic-assisted versus
34 open total gastrectomy for Siewert type II and III esophagogastric junction carcinoma: a
35 propensity score-matched case-control study. Surg Endosc 2017; 31: 3495-3503.
36 (G7F01000)

- 1 [2] Lin Xia, Wan Jie, Li Zhengyan, et al.: Surgical and survival outcomes after laparoscopic
2 and open gastrectomy for serosa-invasive Siewert type II/III esophagogastric junction
3 carcinoma: a propensity score matching analysis. *Surg Endosc* 2022; 36: 5055-5066.
4 (G7F01005)
- 5 [3] Sugita Shizuki, Kinoshita Takahiro, Kuwata Takeshi, et al.: Long-term oncological
6 outcomes of laparoscopic versus open transhiatal resection for patients with Siewert
7 type II adenocarcinoma of the esophagogastric junction. *Surg Endosc* 2021; 35: 340-
8 348. (G7F01003)
- 9 [4] Song QY, Li XG, Zhang LY, et al.: Laparoscopic-assisted vs open transhiatal
10 gastrectomy for Siewert type II adenocarcinoma of the esophagogastric junction: A
11 retrospective cohort study. *World J Gastrointest Surg* 2022; 14: 304-314.
12 (G7F02448H)
- 13 [5] Lin Xia, Tan Chenjun, Li Zhengyan, et al.: Long-term oncologic and surgical outcomes
14 of robotic and laparoscopic gastrectomy for Siewert II/III esophagogastric junction
15 carcinoma: A propensity score-matched retrospective cohort study. *Eur J Surg Oncol*
16 2023; 49: 106898. (G7F00081)
- 17 [6] Nishi Masaaki, Wada Yuma, Yoshikawa Kozo, et al.: Utility of robotic surgery for
18 Siewert type II/III adenocarcinoma of esophagogastric junction: transhiatal robotic
19 versus laparoscopic approach. *BMC Surg* 2023; 23: 128. (G7F00951)
- 20 [7] Hong Liu, Han Yu, Jin Yan, et al.: The short-term outcome in esophagogastric
21 junctional adenocarcinoma patients receiving total gastrectomy: laparoscopic versus
22 open gastrectomy--a retrospective cohort study. *Int J Surg* 2013; 11: 957-961.
23 (G7F00969)
- 24 [8] Sugita Shizuki, Kinoshita Takahiro, Kaito Akio, et al.: Short-term outcomes after
25 laparoscopic versus open transhiatal resection of Siewert type II adenocarcinoma of the
26 esophagogastric junction. *Surg Endosc* 2018; 32: 383-390. (G7F01001)
- 27 [9] Kanaji Shingo, Suzuki Satoshi, Yamamoto Masashi, et al.: Simple and reliable
28 transhiatal reconstruction after laparoscopic proximal gastrectomy with lower
29 esophagectomy for Siewert type II tumors: y-shaped overlap esophagogastric tube
30 reconstruction. *Langenbecks Arch Surg* 2022; 407: 1881-1890. (G7F00349)
- 31 [10] Yin Qifan, Zhang Guibin, Qie Peng, et al.: Total laparoscopic total gastrectomy and
32 distal esophagectomy combined with reconstruction by transhiatal esophagojejunal
33 Roux-en-y mediastinal anastomosis for Siewert II AEG. *J Cardiothorac Surg* 2023; 18:
34 339. (G7F00973)
- 35 [11] Chen Yan, Xiong Wenjun, Zeng Haiping, et al.: Hand-sewn esophagojejunostomy in
36 transthoracic single-port assisted laparoscopic esophagogastric resection for Siewert type II

- 1 adenocarcinoma of the esophagogastric junction with esophageal invasion > 3 cm. Surg
2 Endosc 2023; 37: 4104-4110. (G7F01007)
- 3 [12] Pang Wei, Liu Gang, Zhang Yan, et al.: Total laparoscopic transabdominal-
4 transdiaphragmatic approach for treating Siewert II tumors: a prospective analysis of a
5 case series. World J Surg Oncol 2021; 19: 26. (G7F01018)
- 6 [13] Huang Yun, Liu Gang, Wang Xiumei, et al.: Safety and feasibility of total laparoscopic
7 radical resection of Siewert type II gastroesophageal junction adenocarcinoma through
8 the left diaphragm and left thoracic auxiliary hole. World J Surg Oncol 2021; 19: 73.
9 (G7F01019)
- 10 [14] Hosogi Hisahiro, Sakaguchi Masazumi, Yagi Daisuke, et al.: Side-overlap
11 esophagogastric tube (SO-EG) reconstruction after minimally invasive Ivor Lewis
12 esophagectomy or laparoscopic proximal gastrectomy for cancer of the esophagogastric
13 junction. Langenbecks Arch Surg 2022; 407: 861-869. (G7F00162)
- 14

重要臨床課題 7 残胃癌に対する治療

CQ7-1

残胃癌に対して脾摘を伴うリンパ節郭清は推奨されるか？

推奨文

残胃進行癌で大彎に浸潤する病変に対しては、脾摘を伴う脾門リンパ節郭清を行うことを弱く推奨する。(合意率 100% (10/10) エビデンスの強さ C)

大彎に浸潤しない病変に対しては、行わないことを弱く推奨する。(合意率 80% (8/10) エビデンスの強さ C)

解説

本 CQ に対する推奨の作成を行ううえで、残胃癌に対し胃全摘を施行する際の脾摘の有無を比較した場合の「再発」「死亡」「術後合併症」「出血」「術後 QOL」をアウトカムとして設定した。また、脾摘による「脾門リンパ節転移割合」、「脾門リンパ節郭清効果インデックス」もアウトカムとして設定した。

MEDLINE で“remnant gastric cancer”, “gastrectomy”, “splenectomy”, “splenic hilar dissection”のキーワードで検索した。医中誌、Cochrane Library も同様のキーワードで検索した。検索期間は 2024 年 9 月までとした。上記のキーワードにて 1,059 編が抽出された。また、この 1,059 編に、ハンドサーチの 6 編を加えた 1,065 編をスクリーニング対象とした。一次スクリーニングで 11 編、二次スクリーニングで 10 編の論文が抽出された。

本ガイドライン委員会では、短期的な合併症増加よりも長期的な死亡率の低下を重視した。推奨の強さに影響する要因に特記すべきことはない。脾摘群と脾温存群を比較した論文は、いずれも、後ろ向き観察研究であり、前向き研究はみられなかった。また、脾摘の有無に関して、患者家族の価値観を評価した研究やコストに関する報告はなかった。

大彎に浸潤しない初発の上部進行胃癌に対しては、脾摘と脾温存を比較した臨床試験 (JCOG0110) により、脾摘が合併症を増加させる一方で、脾温存の非劣性が証明されている^[1]。初発胃癌における脾門リンパ節の転移頻度は非大彎病変で 2.4%^[1]だったのに対し大彎病変では 13.4~16.7%と高い^[2-5]。脾門リンパ節の郭清効果が大彎病変で高いことも報告されている^[2-5]。大彎病変に対しては脾摘を伴う脾門リンパ節郭清の意義が否定されていない。

残胃癌では、初回手術の影響でリンパ流が変化しリンパ節転移様式も変化している可能性があるが、初回手術で郭清していない胃領域リンパ節が郭清されてきた。残胃進行癌に対しては、脾門リンパ節の完全郭清を目的として、脾摘が行われることも多い。残胃癌における脾門リンパ節の転移頻度は 15~26%と報告されている^[6-8]。これまで、残胃癌に対して、脾摘と脾温存を比較した前向き研究はなく、脾摘の選択に大きなバイアスがかかった

1 後ろ向き研究しかない。

2 Sugita らの報告^[9]では、T3/T4 に対し、脾摘群(n=17)が脾温存群(n=10)に比し有意に
3 生存曲線が上回っていた。Hayashi ら^[10]は、脾摘 23 例と脾温存 28 例の全生存/無再発生
4 存を比較しているが、ほぼ同等であったと報告している。Watanabe ら^[3]は、非大彎病変
5 に対する脾摘 34 例と脾温存 31 例、および大彎病変に対する脾摘 19 例と脾温存 9 例の生
6 存曲線を比較している。生存曲線は、非大彎病変および大彎病変ともに、脾摘群に対し脾
7 温存群で逆に上回っているように見えるが有意差はない。一方、脾門リンパ節転移率は
8 大彎病変の 16.7%に対し非大彎病変では 2.0%、脾門リンパ節郭清効果は大彎病変で 6.3 だっ
9 たのに対し非大彎病変では 0 と、脾摘による脾門リンパ節郭清には一定の郭清効果がある
10 可能性もある。Takahashi ら^[11]も、脾門リンパ節転移率は
11 大彎病変の 20%に対し非大彎病変では 8.9%と報告している。しかしながら、いずれの報告も症例数が限られた後ろ向き
12 研究である。

13 一方、Katai ら^[12]は、わが国の胃癌登録データを用いた残胃進行癌 3,174 例（初回良性
14 1,194 例、初回悪性 1841 例）のリンパ節転移と転移陽性例の 5 年生存率、および郭清効果
15 について報告している。初回悪性であった場合、脾門リンパ節転移率は非大彎病変で
16 7.3%（10/137）であったのに対し大彎病変で 36.8%（14/38）、郭清効果は非大彎病変で
17 2.4 であったのに対し大彎病変で 10.5、といずれも大彎病変で高かった。また、大彎病変
18 での脾門リンパ節の郭清効果は、他のどの領域リンパ節よりも高く、最も郭清効果の高い
19 リンパ節であることが示されている。初回良性症例も含めた全例の解析においても、同様
20 の傾向が示されている。

21 合併症を比較した、3つの後ろ向き研究^[3,9,13]は、いずれも、脾摘により合併症が増加す
22 ることを示している。これらの報告は、JCOG0110 の結果とも一致している。

23 以上のように、初回悪性の残胃癌で大彎にかかる病変に対しては、脾摘を伴う脾門リン
24 パ節の高い郭清効果が示されているが、前向き比較試験がない。エビデンスの強さとし
25 て、効果の推定値に対する確信は限定的である。一方で、脾摘により合併症が増加するこ
26 とは確実である。ガイドライン委員の投票の結果、大彎に浸潤する病変では、10 票中 10
27 票が「脾摘を行うことを弱く推奨」であった。一方、大彎に浸潤しない病変では、10 票中
28 8 票が「行わないことを弱く推奨」、2 票が「行わないことを強く推奨」であった。いずれ
29 も一致率 70%以上であり、合意が得られたと判断した。

30 以上より、残胃進行癌で大彎にかかる病変に対しては、脾摘を伴う脾門リンパ節郭清を
31 行うことを弱く推奨する。大彎に浸潤しない病変に対しては、行わないことを弱く推奨す
32 る。

33 34 引用文献

35 [1] Sano T, Sasako M, Mizusawa J, Yamamoto S, Katai H, Yoshikawa T, Nashimoto A, Ito S,
36 Kaji M, Imamura H et al: Randomized Controlled Trial to Evaluate Splenectomy in Total

- 1 Gastrectomy for Proximal Gastric Carcinoma. *Ann Surg* 2017, 265(2):277-
2 283.(G1C00211)
- 3 [2] Maezawa Y, Aoyama T, Yamada T, Kano K, Hayashi T, Sato T, Oshima T, Rino Y, Masuda
4 M, Ogata T et al: Priority of lymph node dissection for proximal gastric cancer invading the
5 greater curvature. *Gastric Cancer* 2018, 21(3):569-572.(G1F00440)
- 6 [3] Watanabe M, Kinoshita T, Morita S, Yura M, Tokunaga M, Otsuki S, Yamagata Y, Kaito A,
7 Yoshikawa T, Katai H: Clinical impact of splenic hilar dissection with splenectomy for
8 gastric stump cancer. *Eur J Surg Oncol* 2019, 45(8):1505-1510. (G1F10004H)
- 9 [4] Yura M, Yoshikawa T, Otsuki S, Yamagata Y, Morita S, Katai H, Nishida T: The
10 Therapeutic Survival Benefit of Splenic Hilar Nodal Dissection for Advanced Proximal
11 Gastric Cancer Invading the Greater Curvature. *Ann Surg Oncol* 2019, 26(3):829-
12 835.(G1F00410)
- 13 [5] Hayashi T, Yoshikawa T, Kamiya A, Date K, Wada T, Otsuki S, Yamagata Y, Katai H,
14 Nishida T: Is splenectomy for dissecting splenic hilar lymph nodes justified for scirrhous
15 gastric cancer? *Gastric Cancer* 2020, 23(5):922-926.(G7F00479)
- 16 [6] Sasako M, Maruyama K, Kinoshita T, Okabayashi K: Surgical treatment of carcinoma of the
17 gastric stump. *Br J Surg* 1991, 78(7):822-824.(G1F10116H)
- 18 [7] Ohashi M, Morita S, Fukagawa T, Kushima R, Katai H: Surgical treatment of non-early
19 gastric remnant carcinoma developing after distal gastrectomy for gastric cancer. *J Surg*
20 *Oncol* 2015, 111(2):208-212. (G1F01181)
- 21 [8] Kodera Y, Yamamura Y, Torii A, Uesaka K, Hirai T, Yasui K, Morimoto T, Kato T, Kito T:
22 Gastric stump carcinoma after partial gastrectomy for benign gastric lesion: what is feasible
23 as standard surgical treatment? *J Surg Oncol* 1996, 63(2):119-124.(G1F10116H)
- 24 [9] Sugita H, Oda E, Hirota M, Ishikawa S, Tomiyasu S, Tanaka H, Arita T, Yagi Y, Baba H:
25 Significance of lymphadenectomy with splenectomy in radical surgery for advanced
26 (pT3/pT4) remnant gastric cancer. *Surgery* 2016, 159(4):1082-1089. (G1F01194)
- 27 [10] Hayashi M, Fujita T, Matsushita H: Evaluating the optimal treatment strategy for early and
28 advanced remnant gastric cancer. *ANZ J Surg* 2022, 92(11):2907-2914. (G7F00425)
- 29 [11] Takahashi K, Yoshikawa T, Morita S, Kinoshita T, Yura M, Otsuki S, Tokunaga M,
30 Yamagata Y, Kaito A, Katai H: Different risks of nodal metastasis by tumor location in
31 remnant gastric cancer after curative gastrectomy for gastric cancer. *Gastric Cancer* 2020,
32 23(1):195-201. (G1F10007H)
- 33 [12] Katai H, Ishikawa T, Akazawa K, Fukagawa T, Isobe Y, Miyashiro I, Oda I, Tsujitani S, Ono
34 H, Tanabe S et al: Optimal extent of lymph node dissection for remnant advanced gastric
35 carcinoma after distal gastrectomy: a retrospective analysis of more than 3000 patients from
36 the nationwide registry of the Japanese Gastric Cancer Association. *Gastric Cancer* 2020,

- 1 23(6):1091-1101. (G1F10098H)
- 2 [13] Iguchi K, Kunisaki C, Sato S, Tanaka Y, Miyamoto H, Kosaka T, Akiyama H, Endo I, Rino
- 3 Y, Masuda M: Evaluation of Optimal Lymph Node Dissection in Remnant Gastric Cancer
- 4 Based on Initial Distal Gastrectomy. Anticancer Res 2018, 38(3):1677-1683. (G1F01141)

胃癌治療ガイドライン改訂第7版(案)

1 CQ7-2

2 残胃癌に対して腹腔鏡下手術/ロボット支援手術は推奨されるか？

3

4 推奨文

5 残胃癌に対する腹腔鏡下手術/ロボット支援手術について、現時点では明確な推奨が
6 い。(合意率 70% (7/10) エビデンスの強さ D)

7

8 解説

9 本 CQ に対する推奨の作成を行ううえで、残胃癌を対象として、開腹手術に対する腹腔
10 鏡下手術/ロボット支援手術を比較、または腹腔鏡下手術に対するロボット支援手術を比較
11 した場合の「再発」「死亡」「術後合併症」「出血」「術後在院日数」をアウトカムとして設
12 定した。

13 MEDLINE で“gastric cancer”, “gastrectomy”, “MIS”, “laparoscopy”, “Robot”のキーワー
14 ドで検索した。医中誌、Cochrane Library も同様のキーワードで検索した。検索期間は
15 2024 年 9 月までとした。上記のキーワードにて 1,059 編が抽出された。一次スクリーニン
16 グで 15 編、二次スクリーニングで 6 編の論文が抽出された。本ガイドライン委員会
17 は、長期予後よりも短期的な合併症減少を重視した。推奨の強さに影響する要因に特記す
18 べきことはない。2 編が開腹手術に対する腹腔鏡下手術またはロボット支援手術を比較し
19 た論文であり、2 編が腹腔鏡下手術に対するロボット支援手術を比較した論文であった
20 が、いずれも、後ろ向き観察研究であり、前向き研究はみられなかった。また、残胃癌に
21 対するアプローチ法に関して、患者家族の価値観を評価した研究やコストに関する報告は
22 なかった。

23 初発胃癌に対して腹腔鏡下胃全摘術は弱く推奨され (CQ1-3)、ロボット支援手術は弱
24 く推奨されている (CQ1-2)。

25 初発胃癌に対する腹腔鏡下手術やロボット支援手術は急速に普及してきている一方で、
26 胃癌手術症例数は減少傾向にある。残胃癌は、初回手術の背景因子により大きく手術難
27 度が変わってくるため、症例ごとの手術難度の差が大きい。そこで、本 CQ では、初発胃癌
28 に対して確立された MIS のエビデンスが残胃癌に外挿できるかに焦点を当てた。

29 残胃癌を対象とし、開腹手術と腹腔鏡下手術を比較したランダム化比較試験はない。2
30 つの後ろ向き研究が報告されているのみである。Ota らは、開腹胃全摘術 15 例と腹腔鏡
31 下胃全摘術 7 例を比較した後ろ向き研究を報告している^[1]。初回病変は、開腹群で良性 5
32 例/悪性 10 例に対し、腹腔鏡下手術では良性 4 例/悪性 3 例であった。初回手術のアプロ
33 ーチは、開腹群では開腹 12 例/腹腔鏡 3 例、腹腔鏡群では開腹 6 例/腹腔鏡群 1 例であっ
34 た。また、再建方法は、開腹群では Billroth I 法 10 例/II 法 5 例、腹腔鏡群では Billroth I
35 法 4 例/II 法 3 例であった。手術時間は開腹群 271 分 (210-525 分) に対し、腹腔鏡群 394
36 分 (262-567 分) と腹腔鏡群で有意に長かったが、出血量は開腹群 245ml (40-1,200ml)

1 に対し腹腔鏡群 70ml (26-200ml) と有意に腹腔鏡群で少なかった。術後合併症は開腹群
2 20%に対し腹腔鏡群で 28.6%と有意差を認めていない。術後入院期間も開腹群 20 日、腹
3 腔鏡群 23 日と差を認めていない。Ota らは長期予後についても報告しており、全生存に
4 有意差を認めていない。しかしながら、Ota らの報告は、症例数がわずかであり、かつ手
5 術難易度に関与する背景因子もばらばらである。また、両群の観察期間は短く、生存解析
6 の信頼性は低い。Kitadani らは、開腹手術 15 例 (胃全摘 14 例/胃亜全摘 1 例) と腹腔鏡
7 下手術 23 例 (胃全摘 20 例/胃亜全摘 3 例) を比較した後ろ向き研究を報告している^[2]。
8 初回病変は、開腹群で良性 5 例/悪性 10 例に対し、腹腔鏡群では良性 6 例/悪性 17 例であ
9 った。初回手術のアプローチは、開腹群では開腹 15 例/腹腔鏡 0 例、腹腔鏡群では開腹 12
10 例/腹腔鏡群 11 例であった。また、再建方法は、開腹群では Billroth I 法 11 例/II 法 2 例/
11 食道残胃吻合 2 例、腹腔鏡群では Billroth I 法 14 例/II 法 3 例/RY2 例/食道残胃吻合 2 例/
12 ほか 2 例であった。手術時間は開腹群 281 分 (165-352 分) に対し、腹腔鏡群 302 分
13 (189-459 分) と腹腔鏡群で長い傾向にあったが、出血量は開腹群 290ml (70-1200ml)
14 に対し腹腔鏡群 115ml (15-560ml) と有意に腹腔鏡群で少なかった。術後合併症は開腹群
15 20%に対し腹腔鏡群で 4%と腹腔鏡群で少ない傾向にあった。術後在院日数は開腹群 14
16 日、腹腔鏡群 11 日と差を認めていない。Kitadani らも、長期予後についても報告してい
17 る。生存曲線はほぼ重なっており、両群に有意差を認めていない。Ora らの報告同様、
18 Kitadani らの報告も、限られた症例数の報告であり背景因子も揃っていないとは言い難い。
19 残胃癌を対象とし、開腹手術とロボット支援手術を比較したランダム化比較試験や後ろ
20 向き研究はない。腹腔鏡下手術とロボット支援下手術を比較したランダム化比較試験はな
21 いが、2 編の後ろ向き研究が報告されている。Li らは、腹腔鏡下胃全摘術 41 例とロボッ
22 ト支援下胃全摘術 29 例を比較した後ろ向き研究を報告している^[3]。初回病変は、腹腔鏡群
23 で良性 14 例/悪性 27 例に対し、ロボット群では良性 10 例/悪性 19 例であった。初回手術
24 のアプローチは、腹腔鏡群では開腹 36 例/腹腔鏡 5 例、ロボット群では開腹 25 例/腹腔鏡
25 群 4 例であった。また、再建方法は、腹腔鏡群では Billroth I 法 5 例/II 法 34 例/食道残胃
26 吻合 2 例、ロボット群では Billroth I 法 3 例/II 法 25 例/食道残胃吻合 1 例であった。手術
27 時間は腹腔鏡群 297.9 分に対し、ロボット群 272.0 分と差はなく、出血量は腹腔鏡群
28 288.8ml に対しロボット群 229.2ml と有意にロボット群で短かった。術後合併症は腹腔鏡
29 群 22%に対しロボット群で 27.6%と有意差を認めていない。術後在院日数も両群で 9 日と
30 差を認めていない。Li らは、長期予後についても報告しているが、両群の生存曲線はほぼ
31 重なっていた。Li らの報告は、手術難易度に関与する背景因子が比較的揃ってはいるもの
32 の、症例数も限定したものである。Alhossoini らは、腹腔鏡下胃全摘術 30 例とロボット支
33 援胃全摘術 25 例を比較した後ろ向き研究を報告している^[4]。初回病変は、腹腔鏡群で良性
34 5 例/悪性 25 例に対し、ロボット群では良性 5 例/悪性 20 例であった。初回手術のアプロ
35 ーチは、腹腔鏡群では開腹 15 例/腹腔鏡 13 例/ロボット 2 例、ロボット群では開腹 11 例/
36 腹腔鏡群 7 例/ロボット 7 例であった。また、再建方法は、腹腔鏡群では Billroth I 法 15

1 例/II法15例、ロボット群ではBillroth I法8例/II法17例であった。手術時間は腹腔鏡
2 群225分に対し、ロボット群292分と腹腔鏡群で有意に短かったが、出血量は腹腔鏡群
3 166mlに対しロボット群202mlと有意差を認めていない。術後合併症は腹腔鏡群37%に
4 対しロボット群で40%と有意差を認めていない。術後在院日数も両群で差を認めていな
5 い。Alhossoiniらの報告は、初回手術アプローチが有意に両群で異なっているなど背景因
6 子が揃っておらず症例数も限定したものである。

7 以上のように、残胃癌を対象として、開腹手術に対する腹腔鏡下手術の短期成績や長期
8 成績を比較した研究は信頼性が高いとは言えない。同様に、腹腔鏡下手術に対するロボッ
9 ト支援手術の短期成績や長期成績を比較した研究は信頼性が高いとは言えない。いずれ
10 も、エビデンスの強さとして、効果の推定値がほとんど確信できない。ガイドライン委員
11 の投票の結果、10票中7票が「推奨を提示できない」、3票が「行うことを弱く推奨す
12 る」であった。一致率70%以上であり合意が得られたと判断した。

13 以上より、残胃癌に対する腹腔鏡下手術/ロボット支援手術について、現時点では明確な
14 推奨ができない。

15

16 引用文献

- 17 [1] Ota Mitsuhiro, Ikebe Masahiko, Shin Yuki, et al.: Laparoscopic Total Gastrectomy for
18 Remnant Gastric Cancer: A Single-institution Experience and Systematic Literature Review.
19 *In Vivo* 2020; 34: 1987-1992. (G7F01056)
- 20 [2] Kitadani Junya, Ojima Toshiyasu, Nakamura Masaki, et al.: Safety and feasibility of
21 laparoscopic gastrectomy for remnant gastric cancer compared with open gastrectomy:
22 Single-center experience. *Medicine (Baltimore)* 2021; 100: e23932. (G7F01069)
- 23 [3] Li Zheng-Yan, Liu Jia-Jia, Yu Pei-Wu, et al.: Robotic total gastrectomy for carcinoma in the
24 remnant stomach: a comparison with laparoscopic total gastrectomy. *Gastroenterology*
25 *report* 2021; 9: 583-588. (G7F01048)
- 26 [4] Alhossaini Rana M, Altamran Abdulaziz A, Cho Minah, et al.: Lower rate of conversion
27 using robotic-assisted surgery compared to laparoscopy in completion total gastrectomy
28 for remnant gastric cancer. *Surg Endosc* 2020; 34: 847-852. (G7F01086)

29

30

1 CQ7-3

2 残胃空腸吻合部の残胃癌に対して空腸間膜リンパ節郭清は推奨されるか？

3

4 推奨文

5 残胃空腸吻合部の残胃癌に対して、空腸間膜リンパ節郭清を行うことを弱く推奨する。

6 (合意率 100% (10/10) エビデンスの強さ C)

7

8 解説

9 本 CQ に対する推奨の作成を行ううえで、残胃空腸吻合部の残胃癌に対して、空腸間膜
10 リンパ節郭清の有無を比較した場合の「再発」「死亡」「術後合併症」「出血」「術後
11 QOL」「転移率」「郭清効果インデックス」をアウトカムとして設定した。

12 MEDLINE で“anastomosis” “gastrojejunostomy” “lymph node dissection” “mesentery”
13 “jejunum”のキーワードで検索した。医中誌、Cochrane Library も同様のキーワードで検索
14 した。検索期間は 2024 年 9 月までとした。上記のキーワードにて 1,059 編が抽出され
15 た。一次スクリーニングで 4 編、二次スクリーニングで 4 編の論文が抽出された。本ガイ
16 ドライン委員会では、短期的な合併症の増加よりも長期予後を重視した。推奨の強さに影
17 響する要因に特記すべきことはない。2 編が空腸間膜リンパ節転移割合と郭清効果インデ
18 ックスを評価した観察研究論文であった。前向き研究はみられなかった。この 2 編に加
19 え、わが国の胃癌登録を用いた残胃進行癌の大規模なコホート研究結果を報告した Katai
20 らの報告を含めた 3 編を本ガイドラインで取り上げた。また、空腸間膜リンパ節郭清に関
21 して、患者家族の価値観を評価した研究やコストに関する報告はなかった。

22 残胃癌は、残胃への消化液の逆流にさらされる残胃十二指腸吻合部や、残胃空腸吻合部
23 などに発生しやすいとされる。特に、Billroth-II 法再建では、胆汁の胃内逆流により、残
24 胃吻合部に発生した Gastritis cystica polyposa から癌が発生すると考えられている^[1]。残胃
25 空腸吻合部に発生した癌は、進行するとともに、残胃領域のみならず空腸間膜のリンパ流
26 を通って、リンパ節転移を来すことは古くから知られてきた。しかしながら、早期胃癌
27 スクリーニングの徹底、術後の綿密な内視鏡フォローアップ、ヘリコバクター・ピロリの
28 除菌、内視鏡治療の進歩などにより、高度な局所浸潤やリンパ節転移を来す残胃癌が発見
29 されるケースは減少してきている。腹腔鏡下手術やロボット支援手術は急速に普及してき
30 ている一方で、胃癌手術症例数は減少傾向にある。残胃癌は、初回手術の背景因子により
31 大きく手術難度が変わってくるため、症例ごとの手術難度の差が大きい。これまでのわが
32 国の胃癌外科の歴史や近年の動向を鑑み、空腸間膜リンパ節郭清に焦点を当てた CQ を設
33 定した。

34

35 残胃癌を対象とし、空腸間膜リンパ節郭清を評価したランダム化比較試験はない。後ろ
36 向き症例対照研究もない。空腸間膜リンパ節の転移割合と郭清効果インデックスを評価し

1 た観察研究が3編あるのみである。Hayashiらは、79例の残胃癌症例について報告してい
2 る^[2]。Billroth I法36例、II法34例、RY法7例、その他2例であった。うち、空腸間膜
3 リンパ節転移を9例、11.4%に認めた。pT3では25%、pT4では16.7%と、進行癌症例
4 では高頻度に、空腸間膜リンパ節を認めている。また、空腸間膜リンパ節の郭清効果イン
5 デックスは7.6と比較的高値であった。Ohらは、391例の残胃癌症例について報告してい
6 る^[3]。Billroth I法161例、II法/RY法223例、食道残胃吻合7例であった。うち、空腸間
7 膜リンパ節郭清はBillroth II法/RY法を受けた60例に施行されている。転移例は21例、
8 35%であった。pT3では7例33.3%、pT4では14例66.7%と、進行癌症例では高頻度
9 に、空腸間膜リンパ節を認めている。また、空腸間膜リンパ節の郭清効果インデックス
10 は、T2-T4症例で13.8と高値であった。Kataiらは、わが国の胃癌登録データを用いた残
11 胃進行癌3174例（初回良性1194例、初回悪性1841例）のリンパ節転移と転移陽性例の
12 5年生存率、および郭清効果について報告している^[4]。初回悪性であった場合、Billroth II
13 法/RY法を受けた150例中、空腸間膜リンパ節郭清は32例21.3%に施行されていた。転
14 移陽性だった症例は7例21.9%であった。うち5年生存割合は50%であり、空腸間膜リン
15 パ節の郭清効果インデックスは10.9となった。この数値は、全てのリンパ節のなかで最も
16 高かった。初回良性であった場合、Billroth II法/RY法を受けた401例中、空腸間膜リン
17 パ節郭清は114例28.4%に施行されていた。転移陽性だった症例は44例38.6%であっ
18 った。うち5年生存割合は44%であり、空腸間膜リンパ節の郭清効果インデックスは17.0
19 となった。同様に、この数値は、全てのリンパ節のなかで最も高かった。

20 以上のように、いずれの観察研究でも、進行癌症例での高い転移割合と郭清効果インデ
21 ックスが示されている。しかしながら、前向き比較試験や後ろ向き症例対照研究はなく、
22 エビデンスの強さとして、効果の推定値に対する確信は限定的である。一方、郭清すべき
23 空腸間膜リンパ節として、空腸動脈根部までの郭清が有用であるとのエビデンスはない。
24 ガイドライン委員の投票の結果、10票中10票が「行うことを弱く推奨する」であった。
25 一致率100%であり合意が得られたと判断した。

26 以上より、残胃空腸吻合部の残胃癌に対して空腸間膜リンパ節郭清を行うことを弱く推
27 奨する。

30 引用文献

- 31 [1] Kondo K. Duodenogastric reflux and gastric stump carcinoma. *Gastric Cancer* 2002, 5:
32 16-22 (G7F02485H)
- 33 [2] Hayashi M, Fujita T, Matsushita H: Evaluating the optimal treatment strategy for early
34 and advanced remnant gastric cancer. *ANZ J Surg* 2022; 92: 2907-2914. (G7F00425)

- 1 [3] Oh Sung Eun, Choi Min-Gew, Lee Jun Ho, et al.: Meso-jejunal lymph node dissection
2 has a survival benefit in patients with remnant gastric cancer. PLoS One 2023; 18:
3 e0285554. (G7F01079)
- 4 [4] Katai H, Ishikawa T, Akazawa K, et al.: Optimal extent of lymph node dissection for
5 remnant advanced gastric carcinoma after distal gastrectomy: a retrospective analysis of
6 more than 3000 patients from the nationwide registry of the Japanese Gastric Cancer
7 Association. Gastric Cancer 2020; 23; 1091-1101. (G1F10098H)
- 8

胃癌治療ガイドライン改訂第7版(案)

重要臨床課題 8 胃切除後再手術の適応

CQ8

切除断端が永久標本で陽性と診断された場合に再手術は推奨されるか？

推奨文

胃癌に対する胃切除術後に永久標本で切除断端が陽性と診断された場合の再手術に関しては推奨度を示すことはできない。(合意率 100% (10/10) エビデンスの強さ D)

解説

胃癌に対する胃切除術後に永久標本で切除断端が陽性 (RM+) と診断される割合は、治癒切除を意図した手術の 0.8–20%^[1-3] と幅があり、日韓の報告に限ると 3%以下とする報告が大半を占める。

本 CQ に対する文献検索を PubMed で “Gastric cancer / Stomach cancer”、“Gastrectomy”、“Positive margin / R1 resection”、“Reoperation” のキーワードで行い 74 編が抽出され、それ以外に 1 編が追加された。Cochrane Library からは「胃癌」の疾患概念を包括的に検索する 1 式を用いて文献検索を行い、抽出された 940 編から該当する文献を採択して、以降の作業対象に含めた。検索期間は 2000 年 1 月 1 日から 2024 年 1 月 31 日までとした。一次スクリーニングで 38 編、二次スクリーニングで 26 編の論文が抽出された。本 CQ に対する推奨の作成にあたっては、生存率の向上、再発率の低下を重要視した。

RM+が独立した予後不良因子であるか否かは意見が分かれる。多変量解析で予後不良因子とする報告^[4-6]や propensity score matching で stage I–III に限り予後不良因子とする報告^[7]がある一方、多変量解析で予後不良因子でないとする報告^[8,9]もある。また、pT1/2^[10,11]、pN0/1^[11]、pN0^[12]、転移リンパ節個数 3 個以下^[10]、pStage I/II^[11] など low T / low N 症例に限定した場合に RM+が予後不良因子となるとの報告もある^[2]。しかしながら、これらの報告はほぼ全てが後ろ向きの単施設研究であり、国・患者背景・胃切除術式・リンパ節郭清度・術前後補助療法の違いや報告によっては症例数も限られることから結論は得られていない^[3]。

その中で、胃癌におけるリンパ節郭清度 D1 vs. D2 を検証した RCT である Dutch trial においては、単変量解析ではあるが pT1/2 や pStage I/II 症例に限り RM+が予後不良因子になると報告されている^[13]。

RM+と診断された場合に再手術が無治療や化学療法、放射線治療と比較して予後を改善するかどうかは十分なデータがなく不明である。cStage I 症例に限った後ろ向きの報告ではあるが、術中迅速病理診断にて RM+であったが追加切除を行い R0 手術となった 20 例と永久標本で RM+と診断され再手術を行い R0 手術となった 5 例の合計 25 例の relapse-

1 free survival を見たところ、pT1 では RM-症例と差はなかったが pT2-4 では RM-症例に
2 比べ有意に悪かった。このことは進行した症例では再手術の意義が小さくなることを示唆
3 している [5]。

4 再手術の技術的難易度は初回手術より高く術後合併症を起こす危険性は高まり術後の
5 QOL も損なわれることが予想されるため、再手術に踏み切るか否かには慎重な判断が要
6 求される。再手術後の合併症や QOL、コストに関してはデータがなく不明である。

7 胃癌に対する胃切除術後に永久標本で切除断端が陽性と診断された場合の再手術に関し
8 ては推奨度を示すことはできない。まずは low T / low N 症例において RM+であった場合
9 に再手術の意義を問う研究が求められる。

10 推奨決定投票を実施し、10 票中 10 票 (100%) の合意を得て推奨の方向・強さを決定し
11 た。

13 引用文献

- 14 [1] Talavera-Urquijo Eider, Davies Andrew R, Wijnhoven Bas P L: Prevention and
15 treatment of a positive proximal margin after gastrectomy for cardia cancer. Updates
16 Surg 2023; 75: 335-341. (G7F01174)
- 17 [2] Shin Doosup, Park Sung-Soo: Clinical importance and surgical decision-making
18 regarding proximal resection margin for gastric cancer. World journal of
19 gastrointestinal oncology 2013; 5: 4-11. (G7F01176)
- 20 [3] Raziee Hamid Reza, Cardoso Roberta, Seevaratnam Rajini, et al.: Systematic review of
21 the predictors of positive margins in gastric cancer surgery and the effect on survival.
22 Gastric cancer : official journal of the International Gastric Cancer Association and the
23 Japanese Gastric Cancer Association 2012; 15 Suppl 1: S116-S124. (G7F01133)
- 24 [4] Hirata Yuki, Agnes Annamaria, Estrella Jeannelyn S, et al.: Clinical Impact of Positive
25 Surgical Margins in Gastric Adenocarcinoma in the Era of Preoperative Therapy. Ann
26 Surg Oncol 2023; 30: 4936-4945. (G7F01119)
- 27 [5] Muneoka Yusuke, Ohashi Manabu, Ishizuka Naoki, et al.: Risk factors and oncological
28 impact of positive resection margins in gastrectomy for cancer: are they salvaged by an
29 additional resection?. Gastric cancer : official journal of the International Gastric
30 Cancer Association and the Japanese Gastric Cancer Association 2022; 25: 287-
31 296.(G7F01135)
- 32 [6] Nagata Tomoyuki, Ichikawa Daisuke, Komatsu Shuhei, et al.: Prognostic impact of
33 microscopic positive margin in gastric cancer patients. J Surg Oncol 2011; 104: 592-
34 597. (G7F01151)
- 35 [7] Nakanishi Koki, Kanda Mitsuro, Ito Seiji, et al.: Prognostic impact of a microscopic
36 positive margin in patients undergoing gastrectomy for gastric cancer: a propensity

- 1 score-matched analysis of a multi-institutional dataset. *Surg Today* 2022; 52: 559-566.
2 (G7F01161)
- 3 [8] Juez Luz Divina, Barranquero Alberto G, Priego Pablo, et al.: Influence of positive
4 margins on tumour recurrence and overall survival after gastrectomy for gastric cancer.
5 *ANZ J Surg* 2021; 91: E465-E473. (G7F01122)
- 6 [9] Shen Jian-Guo, Cheong Jae-Ho, Hyung Woo-Jin, et al.: Influence of a microscopic
7 positive proximal margin in the treatment of gastric adenocarcinoma of the cardia.
8 *World J Gastroenterol* 2006; 12: 3883-3886. (G7F01175)
- 9 [10] Bickenbach K A, Gonen M, Strong V, et al.: Association of positive transection margins
10 with gastric cancer survival and local recurrence. *Ann Surg Oncol* 2013; 20: 2663-2668.
11 (G7F01116)
- 12 [11] Sun Zhe, Li De-ming, Wang Zhen-ning, et al.: Prognostic significance of microscopic
13 positive margins for gastric cancer patients with potentially curative resection. *Ann*
14 *Surg Oncol* 2009; 16: 3028-3037. (G7F01115)
- 15 [12] Cho Byoung Chul, Jeung Hei Cheul, Choi Hye Jin, et al.: Prognostic impact of
16 resection margin involvement after extended (D2/D3) gastrectomy for advanced
17 gastric cancer: a 15-year experience at a single institute. *J Surg Oncol* 2007; 95: 461-
18 468. (G7F01149)
- 19 [13] Songun I, Bonenkamp JJ, Hermans J, et al.: Prognostic value of resection-line
20 involvement in patients undergoing curative resections for gastric cancer. *Eur J Cancer*
21 1996; 32A: 433-7. (G7F02470H)
- 22

重要臨床課題 9 胃切除後長期障害への対応

CQ9-1

脾摘後の肺炎球菌ワクチンの接種は推奨されるか？

推奨文

胃癌手術に伴う脾摘後の肺炎球菌ワクチン接種を弱く推奨する。(合意率 90% (9/10) エビデンスの強さ D)

解説

脾臓はマクロファージが莢膜保有菌 (encapsulated organisms) を排除する場であり、莢膜保有菌を覆う莢膜多糖体 (polysaccharide capsule) に対する IgM 抗体が産生される場でもある。脾摘後の患者ではその機能が失われることから、莢膜保有菌である肺炎球菌 *streptococcus pneumoniae*・髄膜炎菌 *Neisseria meningitidis*・ヘモフィルスインフルエンザ菌 B 型 *Haemophilus influenzae* B による overwhelming post-splenectomy infection (OPSI) を起こす危険性が高まる [1-3]。OPSI は時に 24-48 時間で急激に進行し、50% とされるその致死率の高さからワクチン接種が推奨されている。OPSI は敗血症・髄膜炎・肺炎などの形で脾摘後患者の 0.1-8.5% にみられ、感染症が起こる危険性は脾摘後 2 年間で最も高いが生涯にわたって存在する [1-9]。

肺炎球菌は OPSI の半数以上での起炎菌であり、90 種以上の serotype が存在しその内少なくとも 30 種の serotype が問題となる [7]。2 種類のワクチンが存在し、13 種の serotype を認識する PCV13 (pneumococcal conjugate vaccine 13) と 23 種の serotype を認識する PPSV23 (pneumococcal polysaccharide vaccine 23) である。PPSV23 は抗体産生を誘導するが、PCV13 は T 細胞性免疫をも惹起しより優れた免疫反応を示す [1-3, 7]。

ワクチン接種の時期に関しては、脾摘の 14 日以上前か後かが推奨されており、脾摘後に化学療法や放射線療法を行う場合はその 14 日以上前にワクチン接種を済ませておく [1-5, 7-9]。

脾摘後の患者には上記 3 種の莢膜保有菌ばかりでなく、黄色ブドウ球菌や主にはグラム陰性桿菌による感染症の危険性が生涯にわたってある [1, 3]。発熱などで医療機関を受診する際には、脾摘後であることやワクチン接種の有無や回数を医療者へ必ず伝えること、場合によっては直ちに入院して抗生剤治療を受ける必要があること等を教育することが重要である [7]。

本 CQ に対する文献検索を PubMed で “Splenectomy/ Splenectomized /Asplenic”、“*Streptococcus pneumoniae*/Pneumococcal”、“Vaccine/Vaccination” のキーワードで行い 96 編が抽出され、それ以外に 3 編が追加された。Cochrane Library からは「胃癌」の疾患概念を包括的に検索する 1 式を用いて文献検索を行い、抽出された 938 編から該当する文

1 献を採択して、以降の作業対象に含めた。検索期間は2000年1月1日から2024年1月
2 31日までとした。一次スクリーニングで38編、二次スクリーニングで18編の論文が抽
3 出された。本CQに対する推奨の作成にあたっては、肺炎球菌感染症発生率の低下、生存
4 率の向上を重要視した。

5 本邦では65歳以上の一般成人へのPPSV23の接種が推奨されている。脾摘後患者への
6 PPSV23接種も保険収載されているが、その接種率は3割に留まり肺炎球菌ワクチン接種
7 に関するガイドラインは存在しない^[6]。

8 前述のごとく、脾摘後の症例では肺炎球菌をはじめとした莢膜保有菌による感染がみら
9 れることからワクチン接種が推奨されているが^[1-9]、その根拠となるデータの大半は血液
10 疾患や自己免疫性疾患、外傷により脾摘を行った症例を対象とした後ろ向き研究から得ら
11 れたものであり、ワクチン接種の有無で無作為化したランダム化比較試験は存在しない
12 ^[7]。また、ワクチン接種の効果は年齢や脾摘を必要とした原疾患が外傷か血液疾患か自己
13 免疫性疾患か癌か、化学療法や放射線療法の施行時期など宿主の免疫状態で異なることが
14 報告されている^[1-3,5,7]。

15 対象を胃癌手術に伴う脾摘後症例と明記したうえで、肺炎球菌ワクチン接種の有効性
16 (感染症発生抑制割合や生存率向上割合)・有害事象・コストを検討した報告はない。胃
17 癌手術に伴う脾摘がますます行われなくなっている現況では症例集積の面から、またワク
18 チン接種によるOPSIをはじめとする感染症発症予防効果が他疾患に起因する無脾症で支
19 持されている現状では倫理的側面から、肺炎球菌ワクチン接種の有無で無作為化したラン
20 ダム化比較試験の施行は困難と言わざるを得ない。

21 EBMの観点からは胃癌手術に伴う脾摘後の肺炎球菌ワクチン接種に関しては推奨度を示
22 すことはできない。一方、CDCのガイドラインをはじめ欧米では、脾摘後の肺炎球菌ワク
23 チン接種のランダム化比較試験が存在しないことからエビデンスはvery low-moderate、し
24 かし1990年代より成人にワクチン接種を行っているため推奨度はstrongとしている。

25 胃癌手術に伴う脾摘後の肺炎球菌ワクチン接種を弱く推奨する。胃癌のステージや術後
26 の補助療法で層別化した前向きの観察研究が求められる。

27 推奨決定投票を実施し、10票中9票(90%)の合意を得て推奨の方向・強さを決定し
28 た。

30 引用文献

31 [1] Shatz David V: Vaccination considerations in the asplenic patient. *Expert Rev Vaccines*
32 2005; 4: 27-34. (G7F01231)

33 [2] Lenzing Emil, Reza Hosseini Omid, Burgdorf Stefan, Kobbelaar, et al.: Efficacy,
34 immunogenicity, and evidence for best-timing of pneumococcal vaccination in
35 splenectomized adults: a systematic review. *Expert Rev Vaccines* 2022; 21: 723-733.
36 (G7F01233)

- 1 [3] Leone Giuseppe, Pizzigallo Eligio: Bacterial Infections Following Splenectomy for
2 Malignant and Nonmalignant Hematologic Diseases. *Mediterranean journal of*
3 *hematology and infectious diseases* 2015; 7: e2015057. (G7F01285)
- 4 [4] Hammerquist Rhonda J, Messerschmidt Kimberly A, Pottebaum April A, et al.:
5 Vaccinations in asplenic adults. *Am J Health Syst Pharm* 2016; 73: e220-e228.
6 (G7F01181)
- 7 [5] Mourtzoukou E G, Pappas G, Peppas G, et al.: Vaccination of asplenic or hyposplenic
8 adults. *Br J Surg* 2008; 95: 273-280. (G7F01301)
- 9 [6] Yamada Miki, Li Mengran, Iino Tomoharu: Pneumococcal vaccine coverage in Japan
10 among patients with a history of splenectomy: Results of a retrospective administrative
11 database study. *Vaccine* 2021; 39: 2692-2697. (G7F01323)
- 12 [7] Davies JM, Lewis MP, Wimperis J, et al.: Review of guidelines for the prevention and
13 treatment of infection in patients with an absent or dysfunctional spleen: prepared on
14 behalf of the British Committee for Standards in Haematology by a working party of
15 the Haemato-Oncology task force. *Br J Haematol* 2011; 155: 308-17. (G7F02467H)
- 16 [8] Kuchar E, Miśkiewicz K, Karlikowska M: A review of guidance on immunization in
17 persons with defective or deficient splenic function. *Br J Haematol* 2015; 171: 683-94.
18 (G7F02468H)
- 19 [9] Casciani F, Trudeau MT, Vollmer CM Jr: Perioperative Immunization for Splenectomy
20 and the Surgeon's Responsibility: A Review. *JAMA Surg* 2020; 155: 1068-1077.
21 (G7F02469H)
22
23

1 CQ9-2

2 胃全摘術後の VitB12 投与は推奨されるか？

3

4 推奨文

5 胃全摘術後の VitB12 投与を弱く推奨する。(合意率 90% (9/10) エビデンスの強さ C)

6

7 解説

8 VitB12 の吸収には胃酸やペプシン、取り分け内因子が不可欠とされる。胃切除後には胃
9 の切除範囲に応じて胃の壁細胞(体部～底部に存在)が失われ、胃酸や内因子の産生分泌
10 が低下し VitB12 欠乏症が起こる。VitB12 欠乏症においては巨赤芽球性貧血が有名だが、
11 DNA 合成障害による無効造血を来とし白血球や血小板といった全ての血球数が減少する
12 汎血球減少症を引き起こすこともある。動悸・息切れ・めまい・易疲労感といった貧血の
13 症状、舌乳頭の萎縮と疼痛を伴う舌炎(Hunter 舌炎)、手足の刺すようなあるいはピリ
14 ピリするような痛みや冷感・しびれ・振動覚の異常などの末梢神経障害、四肢のこむら返
15 り・運動障害、記憶障害もみられる。これらは胃切除後の QOL を低下させる。

16 血清 VitB12 値が 200pg/ml 未満を示すと VitB12 欠乏症と定義され、早い症例では胃切
17 除後半年でみられ、術後 4 年経過すれば胃全摘後の全症例に、幽門側胃切除後の約 16% の
18 症例にみられる^[1,2]。血清 VitB12 値低下の危険因子は全摘幽切を問わず術前の血清
19 VitB12 値であり、術前の血清 VitB12 値が低い症例ではより早期に低下し、術前の血清
20 VitB12 値が同じであれば幽切より全摘でより早期に低下する^[2]。

21 本 CQ に対する文献検索を PubMed で“Vitamin B12”、“Vitamin B12
22 deficiency”、“Total gastrectomy”のキーワードで行い 21 編が抽出された。Cochrane
23 Library からは「胃癌」の疾患概念を包括的に検索する 1 式を用いて文献検索を行い、抽
24 出された 938 編から該当する文献を採択して、以降の作業対象に含めた。検索期間は
25 2000 年 1 月 1 日から 2024 年 1 月 31 日までとした。一次スクリーニングで 13 編、二次ス
26 クリーニングで 12 編の論文が抽出された。本 CQ に対する推奨の作成にあたっては、血
27 清 VitB12 値の正常範囲への有意な改善と貧血や末梢神経障害を引き起こす症状の改善も
28 しくは消失を重要視した。

29 胃全摘後血清 VitB12 値 200pg/ml 未満を示す対象に VitB12 投与を行う研究が多い。従
30 来 VitB12 の投与は 1-3 カ月毎の 1,000 μg 筋肉内投与が推奨されていたが、経口 VitB12
31 製剤 500-1,500 μg/day の 3 カ月投与により血清 VitB12 値は有意に改善し正常範囲に復す
32 る^[1,3,4-6]。内因子と結合した VitB12 の遠位回腸からの吸収に比して吸収効率は大きく落
33 ちるが、大量の経口投与を行うことで投与量の 1% が消化管粘膜から受動的に拡散するこ
34 とで VitB12 の吸収をもたらし。前述した貧血の症状や末梢神経障害は、血清 VitB12 値が
35 正常範囲に復すれば改善もしくは消失する^[1,3,4]。ただし、3 施設での 2 アームでのランダ
36 ム化比較試験一つ^[4]、単施設での前向き単アーム介入研究二つ^[3,6]、単施設での後ろ

1 向きの単アーム観察研究二つ^[1,5]に基づいた結果であり、50症例に満たない研究が多い
2 ことから、バイアスリスクは大きい。

3 VitB12投与の経口・非経口（筋注）の優劣やそれぞれの最適な投与スケジュール、1日
4 当たりの経口での最適投与量は不明である。VitB12経口投与の安全性の懸念は報告されて
5 いない。輸血施行率の低下に関してはデータがなく不明である。コストに関しては経口
6 VitB12製剤1,500 μ g/dayの薬価は30.3円/日であり、明らかにコスト以上の利益がある
7 と考えられる。

8 前向きが多施設共同大規模試験は存在しないがVitB12投与の有効性は明らかであり、
9 胃全摘術後のVitB12投与を弱く推奨する。

10 推奨決定投票を実施し、10票中9票（90%）の合意を得て推奨の方向・強さを決定し
11 た。

12

13 引用文献

- 14 [1] Adachi S, Kawamoto T, Otsuka M, et al.: Enteral vitamin B12 supplements reverse
15 postgastrectomy B12 deficiency. *Ann Surg* 2000; 232: 199-201. (G7F01189)
- 16 [2] Hu Yanfeng, Kim Hyoung-Il, Hyung Woo Jin, et al.: Vitamin B(12) deficiency after
17 gastrectomy for gastric cancer: an analysis of clinical patterns and risk factors. *Ann Surg*
18 2013; 258: 970-975. (G7F01190)
- 19 [3] Kim Hyoung-Il, Hyung Woo Jin, Song Ki Jun, et al.: Oral vitamin B12 replacement: an
20 effective treatment for vitamin B12 deficiency after total gastrectomy in gastric cancer
21 patients. *Ann Surg Oncol* 2011; 18: 3711-3717. (G7F01191)
- 22 [4] Aoyama T, Maezawa Y, Cho H, et al.: Phase II Study of a Multi-center Randomized
23 Controlled Trial to Evaluate Oral Vitamin B12 Treatment for Vitamin B12 Deficiency
24 After Total Gastrectomy in Gastric Cancer Patients. *Anticancer research* 2022; 42:
25 3963-3970. (G7C00141)
- 26 [5] Namikawa T, Maeda M, Yokota K, et al.: Enteral Vitamin B12 Supplementation Is
27 Effective for Improving Anemia in Patients Who Underwent Total Gastrectomy.
28 *Oncology* 2021; 99: 225-233. (G7F01287)
- 29 [6] Moleiro Joana, Mao de Ferro Susana, Ferreira Sara, et al.: Efficacy of Long-Term Oral
30 Vitamin B12 Supplementation after Total Gastrectomy: Results from a Prospective
31 Study. *GE Portuguese journal of gastroenterology* 2018; 25: 117-122. (G7F01240)

32

33

1 CQ9-3

2 胃切除後にヘリコバクター・ピロリ除菌は推奨されるか？

3

4 推奨文

5 生存期間の延長、再発率の低下、異時性胃癌発生の減少、重篤な有害事象の増加、有害事
6 象の増加（軽度なものも含む）、コストの増加を考慮した場合、胃切除後にヘリコバク
7 ー・ピロリ除菌療法を実施することについての推奨を提示できない。（合意率 100%
8 （11/11）エビデンスの強さ C）

9

10 解説

11 胃癌発生においてヘリコバクター・ピロリ（HP）が重要な役割を果たしていることや早
12 期胃癌の内視鏡的切除後に HP 除菌を行うことで異時性胃癌の発生が有意に抑えられるこ
13 とはよく知られている。また、HP 除菌により胃粘膜の萎縮性胃炎や腸上皮化生が改善さ
14 れることが、正常胃だけでなく幽門側胃切除後の残胃でも報告されている^[1,2]。一方、幽門
15 側胃切除後には胃内の pH が上昇し胃内への胆汁逆流が生じることにより自然に除菌され
16 る症例が少なからず存在する^[3]。胃切除後残胃において HP 除菌が異時性胃癌の発生を抑
17 制し予後を改善するかは明らかではない。HP 陽性の胃切除後残胃患者をどのように管理
18 すべきかが明確になれば、臨床決断の大きな助けとなることが期待される。

19 Stomach neoplasms、Gastrectomy、*Helicobacter Pylori* (HP) eradication、Prognosis
20 （後者 2 つはタイトルに含むものに限定）をキーワードとした Medline による文献検索に
21 より 36 編が抽出され、ハンドサーチ 1 編を加えて、一次スクリーニングで 5 編、二次ス
22 クリーニングで 4 編（介入研究 1 編^[4]、コホート研究 3 編^[5-7]）の論文が抽出された。介入
23 研究は韓国で行われた単施設ランダム化比較試験であり、HP 陽性が得られている幽門側
24 胃切除を予定された患者を除菌治療群 87 例、プラセボ群 82 例に割付け、術前に除菌療法
25 を行い、さらに術後 3 カ月の HP の感染状況を確認のうえ、中央値で 9.4 年間の経過観察
26 を行った^[4]。主要評価項目である 5 年生存率は除菌群が 98.9%、プラセボ群が 91.5%であ
27 り有意差はみられなかった。また、5 年胃癌再発率は除菌群が 6.9%（6 例）、プラセボ群
28 が 8.5%（7 例）で、こちらも有意差はみられなかった。そのうち、異時性多発胃癌は除菌
29 治療群 3.5%（3 例）、プラセボ群 1.5%（1 例）、リンパ節・遠隔再発は 3.5%（3 例）、
30 7.0%（6 例）であり、いずれも両者に有意差はみられなかった。除菌治療群、プラセボ群
31 の術後 3 カ月における HP 陽性率はそれぞれ 21.8%、81.5%であり、プラセボ群でも幽門
32 側胃切除後に HP の陰転化症例が少なからず認められた。多変量解析において、除菌治
33 療・プラセボ群間、術後 3 カ月 HP 陰・陽性群には生存率に有意差はみられなかったもの
34 の、高齢、男性、stage IIIa 以上は、予後不良の独立した危険因子であった。
35 一方、観察研究ではいずれも除菌群は非除菌群と比較して生存率を有意に延伸し、胃癌再
36 発率を有意に低下させるという結果となっており、介入研究と観察研究での乖離が認めら

1 された。韓国で行われた単施設コホート研究では、1,031 例の HP 陽性胃切除後症例を HP
2 除菌成功群と除菌失敗および非除菌群に分けて検討したところ、HP 陽性が、胃癌特異的
3 死亡（調整ハザード比 3.41 (1.68–6.94)、 $P = 0.001$ ）および胃癌再発（異時性多発を除
4 く）（調整ハザード比 2.70 (1.35–5.38)、 $P = 0.005$ ）の独立した危険因子であることを報告
5 した^[5]。中国で行われた多施設コホート研究では、胃切除後症例のうち、HP 陰性および
6 HP 除菌失敗例を除いた 429 例（除菌治療は胃切除後に施行）を対象に、除菌成功群、非
7 除菌群に分けて検討したところ、HP 陽性が全死亡（調整ハザード比 1.83 (1.11–3.02、
8 $P=0.018$ ）および胃癌再発（異時性多発を除く）（調整ハザード比 1.73 (1.08–2.77)、 P
9 $=0.023$ ）の独立した危険因子であることを報告した^[6]。また、中国で行われた単施設コホー
10 ト研究では、1,293 例の HP 陽性胃切除症例を術前後および経過観察中に HP 除菌療法を
11 行った 125 例と行わなかった 1,168 例に分けて検討を行ったところ、全生存率において、
12 除菌治療群が 3 年で 95.9% (92.5%–99.5%)、5 年で 94.1% (89.3%–99.2%) であったのに
13 対して、非除菌療法群は 3 年で 81.4% (79.0%–83.8%)、5 年で 73.8% (70.7%–77.0%) と
14 有意差を認めた（ハザード比 0.33 (0.18–0.60)、 $P < .001$ ）。無病生存率は、除菌治療群が
15 3 年で 94.5% (95% CI, 90.3%–98.9%)、5 年で 84.9% (95% CI, 75.6%–95.4%) であったの
16 に対して、非除菌療法群は 3 年で 70.0% (95% CI, 67.1%–73.1%)、5 年で 59.2% (95% CI,
17 55.4%–63.3%) と有意差を認めた（ハザード比 0.29 (0.17–0.50)、 $P < .001$ ）^[7]。

18 今回のシステマティックレビューにおいては抽出された論文数が 4 編と非常に少ないう
19 えに、介入研究も 1 編のみのため、介入研究に絞ったメタアナリシスを行うことができな
20 かった点が総体の評価における限界を表している。

21 推奨決定投票を実施し、11 票中 11 票(100%)の合意を得て推奨の方向・強さを決定し
22 た。

23 24 引用文献

- 25 [1] Cho SJ, Choi IJ, Kook MC, et al.: Randomised clinical trial: the effects of *Helicobacter*
26 *pylori* eradication on glandular atrophy and intestinal metaplasia after subtotal
27 gastrectomy for gastric cancer. *Aliment Pharmacol Ther* 2013; 38: 477–89.
28 (G7F02489H)
- 29 [2] Cho SJ, Choi IJ, Kook MC, et al.: Randomised clinical trial: the effects of *Helicobacter*
30 *pylori* eradication on glandular atrophy and intestinal metaplasia after subtotal
31 gastrectomy for gastric cancer. *Aliment Pharmacol Ther* 2013; 38: 477–89.
32 (G7F02489H)
- 33 [3] Bair MJ, Wu MS, Chang WH, et al.: Spontaneous clearance of *Helicobacter pylori*
34 colonization in patients with partial gastrectomy: correlates with operative procedures
35 and duration after operation. *J Formos Med Assoc* 2009; 108: 13–9. (G7F02490H)
- 36 [4] Kim Young-Il, Cho Soo-Jeong, Lee Jong Yeul, et al. Effect of *Helicobacter pylori*

- 1 Eradication on Long-Term Survival after Distal Gastrectomy for Gastric Cancer.
2 Cancer research and treatment 2016;48(3):1020-1029. (G7F01204)
- 3 [5] Choi Yonghoon, Kim Nayoung, Yun Chang Yong, et al. Effect of Helicobacter pylori
4 eradication after subtotal gastrectomy on the survival rate of patients with gastric
5 cancer: follow-up for up to 15 years. Gastric cancer : official journal of the International
6 Gastric Cancer Association and the Japanese Gastric Cancer Association
7 2020;23(6):1051-1063. (G7F01234)
- 8 [6] Wang Liang, Wang Jinfeng, Li Sha, et al. The effect of Helicobacter pylori eradication
9 on prognosis of postoperative early gastric cancer: a multicenter study. World journal of
10 surgical oncology 2021;19(1):285. (G7F01328)
- 11 [7] Zhao Z, Zhang R, Chen G, et al. Anti-Helicobacter pylori Treatment in Patients
12 With Gastric Cancer After Radical Gastrectomy. JAMA network open
13 2024;7(3):e243812. (G7F02471H)
- 14
15

重要臨床課題 10 高齢者

CQ10-1

手術の術式を決める際に、年齢を考慮することは推奨されるか？

推奨文

手術の術式を決める際に、年齢を考慮することを弱く推奨する。（合意率 100%
(19/19) , エビデンスの強さ D)

解説

高齢者の定義に関しては、世界的に明確な基準は設けられておらず、世界保健機構、日米 EU 医薬品規制調和国際会議における ICH-E7「高齢者に使用される医薬品の臨床評価法に関するガイドライン」では、65 歳以上を高齢者と定めている^[1]。わが国では、65 歳以上を前期高齢者、75 歳以上を後期高齢者と定めているが、生物学的な根拠は明確にされていない。老年医学会では 65-74 歳を准高齢者、75-89 歳を高齢者、90 歳以上を超高齢者とする分類を提言している^[2]。高齢者は併存症を有することが多く、暦年齢と生物学的年齢が必ずしも一致しないため、治療方針の決定にあたり一概に暦年齢により定義するのは必ずしも適切とは考えられていない。日本臨床腫瘍研究グループ (JCOG) では、高齢者研究の対象として患者集団を“fit”, “vulnerable”, “frail”に分類し、fit は非高齢者に対する標準治療を受けることができる集団、vulnerable は fit と同じ治療を受けることはできないが、何らかの治療を受けることはできる集団、frail は積極的な治療の対象とならない集団としている。日常診療においてもこういった概念のもとに治療選択を行うことが重要と思われる。

高齢者に対する手術の適応、術式を決める際には多くの施設では年齢を考慮しているものと思われる。しかしながら、高齢者に対して縮小手術が勧められるか、低侵襲手術が勧められるかに関しては明確なエビデンスは存在しない。この CQ に対する推奨を作成するうえで、高齢者に対して手術を行った場合の、生存期間、術後合併症、QOL、要介護イベントをアウトカムとして設定した。

PubMed, Cochran Library で“Gastric cancer” or “Stomach neoplasms” “Aged” or “Elderly” or “Older” or “Geriatric” “Survival” or “Mortality” or “Morbidity” or “Risk factors” or “Surgical indication” “Gastrectomy” or “Resection”のキーワードで検索した。検索期間は 2000 年 1 月から 2024 年 1 月までとした。上記のキーワードで 1,154 編が抽出され、ハンドサーチで 5 編が追加され、一次スクリーニングで 130 編、二次スクリーニングで 16 編の論文が抽出された。

D2 郭清（定型手術）と D1 もしくは D1+郭清（縮小手術）との比較では、ランダム化比較試験は存在せず、ほとんどが単一施設における後ろ向き研究及びそのメタ解析であ

1 り、エビデンスレベルはあまり高くない。長期生存に関しては、3編のメタ解析では共に
2 生存に関しては定型手術と縮小手術で差がないとされていた^[3,4,5]。術後合併症に関して
3 も、縮小手術で少ないという報告があるものの、差がないとしているものがほとんどあ
4 り、縮小手術による合併症低減効果は確認できなかった。唯一、3編の研究を用いたメタ
5 解析において、縮小手術において腹腔内膿瘍（C-D分類 Grade 2以上）が定型手術よりも
6 有意に低率であった。在院期間、再入院率に関しては定型手術、縮小手術で差が認められ
7 なかった。

8 手術アプローチに関しては、開腹手術と腹腔鏡下手術で生存期間を比較した報告は1編
9 のみであり、開腹手術と腹腔鏡下手術で差が認められなかった^[6]。術後合併症に関して
10 は、報告された2編^[6,7]の研究のメタ解析を行うと、C-D分類 Grade 3以上の全合併症は
11 開腹手術で有意に高率であった。また、術後肺炎に関しても開腹手術で有意に高率であっ
12 た。さらに、腹腔内膿瘍も開腹手術で多い傾向にあった。出血量、在院期間に関しては腹
13 腔鏡下手術で有意に良好であることが報告されている。

14 要介護イベントの発生に関して比較した文献は存在しなかった。

15 以上より、益と害を考慮し、高齢者に対してはリンパ節郭清範囲を縮小した縮小手術や
16 低侵襲手術を行う事を弱く推奨する。

17 推奨決定投票を実施し、19票中19票(100%)が行うことを弱く推奨するに投票し、
18 70%以上の合意を得て推奨の方向・強さを、弱く推奨するに決定した。

21 引用文献

22 [1] 平成5年12月2日 薬新薬第104号（各都道府県衛生主管部（局）長あて 厚生省薬
23 務局新医薬品課長通知）「高齢者に使用される医薬品の臨床評価法に関するガイドラ
24 イン」<https://www.pmda.go.jp/files/000156302.pdf>

25 [2] 「高齢者の定義と区分に関する、日本老年学会・日本老年医学会 高齢者に関する定
26 義検討ワーキンググループからの提言(概要)」[https://www.jpn-geriat-](https://www.jpn-geriat-soc.or.jp/proposal/pdf/definition_01.pdf)
27 [soc.or.jp/proposal/pdf/definition_01.pdf](https://www.jpn-geriat-soc.or.jp/proposal/pdf/definition_01.pdf)

28 [3] Sakaguchi M, Hosogi H, Kanaya S: Is D2 laparoscopic gastrectomy essential for elderly
29 patients with advanced gastric cancer? A propensity score matched analysis. J
30 Gastrointest Oncol 2022; 13: 67-76. (G7F02413H)

31 [4] Ko CS, Jheong JH, Jeong SA, et al.: Comparison of Standard D2 and Limited Lymph
32 Node Dissection in Elderly Patients with Advanced Gastric Cancer. Ann Surg Oncol
33 2022; 29: 5076-5082. (G7F02410H)

- 1 [5] Shinozuka Takahiro, Kanda Mitsuro, Ito Seiji, et al.: D2 lymph node dissection confers
2 little benefit on the overall survival of older patients with resectable gastric cancer: a
3 propensity score-matching analysis of a multi-institutional dataset. Surg Today 2020;
4 50: 1434-1442. (G7F01513)
- 5 [6] Lu Jun, Huang Chang-Ming, Zheng Chao-Hui, et al.: Short- and Long-Term Outcomes
6 After Laparoscopic Versus Open Total Gastrectomy for Elderly Gastric Cancer
7 Patients: a Propensity Score-Matched Analysis. J Gastrointest Surg 2015; 19: 1949-
8 1957. (G7F01468)
- 9 [7] Honda Michitaka, Kumamaru Hiraku, Etoh Tsuyoshi, et al.: Surgical risk and benefits
10 of laparoscopic surgery for elderly patients with gastric cancer: a multicenter
11 prospective cohort study. Gastric cancer : official journal of the International Gastric
12 Cancer Association and the Japanese Gastric Cancer Association 2019; 22: 845-852.
13 (G7F01414)
14

1 CQ10-2

2 全身化学療法の適応を決める際に、年齢を考慮することは推奨されるか？

3

4 推奨文

5 高齢の切除不能進行・再発胃癌症例では、患者の全身状態や意欲を慎重に評価したうえで、
6 患者本人が状態良好 (fit) かつ意思決定能力を有し治療意欲があれば、化学療法を計画する
7 ときに年齢を考慮することを弱く推奨する。(合意率 100% (19/19), エビデンスの強さ B)
8 それ以外の場合 (vulnerable/unfit) は状況が多彩であるため、明確な推奨ができない。

9

10 解説

11 本 CQ に対する推奨の作成を行ううえで、高齢 (65 歳もしくは 70 歳以上) の切除不能進
12 行・再発胃癌症例を対象として化学療法を行った場合の、生存期間・有害事象・QOL をア
13 ウトカムとして設定した。

14 重要臨床課題として“全身化学療法の適応”を設定し、MEDLINE で“Gastric
15 cancer”, “Stomach neoplasms”, “Aged” “Geriatric”, “Elder”, “Senile”, “Senescence”,
16 “metastasis”, “Unresectable”, “Recurrence”, “Advanced”, “Chemotherapy”のキーワードで検
17 索した。Cochrane Library も同様のキーワードで検索した。検索期間は 2000 年 1 月から
18 2024 年 1 月までとした。上記のキーワードにて 1,154 編 (Cochrane Library929 編,
19 MEDLINE225 編) が抽出された。これにハンドサーチ 21 編を加え、一次スクリーニング
20 で 46 編、二次スクリーニングで 41 編の論文が抽出された。

21 70 歳以上の胃癌罹患患者数は年間 88,930 人と推計され (2019 年)、これは全胃癌罹患患
22 者全体の約 72% に相当する。また、65 歳以上の胃癌罹患患者数は年間 105,549 人と推計さ
23 れ (2019 年)、これは胃癌罹患患者全体の約 85% に相当するが、適格基準に年齢上限のない
24 Checkmate649 試験や SPOTLIGHT 試験における 65 歳以上の割合は、全登録症例全体の
25 それぞれ約 39%、約 36% に過ぎない。この点からも、臨床試験登録症例が実地臨床の胃癌
26 全体を反映しているわけではないことに留意する必要がある。また、70 歳以上の胃癌死亡
27 数は年間 33,976 人と推計され (2022 年)、これは全胃癌死亡数の約 83% に相当する。すな
28 わち、高齢者の切除不能進行・再発胃癌患者が化学療法の対象となる可能性は十分あり、治
29 療のコンセンサスを得ることは重要である。

30 世界保健機構、日米 EU 医薬品規制調和国際会議における ICH-E7「高齢者に使用される
31 医薬品の臨床評価法に関するガイドライン」では、65 歳以上を高齢者と定めている。ただ
32 し、治療方針の決定にあたり、高齢者を一概に年齢により定義するのは必ずしも適切とは考
33 えられていない。周知のとおり、高齢者は、若年者と比較して身体的、精神的、社会的、に
34 異なる点が多い。日本老年医学会「高齢者に対する適切な医療提供の指針」では、高齢者と
35 若年者を区別して薬物療法を実施するべきであると提言されている。また、NCCN ガイド
36 ライン Older Adult Oncology では、患者を余命、意思決定能力、治療目標、副作用リスク

1 によって fit/vulnerable/unfit (適応/脆弱/不適応) に分類し、標準治療、減量治療、対症療
2 法を選択することが提案されている。

3 後方視的検討は、わが国を中心に多数報告されている。70 歳以上の S-1 単剤もしくは S-
4 1+CDDP (SP)療法を行った 464 例の検討⁽¹⁾ で、propensity score で選択された 218 例の検
5 討において、両治療群の有効性に差異を認めず、SP 群の毒性が高度であった。また、韓国
6 では、全 1,872 例のうち 70 歳以上の高齢者 792 例の、大規模 population-based study⁽²⁾ と
7 して、化学療法群と best supportive care 群の治療成績を比較する検討が行われ、化学療法
8 群において明らかな良好な生存期間 (OS)を認め、治療可能な高齢者では化学療法を行うこ
9 とが望ましいという結論が得られた。また、第 III 相試験の年齢別サブグループ解析として、
10 日本の SPIRITS 試験と G-SOX 試験の報告がある。SPIRITS 試験の年齢別解析⁽³⁾ では、60
11 歳未満では SP 群が S-1 単剤群より OS は良好 (HR : 0.75, p=0.14) であったが、60-69
12 歳では HR : 0.98, 70-74 歳では HR : 0.9 と、高年齢層で SP 群の有効性は乏しい傾向にあ
13 った。一方、G-SOX 試験の年齢別解析⁽⁴⁾ では、70 歳以上群では SOX 群は SP 群より良好
14 な傾向を認めた (OS 中央値 17.5 カ月 vs. 13.5 カ月, HR : 0.857, p=0.325 ; 治療成功期間
15 中央値 5.5 カ月 vs. 4.3 カ月, HR : 0.683, p=0.008)。以上、今までの試験はすべて一次化
16 学療法の解析結果である。

17 分子標的治療薬トラスツズマブ、ラムシルマブによる併用療法において、高齢者に対する
18 治療効果の上乗せ効果は試験毎にばらつきが見られるものの、非高齢者と同様に上乗せ効
19 果が認められた。二次化学療法として行われた、RAINBOW 試験、REGARD 試験の統合解
20 析として年齢別解析が行われ、45 歳以下、65 歳未満、65 歳以上、70 歳以上、75 歳以上の
21 すべての年齢層で一貫してラムシルマブの上乗せ効果が示されている。

22 また、新規分子標的治療薬 (ニボルマブ、ペムブロリズマブ、ゾルベツキシマブ) による
23 併用療法においても、サブセット解析の結果からは高齢者に対し一定の上乗せ効果が認め
24 られている。

25 ランダム化第 II 相試験として、韓国からカペシタビン単剤と S-1 単剤を比較する 2 試験
26 ^{(5) (6)} が行われ、安全性と有効性はほぼ同程度であり、いずれも選択肢となり得ることが報
27 告された。日本では、S-1 に対する SOX 療法の OS における優越性を検討するランダム化
28 第 II 相試験 (WJOG8315G 試験⁽⁷⁾) が実施された。HER2 陰性の 70 歳以上の切除不能進
29 行胃癌の初回治療を対象に、S-1 療法と SOX 療法を比較し、主要評価項目である全生存期
30 間に関して、SOX 療法群の優越性が示された (13.0 カ月対 16.2 カ月, HR 0.73(95%CI
31 0.63-0.84))。有害事象に関しても両群とも新たな所見は認めず、許容範囲であった。一方で
32 本試験ではランダム化前に機能評価として G8 スクリーニングツールを用いたスコアリン
33 グが実施されていた。サブ解析において、11 点未満においてはオキサリプラチンの併用効
34 果が乏しいといった交互作用を認めており、治療選択の参考となる可能性が示唆された。本
35 試験を通じ、高齢者が均一ではない多様な集団であること、それにより治療強度に濃淡をつ
36 ける治療戦略の必要性が示唆されたとも言える。

1 第 III 相試験として、韓国からは 2 つの試験が報告されている。一つめは、70 歳以上を対
2 象にした、CapeOX 療法とカペシタビン単剤の OS を比較する試験⁽⁸⁾が行われ、200 例登
3 録予定であったが 50 例登録時点の中間解析において、CapeOX 群の OS 中央値が 11.1 カ
4 月、Cape 単剤群が 6.3 カ月 (HR: 0.58, p=0.108)であり、有効中止となった。二つめとし
5 て、韓国で実施された第 III 相試験 (KCSG ST13-10 試験⁽⁹⁾)では、薬物療法未治療の 70
6 歳以上の進行胃癌患者がフッ化ピリミジン系薬剤+プラチナ併用療法とフッ化ピリミジン
7 単剤に割り付けられた。併用群の開始用量は標準的な用量の 80%とし、1 サイクル後、医
8 師の裁量によって標準量に増量されるプロトコル治療であった。症例集積が不良なため
9 試験は途中中止となっているが、主要評価項目である OS は 2 剤併用群が 11.5 カ月、単剤
10 群が 7.5 カ月で HR 0.86 ((95%CI 0.56-1.30), p=0.2308 で、併用群の優越性は示せなかつ
11 たものの、良好な傾向であった。一方、毒性については併用群で多く発現していた。

12 英国で実施された第 III 相試験 (GO2⁽¹⁰⁾)では、通常量の薬物療法が不適な可能性があ
13 るが、減量すれば投与が可能と医師判断される高齢または vulnerable な進行食道癌・胃癌
14 患者を対象とした。対象患者は CapeOX 療法 (本邦での承認用法・用量と異なる)を標準
15 用量での開始群と、導入初回から 80%の投与量群と 60%の投与量群の 3 つの用量レベルに
16 割り付けられた。年齢の中央値は 76 歳、PS2 以上の患者が 31%であり、Fit 症例を対象と
17 した通常の臨床試験よりも高齢または vulnerable 症例が多く登録されていた。主要評価項
18 目である PFS は標準用量群と比較し、減量群のいずれにおいても非劣性が示された (PFS
19 中央値はそれぞれ 4.9 カ月、4.1 カ月、4.3 カ月)。副次評価項目である OS 中央値はそれぞ
20 れ 7.5 カ月、6.7 カ月、7.6 カ月であった。減量群では毒性が低い傾向がみられ、治療期間も
21 治療サイクル数がより多い傾向が認められた。減量した薬物療法での導入は効果及び安全
22 性の観点から、高齢または強力な治療が適応とならない症例に対し提示できる治療選択肢
23 であると結論された。

24 以上の結果より、全身化学療法の適応を決める際に、年齢を考慮したレジメンを選択する
25 ことは重要であると考えられる。具体的なレジメンとしては、非高齢者の標準治療であるフ
26 ッ化ピリミジン系薬剤+プラチナ系薬剤の併用療法が推奨される。プラチナ製剤については
27 CDDP よりもオキサリプラチンを併用したデータが多く、有効性や安全性も比較的良好で
28 あると考えられるため、併用が可能と考えられる患者においてはオキサリプラチン併用レ
29 ジメンが推奨される。忍容性に懸念がある場合には、初回投与量を一定量に減量した治療導
30 入も考慮してもよいと考えられる。

31 また、必ずしも 2 剤併用療法でなくても、フッ化ピリミジン系薬剤単独でも一定の有効
32 性が示されていることから、年齢を考慮して単剤での投与を行うことも許容される。一方で、
33 高齢者のみを対照とした分子標的薬を利用した臨床試験は存在しないものの、fit な症例に
34 においては、若年者同様に化学療法や分子標的治療薬の投与を行うことが推奨される。さらに、
35 fit 以外の vulnerable/unfit な症例は状況が多彩であることから、明確な推奨は提示できない
36 と判断した。このような症例では、患者の状態に合う、無治療を含めた適切な治療法の選択

1 が望まれる。

2 最後に、患者の状態をより適切に評価するため、国際老年学会では身体機能、依存症、認
3 知機能、精神機能、社会的支援、栄養、老年症候群などの評価項目を含んだ高齢者総合的機
4 能評価（Comprehensive Geriatric Assessment, CGA）を提唱しており、今後これらの評価
5 指標による治療選択の有用性が検証される必要がある。

6 推奨決定投票に際しては、事前協議にて①WJOG8315G 試験における G8 score につい
7 ての考察、②推奨文を「化学療法を計画するときに年齢を考慮することを弱く推奨す
8 る。」に修正すること、にご意見を頂き、修正した。

9 これらの協議を踏まえて投票を実施し、19 票中 19 票(100%)の合意を得て推奨の方向・
10 強さを決定した。

11

12 引用文献

- 13 [1] Makiyama A, Kunieda K, Noguchi M, et al.: First-line chemotherapy with S-1 alone or
14 S-1 plus cisplatin for elderly patients with advanced gastric cancer: a multicenter
15 propensity score matched study. *Gastric Cancer* 2018; 21: 792-801. (G1F01606)
- 16 [2] Lee K-W, Lee JH, Kim JW, et al.: Population-based outcomes research on treatment
17 patterns and impact of chemotherapy in older patients with metastatic gastric cancer. *J*
18 *Cancer Res Clin Oncol* 2016; 142: 687-697. (G1C00763)
- 19 [3] Koizumi W, Narahara H, Hara T, et al.: S-1 plus cisplatin versus S-1 alone for first-line
20 treatment of advanced gastric cancer (SPIRITS trial): a phase III trial. *Lancet Oncol*
21 2008; 9: 215-21. (G1F10107H)
- 22 [4] Bando H, Yamada Y, Tanabe S, et al.: Efficacy and safety of S-1 and oxaliplatin
23 combination therapy in elderly patients with advanced gastric cancer. *Gastric cancer*
24 2016; 19: 919-926. (G1C00674)
- 25 [5] Lee JL, Kang YK, Kang HJ, et al.: A randomised multicentre phase II trial of capecitabine
26 vs S-1 as first-line treatment in elderly patients with metastatic or recurrent unresectable
27 gastric cancer. *Br J Cancer* 2008; 99: 584-590. (G1C00652)
- 28 [6] Kim M-J, Kong S-Y, Nam B-H, et al.: A randomized phase II study of S-1 versus
29 capecitabine as first-line chemotherapy in elderly metastatic gastric cancer patients with
30 or without poor performance status: clinical and pharmacogenetic results.
31 *Pharmacogenet Genomics* 2018; 28: 23-30. (G1C00800)
- 32 [7] JPRN-UMIN000020864: Randomized phase II study comparing S-1 plus oxaliplatin with
33 S-1 monotherapy for elderly patients with advanced gastric cancer.(WJOG8315G).2016
34 (UMIN000020864 WJOG8315G 試験 G1C00730)
- 35 [8] Hwang IG, Ji JH, Kang JH, et al.: A multi-center, open-label, randomized phase III trial
36 of first-line chemotherapy with capecitabine monotherapy versus capecitabine plus

- 1 oxaliplatin in elderly patients with advanced gastric cancer. J Geriatr Oncol 2017; 8: 170-
2 175. (G1C00783)
- 3 [9] Lee KW, Zang DY, Ryu MH, et al.: A Phase 3 Randomized Clinical Trial to Compare
4 Efficacy and Safety between Combination Therapy and Monotherapy in Elderly Patients
5 with Advanced Gastric Cancer (KCSG ST13-10). Cancer research and treatment 2023;
6 55: 1250-1260. (G7C00249)
- 7 [10] Hall PS, Swinson D, Cairns DA, et al.: Efficacy of Reduced-Intensity Chemotherapy
8 With Oxaliplatin and Capecitabine on Quality of Life and Cancer Control Among Older
9 and Frail Patients With Advanced Gastroesophageal Cancer: the GO2 Phase 3
10 Randomized Clinical Trial. JAMA oncology 2021; 7: 869-877. (G7C00509)
- 11
12
- 13 1) 国立がん研究センターがん情報サービス「がん登録・統計」
14 https://ganjoho.jp/reg_stat/statistics/stat/summary.html
- 15 2) 日米 EU 医薬品規制調和国際会議 ICH-E7 「高齢者に使用される医薬品の臨床評価法に
16 関するガイドライン」 <https://www.pmda.go.jp/int-activities/int-harmony/ich/0029.html>
- 17 3) 日本老年医学会「高齢者に対する適切な医療提供の指針」 [https://www.jpn-geriat-
19 soc.or.jp/proposal/sisin.html](https://www.jpn-geriat-
18 soc.or.jp/proposal/sisin.html)
- 20

1 CQ10-3

2 内視鏡切除術の適応を決める際に、年齢を考慮することは推奨されるか？

3

4 推奨文

5 高齢者早期胃癌患者に対して年齢を考慮した ESD と考慮しない ESD を直接比較した報告
6 はなく、また経過観察と ESD を比較した報告もない。内視鏡切除術の適応を決める際
7 に、年齢を考慮することの有用性について推奨を決定することはできない。(合意率
8 73.7% (14/19), エビデンスの強さ D)

9

10 解説

11 “Stomach neoplasms”, “Older/Aged”, “Endoscopic resection”をタイトルに含むものに
12 限定した Cochrane, MEDLINE による文献検索により 1,154 編が抽出され、一次スクリ
13 ーニングで 26 編、二次スクリーニングで 22 編の論文が抽出され、定性的システマティッ
14 クレビューを行った。

15 内視鏡治療を受けた高齢者の 5 年生存割合は 74~86%と報告されていた。年齢を考慮し
16 た治療と考慮しない治療を比較した報告はなかったが、85 歳以上の高齢者胃癌に対する経
17 過観察と内視鏡治療の予後を比較した報告では^[1]、内視鏡治療を行った群で 3 年間の全生
18 存率 (82.2% vs. 50.5%; $p < 0.001$), 疾患特異的生存率 (100% vs. 80.1%; $p = 0.008$) が有
19 意に高かった。ただし同報告の症例数は各群 46 例と少なく、また選択バイアス、実行バ
20 イアスを十分に排除できないことから、現段階では年齢を考慮した内視鏡治療による長期
21 生存の改善効果は不明である。また CCI(Charlson comorbidity index), PNI(prognostic
22 nutrition index), 高度腎機能障害などが高齢者の内視鏡治療後の予後に関係するとのいく
23 つかの報告があるが、いずれも選択バイアス、実行バイアスの存在、不十分な交絡の調整
24 などエビデンスレベルが低く、ガイドラインとして採用はできない。

25 ESD 関連死亡、輸血を要した出血、手術を要した穿孔または出血、入院期間の延長、再
26 入院を要したことを合併症と定義した。報告された症例数を合算すると、周術期死亡が
27 0.1%(2/1,969), 輸血が 0.83%(28/3,371), 緊急手術が 0.12%(5/4,253)であった。

28 後出血、穿孔、肺炎、狭窄の発生を有害事象と定義した。報告された症例数を合算する
29 と、後出血が 5.1%(219/4,324), 穿孔が 2.3%(186/8,060), 肺炎が 2.3%(100/4,409), 狭
30 窄が 0.62%(13/2,085)であった。高齢者において有害事象が増加するという報告は限定的
31 であるが、一つのメタ解析において^[2]、80 歳以上の高齢者において穿孔リスクが有意に増
32 加し(OR:1.50, 95% CI 1.00~2.24), 肺炎が 65 歳以上の高齢者において有意に増加する
33 (OR: 2.52, 95%CI 1.72~3.70)ことが報告されている。

34 要介護イベントの発生については、研究がなかった。

35 QOL への影響を検討した、ESD を実施した 80 歳以上の高齢者の単群横断研究が一つだ
36 け抽出され^[3]、治療後の PS の悪化が 4.7%(3/64)と報告されている。

1 これらを踏まえると、高齢者胃癌の内視鏡切除術の適応においては、年齢を考慮すべき
2 かどうかについて言及できない。

3 一般論として高齢者においては、身体機能の低下が見られ、重篤な合併症が起こる可能
4 性があること、高齢者の早期胃癌が予後因子になるかどうか不明であることを留意し、
5 十分な説明と同意が必要と思われる。高齢者における質の高い臨床研究を期待する。

6 推奨決定投票を実施し、19票中14票(73.7%)が推奨なし(推奨を提示できない)、5票
7 (26.3%)が行うことを弱く推奨するに投票し、70%以上の合意を得て推奨の方向・強さ
8 を、推奨なし(推奨を提示できない)に決定した。

9
10
11
12 引用文献

- 13 [1] Yamada Shinya, Dohi Osamu, Harusato Akihito, et al. Endoscopic Submucosal
14 Dissection for Early Gastric Cancer in Patients Aged 85 Years Old or Older Is
15 Associated with a Good Prognosis Compared to Conservative Treatment without Any
16 Invasive Procedure. *Digestion* 2022;103(5):386-396. (G7F01388)
- 17 [2] Zhao J, Sun Z, Liang J, Guo S and Huang D (2022) Endoscopic Submucosal Dissection
18 for Early Gastric Cancer in Elderly vs. Non-Elderly Patients: A Systematic Review and
19 Meta-Analysis. *Front. Oncol.* 11:718684. doi: 10.3389/fonc.2021.718684 (PMID:
20 35096560) (G7F01408)
- 21 [3] Otsuka Yoshihiro, Akahoshi Kazuya, Yasunaga Kayoko, et al. Clinical outcomes of
22 Clutch Cutter endoscopic submucosal dissection for older patients with early gastric
23 cancer. *World journal of gastrointestinal oncology* 2017;9(10):416-422.) (G7F01536)

1 CQ10-4

2 高齢者・サルコペニア患者に対する周術期の栄養/運動療法は推奨されるか？

3

4 推奨文

5 高齢者・サルコペニア患者に対する周術期の栄養/運動療法については明確な推奨ができな
6 い。(合意率 94.7% (18/19), エビデンスの強さ D)

7

8 解説

9 高齢者では高率にサルコペニアを合併しており、サルコペニアを有する胃癌患者では、
10 術後合併生が高率に発生することや、術後生存期間が短縮することが知られている^[1]。し
11 たがって、高齢者やサルコペニアを有する患者に対して周術期に栄養療法、運動療法を実
12 施し、治療成績を改善しようとする試みがなされているが^[2]、明確なエビデンスとしては
13 示されておらず、標準治療としては認識されていない。

14 この CQ に対する推奨を作成するうえで、高齢者、サルコペニアを有する患者に対して
15 栄養療法・運動療法を行った場合の、生存期間、術後合併症、QOL、要介護イベントをア
16 ウトカムとして設定した。

17 MEDLINE, Cochran Library で“Gastric cancer”, “Stomach neoplasms”, “Pre-operative”,
18 “Post-operative”, “Perioperative”, “Aged”, “Elderly”, “Older”, “Geriatric”, “Sarcopenia”,
19 “Nutritional support”, “Nutrition”, “Nutrient”, “Exercise”, “Physiotherapy”, “Physical
20 therapy”のキーワードで検索した。検索期間は 2000 年 1 月から 2024 年 1 月までとした。

21 上記のキーワードで 1,154 編が抽出され、ハンドサーチで 3 編が追加され、一次スクリー
22 ニングで 13 編、二次スクリーニングで 7 編の論文が抽出された。なお、“QOL の維持”,
23 “要介護イベント”を評価した報告はなく、長期生存と術後合併症に関してのみ評価した。

24 栄養療法、運動療法いずれに関してもランダム化比較試験が 1 編、前向き介入試験が
25 1 編あるのみで、それ以外は後方視的解析であり、メタ解析も存在しなかった。

26 生存に関して検討した報告は後ろ向き試験の 1 編のみで、高齢者に対する NST の介入
27 効果に関してプロップシテイスコアマッチングを用いて比較検討したものであるが、3 年
28 無再発生存、3 年全生存共に差が認められなかった^[3]。

29 術後合併症に関しては、ランダム化比較試験が 1 編、前向き介入試験が 1 編、後ろ向
30 きの症例対照研究が 4 編存在した。ただし、ランダム化比較試験は腹部手術を受けるハイ
31 リスク症例を対象としており、全登録例 125 例中、胃全摘例が 5 例、胃切除例が 3 例のみ
32 であった^[4]。術前リハビリテーションにより術後合併症の発生割合の低減効果が得られて
33 いるものの胃癌患者における効果は不明である。前向き介入試験は、65 歳以上でサルコ
34 ペニアと診断された 22 例の胃癌患者に対して、術前栄養療法と運動療法を 16 日間実施し
35 た。その結果、栄養状態、サルコペニアの改善が認められた。術後合併症に関しては
36 13.6%に認め、スクリーニングで非サルコペニアであった患者の全合併症発生率 13.2%と

1 同等であった^[2]。後ろ向き研究では、高齢者を対象としたものが3編、サルコペニアを対
2 象としたものが1編存在した。Chenらは60歳以上のcStage II/III胃癌患者に対して術前
3 NSTの介入による効果を検討し、全合併症の発生率には差を認めなかったが、感染性合併
4 症が有意に減少(12.3% vs 1.4%, $p = 0.02$)したことを報告している^[3]。Ohkuraらは、胃
5 癌に対して幽門側胃切除を受けた80歳以上の患者を対象として術後第2病日から4-6週
6 間までエレンタールを投与し、全合併症が有意に低下(38.1% vs 9.1%, $p = 0.024$)したこ
7 とを報告している^[5]。Wadaらはフレイルな胃癌患者を対象として、術前に栄養指導と運
8 動療法を行い、全合併症が有意に低下(18.6% vs 6.7%, $p = 0.008$)したことを報告している
9 ^[6]。Huangらはサルコペニアを伴う胃癌患者を対象とし、術前短期間(3-7日間)の静脈
10 栄養の効果に関して検討し、全合併症発生率には有意差を認めなかったが、腹腔内感染性
11 合併症の有意な減少(5.4% vs 1.2%, $p = 0.032$)を認めた^[7]。

12 以上より、本CQに対しては明確な対象に対する臨床試験は極めて乏しく、メタ解析は
13 存在しない。術後合併症に関しては減少する可能性が示唆されるものの、対象患者と介入
14 方法のばらつきが大きく、特定の治療法を推奨することはできない。したがって、今回の
15 システマティックレビューの結果から本CQへの結論を導くことは困難であり、「高齢
16 者・サルコペニア患者に対する周術期の栄養/運動療法については明確な推奨ができない」
17 とした。

18 推奨決定投票を実施し、19票中18票(94.7%)が推奨なし(推奨を提示できない)、1票
19 (5.3%)が行うことを弱く推奨するに投票し、70%以上の合意を得て推奨の方向・強さを、
20 推奨なし(推奨を提示できない)に決定した。

21

22 引用文献

- 23 [1] Rinninella E, Cintoni M, Raoul P, et al.: Muscle mass, assessed at diagnosis by L3-CT
24 scan as a prognostic marker of clinical outcomes in patients with gastric cancer: A
25 systematic review and meta-analysis. Clin Nutr 2020; 39: 2045-2054. (G7F02495H)
- 26 [2] Yamamoto Kazuyoshi, Nagatsuma Yukiko, Fukuda Yasunari, et al.: Effectiveness of a
27 preoperative exercise and nutritional support program for elderly sarcopenic patients
28 with gastric cancer. Gastric cancer : official journal of the International Gastric Cancer
29 Association and the Japanese Gastric Cancer Association 2017; 20: 913-918.
30 (G7F01411)
- 31 [3] Chen Jiansheng, Zou Liling, Sun Wenxing, et al.: The effects of nutritional support
32 team intervention on postoperative immune function, nutritional statuses,
33 inflammatory responses, clinical outcomes of elderly patients with gastric cancer. BMC
34 Surg 2022; 22: 353. (G7F01367)

- 1 [4] Barberan-Garcia A, Ubré M, Roca J, et al.: Personalised Prehabilitation in High-risk
2 Patients Undergoing Elective Major Abdominal Surgery: A Randomized Blinded
3 Controlled Trial. *Ann Surg* 2018; 267: 50-56. (G7F02408H)
- 4 [5] Ohkura Y, Haruta S, Tanaka T, et al.: Effectiveness of postoperative elemental diet
5 (Elental(R)) in elderly patients after gastrectomy. *World J Surg Oncol* 2016; 14: 268.
6 (G7F02409H)
- 7 [6] Wada Y, Nishi M, Yoshikawa K, et al.: Preoperative nutrition and exercise intervention
8 in frailty patients with gastric cancer undergoing gastrectomy. *Int J Clin Oncol* 2022;
9 27: 1421-1427. (G7F02415H)
- 10 [7] Huang Ze-Xin, Zhang Hui-Hui, Zhang Wei-Teng, et al.: Effect of Short-Term
11 Preoperative Parenteral Nutrition Support for Gastric Cancer Patients with Sarcopenia:
12 a Propensity Score Matching Analysis. *J Gastrointest Surg* 2022; 26: 1362-1372.
13 (G7F01470)
- 14
15

重要臨床課題 11 全身化学療法の適応

CQ11-1

高度腹膜転移による経口摂取不能または大量腹水を伴う症例に対して化学療法は推奨されるか？

推奨文

高度腹膜転移による経口摂取不能または大量腹水を伴う症例では、全身状態を慎重に評価したうえで化学療法を行うことを弱く推奨する（合意率 100% (7/7), エビデンスレベル C）。

解説

高度腹膜転移による経口摂取不能または大量腹水を伴う症例に対する化学療法は、治療の原則に沿って、全身状態の評価に基づく慎重な適応の検討を要する。このような症例の多くは全身状態不良であり、限られた症例が化学療法の適応となる。また経口内服および利尿目的の補液が困難となるため標準的な一次化学療法を施行できない場合が多く、強度を下げた治療レジメンが検討されてきた。

画像上で確認できる明らかな腹膜転移を有する症例を対象とした第 III 相試験（JCOG0106 試験）^[1]では、5-FU 持続静注療法（5-FUci; n=119）とメトトレキサート＋5-FU の時間差療法（n=118）が比較された。全生存期間に有意な差はなく（9.4 カ月 vs. 10.6 カ月，ハザード比[HR]: 0.94, p=0.31），5-FUci の毒性が低いことが示された。経口摂取困難な症例では、5-FUci により 41% で経口摂取の改善が見られた。これらの結果より、毒性の少ない 5-FUci は選択肢の一つと考えられた。ただし、この臨床試験では大量腹水症例は除外されていた。

CheckMate 649 試験の結果から HER2 陰性進行胃癌に対して化学療法＋ニボルマブ（NIVO）療法が標準治療となっている。本試験の除外基準として「適切な介入を行ってもコントロールできない腹水を有する患者」の記載があり大量腹水例は一部除外されていたことに留意が必要であるが、腹膜転移を有するサブグループ解析の結果より PD-L1 CPS ≥ 5 の症例（n=198）における全生存期間の HR は 0.71（8.0 カ月 vs 10.9 カ月，95% 信頼区間上限<1），全集団（n=377）における全生存期間の HR は 0.96（9.3 カ月 vs 10.0 カ月，95% 信頼区間上限>1）と PD-L1 CPS のステータスに応じて化学療法に対する NIVO の全生存期間における上乗せ効果に差が生じる結果であった。

ゾルベツキシマブの第 III 相試験には腹水貯留例も参加可能であった。CLDN18.2 陽性例は diffuse 型や sig に多い傾向があり、登録例の約 3 割が腹膜播種を有していたが、腹膜播種例に限定したサブグループ解析は報告されていない。腹水貯留例においても FOLFOX

1 + zolbetuximab も選択肢になると考えられるが、特有の消化器毒性に留意して投与を行う
2 必要がある。

3 画像上で確認できる明らかな腹膜転移を有する症例に対する二次治療における Best
4 available 5-FU (n=51) とパクリタキセル (PTX) 毎週投与方法 (n=49) とを比較したラン
5 ダム化第 II 相試験 (JCOG0407 試験) [2]では、PTX 毎週投与方法の無増悪生存期間は長か
6 ったものの、全生存期間には差はなかった。毒性は PTX 毎週投与方法の方が軽度であり、
7 以上より本法も選択肢の一つと考えられた。この臨床試験でも大量腹水症例は除外されて
8 いる。

9 フッ化ピリミジン製剤を含む化学療法に不応の症例に対して、アルブミン懸濁型 PTX3
10 週法 (nab-PTX)、同毎週法 (w-nab-PTX)、PTX 毎週法 (w-sb-PTX) を比較した第 III 相
11 試験 (ABSOLUTE 試験; n=742) において、腹膜転移と大量腹水の有無による生存期間が
12 解析された[3]。画像上、腹膜転移はなく大量腹水を認める 38 例の全生存期間は w-nab-PTX
13 7.4 カ月 (n=19)、w-sb-PTX 6.1 カ月 (n=19) (HR 0.66) であり、腹膜転移があり大量腹
14 水も認める 35 例の全生存期間は w-nab-PTX 7.6 カ月 (n=15)、w-sb-PTX 4.9 カ月 (n=20)
15 (HR: 0.47) であった。二次治療においても腹膜転移、大量腹水の有無が治療選択因子とな
16 る可能性がある。

17 現在の切除不能進行再発胃癌の二次治療の標準治療はラムシルマブ (RAM) +PTX であ
18 る。RAINBOW 試験におけるサブグループ解析の結果では、RAM+PTX は腹水貯留の有無
19 にかかわらず生存期間の延長に寄与しており、重篤な有害事象の頻度に差はなく、(大量)
20 腹水貯留例に対し有効であると考えられる。また、本邦単施設の後ろ向き研究よりフッ化ピ
21 リミジン製剤を含む化学療法に不応の胃癌症例 (n=128) に対して RAM+sb-PTX と
22 RAM+nab-PTX の有効性と安全性が報告された[4]。本報告内では腹膜転移胃癌症例 (n=93)
23 の解析も行われており、無増悪生存期間は RAM+sb-PTX 3.5 カ月 (n=62) vs RAM+nab-
24 PTX 5.8 カ月 (n=31) と RAM+nab-PTX で良好な結果であり腹膜転移胃癌症例における
25 nab-PTX+RAM の有用性が示唆された (HR: 0.94, p=0.31)。

26 上記の試験では経口摂取不能あるいは大量腹水例は一部に含まれるか除外されていた
27 が、2020 年に高度腹膜転移による経口摂取不能または大量腹水を有する症例 (PS 0-2) を
28 対象とした、初回化学療法の第 II/III 相試験 (JCOG1108/WJGO7312G 試験) [5]が行われ
29 た。全生存期間を主要評価項目として、5-FU/l-LV (FL) 療法 (n=51) と FL+PTX 療法
30 (FLTAX; n=50) を比較した。その結果、生存期間に有意差はなく (7.3 カ月 vs. 6.1 カ
31 月, HR: 0.79, p=0.14)、無増悪生存期間では FLTAX 療法が良好であった (5.4 カ月 vs.
32 1.9 カ月, HR: 0.64, p=0.029)。また、同対象における QOL と深く関与すると予想され
33 る経口摂取改善割合と腹水奏効割合はそれぞれ FLTAX 療法群で 37.0%、36.2%であっ
34 た。本試験はこれまで臨床試験の対象とされ難かった高度腹水 (CT 所見で骨盤腔から上
35 腹部まで連続して存在する腹水を有する) を伴う、且つまたは経口摂取不能 (原病による
36 食物摂取不良に対し、栄養または水分補給目的の輸液が必要と判断され、実際に輸液が行

1 われている)の高度腹膜転移胃癌症例が対象となっており、FLTAX療法は無増悪生存期
2 間の延長と有害事象の認容性が認められた。また、本試験の探索的研究として、FL→PTX
3 逐次投与群、FL→best supportive care (BSC)群、FLTAX群が比較された結果、FL→
4 PTX逐次投与群はFL→BSC群よりも全生存期間が良好で(7.8カ月 vs. 2.0カ月、
5 $p<0.01$)、FLTAX群と同程度(7.8カ月 vs. 8.0カ月、 $p=0.49$)であることから、FLと
6 PTXの逐次投与、併用療法はいずれも生存期間の延長に寄与することが報告された^[6]。た
7 だし、治療開始時点で逐次投与が可能な症例を選択することは困難であることから、可能
8 であればFLTAX療法が望まれることが示唆された。しかし一方で、本試験では高度腹水
9 を有し経口摂取不能であるPS2症例は毒性のため試験早期に登録から除外されており、化
10 学療法を行うことが適切ではないと示唆されている。実臨床においても支持療法によるPS
11 改善を図るなど、慎重な対応と化学療法の適応の可否の判断が必要であり、全身状態不良
12 例に対しては、併用療法など強度の強い化学療法の実施は控えることが望ましい。

13 前出のJCOG1108/WJGO7312G試験と同じ対象に対してmFOLFOX6療法の有効性と
14 安全性を探索したWJOG10517G試験の結果がESMO GI 2022で報告されている。全生存
15 期間7.4カ月、無増悪生存期間3.8カ月、経口摂取改善割合46%、腹水奏効割合36%であ
16 り安全性に関しても認容可能として同対象における選択肢となり得ると考えられ、今後
17 JCOG1108/WJGO7312G試験とWJOG10517G試験の統合解析が予定されている。

18 韓国からは、癌性腹水を有する症例に対するFOLFOX4療法の単群第II相試験が報告
19 された^[7]。一次治療症例($n=21$)と二次治療症例($n=27$)が含まれ、また経口摂取の可
20 否や大量腹水についての評価はないが、全生存期間中央値8.4カ月、無増悪期間中央値
21 3.5カ月と良好であり、腹水減少が35.4%に認められた。G3以上の好中球減少18.8%、
22 発熱性好中球減少症2.6%を認めた。以上より、本レジメンも全身状態を考慮したうえで
23 の選択肢の一つになると考えられる。

24 化学療法歴なしもしくは2カ月未満の化学療法を受けた腹膜播種を有し、かつ腹膜転移
25 または卵巣転移以外の遠隔転移のない切除不能進行・再発胃癌に対するS-1+PTX全身投
26 与とPTX腹腔内投与($n=114$)の、標準全身化学療法(SP療法; $n=50$)を比較する第
27 III相試験(Phoenix-GC試験)が報告された^[8]。全生存期間(17.7カ月 vs. 15.2カ月、
28 HR: 0.72, $p=0.08$)では有意な差は示されなかった。サブグループ解析では、骨盤腔を越
29 える中等度腹水の群($n=45$)では、HR: 0.38 [95%信頼区間: 0.16-0.90, $p=0.03$]と、試
30 験治療の臨床的有用性が示唆された。本研究ではS-1内服が可能な経口摂取可能例を対象
31 とし、また症状緩和のための排液が必要な大量腹水症例は除外されている点に注意が必要
32 である。2024年7月現在PTX腹腔内投与は保険承認されておらず、本研究対象となった
33 腹膜播種症例に対する治療としては推奨されないが、①腹腔内投与群の3年生存率は
34 21.9% (標準治療群6.0%)と長期生存例の存在が高い割合で認められたこと、②患者背景
35 因子として腹腔内投与群で腹水量が多い症例の割合が高く、腹水量で調整した感度分析に
36 おいて全生存期間のHRは0.59 [95%信頼区間: 0.39-0.87, $p=0.008$]と有意に腹腔内投与

1 群で良好であったこと、の2点からは、PTX腹腔内投与の臨床的有用性が示唆され、今後
2 の臨床研究によるさらなる検討が必要であると考ええる。

3 上記のように、高度腹膜転移による経口摂取不能または大量腹水を伴う症例に対する比
4 較試験で有意に生存を延長する治療法は示されなかった。一方で、予後不良が見込まれる
5 対象症例に対して各研究での全生存期間、無増悪生存期間は一貫して延長する傾向を示し
6 ている。対象症例は化学療法自体の適応判断が困難であるため、ランダム化比較試験の適
7 格基準や治療レジメンも個々に異なっており、複数の前向き試験が実施されているが、こ
8 れらの違いを考慮すると、アウトカム全般に対する全体的なエビデンスは弱いと考えられ
9 る。また、高度腹膜転移による経口摂取不能または大量腹水を伴う症例の多くはすでに病
10 勢が進行し、QOLの低下がみられる。化学療法を実施しないことで予後不良であること
11 と、何らかの化学療法の実施はより毒性の強いランダム化比較試験をもたらし、さらに
12 QOLが低下する可能性がある。そのため治療の方針決定にあたっては、症例の全身状態
13 を評価したうえで、各試験の対象患者の特徴と治療効果・安全性を踏まえ化学療法レジメ
14 ンを慎重に選択して実施することを強く推奨する。

15 以上の報告からは、初回治療の選択肢となるレジメンは5-FU/l-LV療法、FOLFOX療
16 法、FOLFOX+ニボルマブ療法、5-FU持続静注療法、FLTAX療法、二次治療ではw-nab-
17 PTX療法、w-sb-PTX療法、RAM+nab-PTX療法、RAM+sb-PTX療法などが考えられ
18 る。

19 推奨決定投票に際しては、事前協議にてゾルベツキシマブについて意見が提示された。これ
20 らの協議を踏まえて投票を実施し、7票中7票(100%)の合意を得て推奨の方向・強さを決定し
21 た。

22 23 24 引用文献

- 25 [1] Shirao K, Boku N, Yamada Y, et al.: Randomized Phase III study of 5-fluorouracil
26 continuous infusion vs. sequential methotrexate and 5-fluorouracil therapy in far
27 advanced gastric cancer with peritoneal metastasis (JCOG0106). Jpn J Clin Oncol
28 2013; 43: 972-980. (G1C00759)
- 29 [2] Nishina Tomohiro, Boku Narikazu, Shimada Yasuhiro, et al.: Randomized phase II
30 study of second-line chemotherapy with the best available 5-fluorouracil regimen
31 versus weekly administration of paclitaxel in far advanced gastric cancer with severe
32 peritoneal metastases refractory to 5-fluorouracil-containing regimens (JCOG0407).
33 Gastric Cancer 2016; 19: 902-910. (G1F01603)
- 34 [3] Takashima, A., Shitara, K., Fujitani, K. et al. Peritoneal metastasis as a predictive factor
35 for nab-paclitaxel in patients with pretreated advanced gastric cancer: an exploratory
36 analysis of the phase III ABSOLUTE trial. Gastric Cancer 2019; 22: 155-63.

- 1 (G1C00676)
- 2 [4] Ishikawa M, Iwasa S, Nagashima K, et al.: Retrospective comparison of nab-paclitaxel
3 plus ramucirumab and paclitaxel plus ramucirumab as second-line treatment for
4 advanced gastric cancer focusing on peritoneal metastasis. *Invest New Drugs* 2020; 38:
5 533-40. (G7F01606)
- 6 [5] Nakajima TE, Yamaguchi K, Boku N, et al.: Randomized phase II/III study of 5-
7 fluorouracil/l-leucovorin versus 5-fluorouracil/l-leucovorin plus paclitaxel administered
8 to patients with severe peritoneal metastases of gastric cancer
9 (JCOG1108/WJOG7312G). *Gastric Cancer* 2020; 23: 677-88. (G1F10061H)
- 10 [6] Arai H, Inoue E, Yamaguchi K, et al.: Clinical implications of using both
11 fluoropyrimidine and paclitaxel in patients with severe peritoneal metastasis of gastric
12 cancer: a post hoc study of JCOG1108/WJOG7312G. *Cancer medicine* 2021; 10: 7673-
13 82. (G7C00231)
- 14 [7] Oh SY, Kwon HC, Lee S, et al.: A Phase II study of oxaliplatin with low-dose leucovorin
15 and bolus and continuous infusion 5-fluorouracil (modified FOLFOX-4) for gastric
16 cancer patients with malignant ascites. *Jpn J Clin Oncol* 2007; 37: 930-5.
17 (G1F10058H)
- 18 [8] Ishigami H, Fujiwara Y, Fukushima R, et al.: Phase III Trial Comparing Intraperitoneal
19 and Intravenous Paclitaxel Plus S-1 Versus Cisplatin Plus S-1 in Patients With Gastric
20 Cancer With Peritoneal Metastasis: PHOENIX-GC Trial. *J Clin Oncol* 2018; 36: 1922-
21 9. (G1C00773)
- 22
- 23

1 CQ11-2

2 切除不能進行・再発胃癌に対してゲノム検査に基づいた個別化医療は推奨されるか？

3

4 推奨文

5 切除不能進行・再発胃癌に対して、後方ラインで適切ながん遺伝子パネル検査を行うこ
6 と、そして、得られた遺伝子異常に基づいた治療を行うことを弱く推奨する（合意率
7 100% (7/7), エビデンスレベル C）。

8

9 解説

10 「ゲノム検査に基づいた個別化医療」を、次世代シーケンサーによる一度に多数のが
11 ん関連遺伝子を調べることを可能にした「がん遺伝子パネル検査」を行って遺伝子異常を
12 検出すること、さらに、遺伝子異常が検出された患者の一部においてアクションナブルな遺
13 伝子異常に基づいた治療を行うこと、と定義する。ここでは、胃癌においてバイオマーカ
14 ーとして治療応用可能な HER2, MSI-High, *NTRK* 融合遺伝子などの単一の遺伝子異常
15 は取り扱わない。

16 現時点で、バイオマーカーに基づいた標的治療薬と従来の標準的化学療法を無作為化比
17 較した試験は1件のみで、単アームの前向き臨床試験の報告も極めて少ない。

18 HER2 陰性胃癌の二次治療において標準治療をコントロール群として遺伝子異常（バイ
19 オマーカー）に基づいた標的治療薬+PTX の併用療法を比較するランダム化第 II 相試験
20 が韓国で実施された。本試験は標準治療群をバイオマーカー別に分けたマルチアームで共
21 有するアンブレラ型デザインで行われた。HER2, EGFR, PTEN, MMR, EBV status,
22 PD-L1 などの遺伝子異常を有する症例が4つのコホートに割り当てられた。722 例にバイ
23 オマーカーの中央判定が実施され318 例が解析対象となった。標準治療を実施した166 例
24 とバイオマーカー治療を実施した152 例では、全生存期間 8.7 vs 8.6 カ月 ($p=0.61$), 無増
25 悪生存期間 4.0 vs 3.7 カ月 ($p=0.76$) とバイオマーカーに基づいた治療の生存延長を示さ
26 なかった。しかし、EGFR 3+ の症例では、無増悪生存期間 4.0. vs 2.2 カ月 ($p=0.086$) とバ
27 イオマーカーに基づいた治療の良好な結果が示唆された^[1]。なお、本試験において本邦未
28 承認薬が含まれていることに留意する必要がある。

29 韓国で、1 レジメンの治療歴を有する切除不能胃癌に対して、それぞれの遺伝子異常に
30 基づいた薬物療法を行うアンブレラ型臨床試験が行われた。ゲノムプロファイリングは、
31 ターゲットシーケンス, NanoString Technologies, Inc., 免疫染色, ctDNA の手法で検
32 査が行われ、標的として RAS, TP53, PIK3Ca, MET, TSC2, RICTOR, MEK,
33 MMR, EBV status, PD-L1, c-MET の変異, 増幅, 発現などのアクションナブルな遺伝子
34 異常を有する症例が治療対象となった。772 例が登録され、バイオマーカー検査陽性の
35 105 例が arm1-10 のプラットフォーム治療へ割り当てられた。バイオマーカーが同定され
36 なかった266 例はタキサンベース, イリノテカンベースの標準治療を施行された。バイオ

1 マーカー陽性でプラットフォーム治療を受けた 105 例の群と、バイオマーカー陰性で標準
2 治療を受けた 266 例の群の比較では、全生存期間 9.5 vs 6.9 カ月 ($p<0.001$), 無増悪生存
3 期間 5.7 vs 3.8 カ月 ($p<0.0001$)とプラットフォーム治療を受けた群で有意に延長してい
4 た。以上から、直接比較ではないが、ゲノムプロファイリングで特定のバイオマーカーを
5 検索しプラットフォーム治療を施行することで予後が延長する可能性が示唆された^[2]。

6 シカゴ大学では一次治療開始前に次世代シーケンサーによるゲノムプロファイリング
7 を行い、ERBB2, MET, FGFR2, MSI-High, EBV, PD-L1, EGFR の増幅などの遺伝子
8 異常に基づいて、6 つの標的治療薬を化学療法と併用して一次治療から三次治療として実
9 施することを評価した臨床試験が行われた。80 例が登録され、指定されたバイオマーカー
10 に基づいて治療が行われた 68 例において、1 年生存割合 66%, 全生存期間 15.7 カ月と良
11 好な治療成績が示された。単施設の非無作為化試験ではあるがゲノムプロファイリングに
12 基づいた標的治療を行うことで、予後を延長する可能性が示唆された^[3]。

13 中国からは、分子標的治療薬の化学療法薬への上乗せ効果、あるいは分子標的治療薬単
14 剤とプラセボを比較しその効果を評価する、高齢者限定のメタアナリシスの解析結果が報
15 告されている。2000 年～2015 年までに論文発表された 8 つの第 III 相試験と 2 つの第 II
16 相試験、全 1,759 例が対象である。全生存期間のハザード比は 0.88 (95 %CI: 0.79-0.99)
17 で、分子標的薬群が延長していたが、無増悪生存期間はハザード比 0.83 (95 %CI: 0.66-
18 1.06)で、有意差を認めなかった^[4]。本解析は高齢者に限定されている点、また当該の患者
19 集団がゲノムプロファイリングを受けたわけではない点で、本臨床的疑問の推奨を考慮す
20 る上で問題が多く留意が必要である。

21 各種固形癌の希少遺伝子異常で保険承認・償還されている、MSI-High, *NTRK* 融合遺
22 伝子陽性, *BRAFV600* 遺伝子変異陽性が「がん遺伝子パネル検査」で同定された場合、
23 胃癌においても、MSI-High であれば、一次治療に免疫チェックポイント阻害薬が使用さ
24 れていない場合においてペムブロリズマブ^[5]を、*NTRK* 融合遺伝子陽性であればエヌトレ
25 クチニブやラロクトレチニブの治療^[6,7]を、*BRAFV600* 遺伝子変異陽性であればダブラフ
26 ェニブとトラメチニブの併用療法^[8]を考慮すべきである。ただし、胃癌における *BRAF*
27 *V600* 遺伝子変異陽性や *NTRK* 融合遺伝子陽性の頻度は不明で、*NTRK* 融合遺伝子陽性は
28 我が国から世界で最初の 1 例が報告されている^[9]。

29 いまだ、進行胃癌治療において標準的に遺伝子パネル検査等を推奨するだけの十分なエ
30 ビデンスはないものの、胃癌におけるゲノム医療の有用性を示唆する萌芽的な研究、前向
31 き試験の結果が報告されつつある。最近では、ctDNA 解析を行った複数の固形癌解析のう
32 ち、進行胃癌症例で特定の遺伝子異常に対する分子標的治療が有効であったとする報告も
33 ある^[10]。

34 また、保険適用され実費ではないものの「がん遺伝子パネル検査」費用は 56 万円かか
35 ること、その他の未承認の検査法は自費で 25 万円～90 万円前後の実費がかかる高額の見
36 査法であること、さらに、遺伝子異常が検出されたとしても、適応外薬の臨床試験や治験

1 あるいは患者申出療養などによる治療に繋がる可能性は低いこと（通常10%以下）、以上
2 を踏まえて意義やメリットを考慮する必要がある。さらに、検査の肉体的負担は皆無かご
3 く軽度であるが、遺伝性疾患同定の可能性があることで精神的負担も起こり、そのため院
4 内には遺伝カウンセリングをはじめとしたサポート体制の整備も必須である。上記の理由
5 により必ずしも負担が軽微とは言えない部分がある点に留意が必要である。

6 推奨決定投票に際しては、事前協議にて頻度が低いので、色々な観点から一般に推奨す
7 ることに抵抗する意見が提示された。これらの協議を踏まえて投票を実施し、7票中7票
8 (100%)の合意を得て推奨の方向・強さを決定した。

11 引用文献

- 12 [1] Lee CK, Kim HS, Jung M, et al.: Open-Label, Multicenter, Randomized, Biomarker-
13 Integrated Umbrella Trial for Second-Line Treatment of Advanced Gastric Cancer: k-
14 Umbrella Gastric Cancer Study. *Journal of clinical oncology* 2024; 42: 348-357.
15 (G7C00662)
- 16 [2] Lee J, Kim ST, Kim K, et al.: Tumor Genomic Profiling Guides Patients with
17 Metastatic Gastric Cancer to Targeted Treatment: The VIKTORY Umbrella Trial.
18 *Cancer Discov* 2019; 9: 1388-1405. (G1F10062H)
- 19 [3] Catenacci DVT, Moya S, Lomnicki S, et al.: Personalized Antibodies for
20 Gastroesophageal Adenocarcinoma (PANGEA): a Phase II Study Evaluating an
21 Individualized Treatment Strategy for Metastatic Disease. *Cancer discovery* 2021; 11:
22 308-325. (G7C00222)
- 23 [4] Wang C-W, Fang X-H: The role of targeted agents in the treatment of advanced gastric
24 cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*
25 2016; 20: 1725-1732. (G1F01576)
- 26 [5] Marabelle A, Le DT, Ascierto PA, et al.: Efficacy of Pembrolizumab in Patients With
27 Noncolorectal High Microsatellite Instability/Mismatch Repair-Deficient Cancer:
28 Results From the Phase II KEYNOTE-158 Study. *J Clin Oncol* 2020; 38: 1-10.
29 (G1F10104H)
- 30 [6] Doebele RC, Drilon A, Paz-Ares L, et al.: Entrectinib in patients with advanced or
31 metastatic NTRK fusion-positive solid tumours: integrated analysis of three phase 1-2
32 trials. *Lancet Oncol* 2020; 21: 271-282. (G1F10109H)
- 33 [7] Drilon A, Laetsch TW, Kummar S, et al.: Efficacy of Larotrectinib in TRK Fusion-
34 Positive Cancers in Adults and Children. *N Engl J Med* 2018; 378: 731-739.
35 (G1F10110H)

- 1 [8] Subbiah V, Kreitman RJ, Wainberg ZA et al. Dabrafenib plus trametinib in
2 BRAFV600E-mutated rare cancers: the phase 2 ROAR trial. Nat Med 2023; 29: 1103-
3 1112.
- 4 [9] Shinozaki-Ushiku A, Ishikawa S, Komura D, et al.: The first case of gastric carcinoma
5 with NTRK rearrangement: identification of a novel ATP1B-NTRK1 fusion. Gastric
6 Cancer 2020; 23: 944-947. (G1F10102H)
- 7 [10] Kim ST, Banks KC, Lee SH, et al.: Prospective Feasibility Study for Using Cell-Free
8 Circulating Tumor DNA-Guided Therapy in Refractory Metastatic Solid Cancers: An
9 Interim Analysis. JCO Precis Oncol 2017; 1: PO.16.00059. (G7F02412H)
- 10
11

胃癌治療ガイドライン改訂第7版(案)

1 重要臨床課題 12 切除不能・進行再発胃癌に対する一次化学療法

2 CQ12

3 HER2 陰性の切除不能進行・再発胃癌の一次治療において免疫チェックポイント阻害剤は
4 推奨されるか？

6 推奨文

7 HER2 陰性の切除不能な進行・再発胃癌/胃食道接合部癌において、一次治療として、化学
8 療法*+免疫チェックポイント阻害剤（ニボルマブまたはペムブロリズマブ）併用療法を行
9 うことを強く推奨する。バイオマーカー（PD-L1 (CPS)、MSI・MMR・CLDN18）や患者
10 の全身状態を考慮する。*アルゴリズム参照。（合意率 100% (7/7), エビデンスレベル A）

12 解説

13 本 CQ に対する推奨の作成を行ううえで切除不能な進行・再発胃癌/胃食道接合部癌（以
14 後胃癌）を対象として免疫チェックポイント阻害薬を含む化学療法を一次治療で行った症
15 例において生存期間の延長・有害事象・QOL の改善・コストの増加をアウトカムとして設
16 定した。

17 重要臨床課題として切除不能進行・再発胃癌に対する一次化学療法¹⁾を設定し、
18 MEDLINE で"Gastric cancer". "Stomach neoplasms". "1st line". "Initial", "nivolumab". "
19 pembrolizumab". "ipilimumab". "Tremelimumab". Atezolizumab" or "Durvalumab".
20 Avelumab". "Tislelizumab". "Dostarlimab". "checkpoint inhibitor". "Anti-PD-1
21 antibody". "Anti-PD-L1 antibody". "Anti-CTLA4 antibody". "Chemotherapy" or
22 "Fluoropyrimidine" or "S-1", "capecitabine". CDDP". L-OHP" "Cost". "ICER". "QALY". "
23 QOL". "Quality of life"のキーワードで検索した。Cochrane Library も同様のキーワードで
24 検索した。上記のキーワードにて1,041 編 (Cochrane Library911 編. MEDLINE130 編)
25 が抽出された。これにハンドサーチ 5 編を加えた 1,046 編より、一次スクリーニングで 29
26 編. 二次スクリーニングで 22 編の論文が抽出された。そのうち 18 編の論文で定性的シス
27 テマティックレビューを行った。

29 HER2 陰性の治癒切除不能な進行・再発胃癌に対して、一次治療における免疫チェックポ
30 イント阻害剤と化学療法の有効性を示す再視性・安全性のある結果が、複数のランダム化試
31 験およびメタアナリシスにおいて得られておりエビデンスは強いと判断した。

32 HER2 陰性の胃癌の一次治療として免疫チェックポイント阻害剤、特に抗 PD-1 を評価し
33 た第 III 相試験のうち、2024 年 8 月までに本邦で使用可能な薬剤であるニボルマブ、ペ
34 ンブロリズマブが検証された試験として、KEYNOTE-062 試験¹⁾、CheckMate 649 試験²⁾、
35 ATTRACTION-4 試験³⁾、KEYNOTE-859 試⁴⁾の 4 つが報告されている。それ以外には、

1 sintilimab の有効性を検証した ORIENT-16 試⁵⁾、Tislelizumab の有効性を検証した
 2 RATIONALE-305 試⁶⁾の報告がある。

3
 4 KEYNOTE-062 試験は、日本を含む全世界で実施された第 III 試験であり¹⁾、HER2 陰性、
 5 PD-L1 陽性(Combined positive score CPS \geq 1)である未治療胃癌患者 763 例が化学療法群+
 6 ペンブロリズマブ群、化学療法 (カペシタビン+シスプラチン併用[XP] もしくは 5-FU+
 7 シスプラチン[FP]療法) + プラセボ群、ペムブロリズマブ単剤群の 3 群に割り付けられた。
 8 PD-L1 発現は 22C3 抗体を用いた免疫組織染色にて評価され、CPS は、PD-L1 を発現した
 9 細胞数 (腫瘍細胞、マクロファージおよびリンパ球) を総腫瘍細胞数で除し、100 を乗じた
 10 数値と定義された。主要評価項目は、CPS \geq 1 と CPS \geq 10 の患者集団における全生存期間
 11 (OS) と、CPS \geq 1 集団における無増悪生存期間 (PFS) であり、標準治療に対する併用群
 12 の優越性および単剤群の優越性と非劣勢が検証された。最終解析において、併用群の標準治
 13 療群に対する OS の優越性は確認されなかった (OS 中央値併用群 12.5 ヶ月 vs. 標準治療
 14 群 11.1 ヶ月、ハザード比 [HR] : 0.85, p=0.046 : 有意水準 0.0125 かつ中間解析で α エラー
 15 を消費)。また PFS における優越性および CPS \geq 10 集団における OS の優越性も示されな
 16 かった。一方、単剤群と標準治療の OS 中央値は 10.6 ヶ月と 11.1 ヶ月であり、割り当てら
 17 れた α エラー 0.004 に基づいて算出された HR の 99.2% 信頼区間 (CI) の上限が事前に規定
 18 された非劣勢マージン 1.20 を下回り、非劣勢が示された (HR: 0.91, 99.2% CI: 0.69-1.18)。
 19 高頻度マイクロサテライト不安定性 (MSI-High) を有する集団は約 5% 存在しており、サ
 20 ブグループの探索的な解析において、単剤群の生存期間中央値は未到達、化学療法群は 8.5
 21 ヶ月であった (HR : 0.29, 95% CI : 0.11-0.81)。また、化学療法+ペンブロリズマブ集団で
 22 も有意な OS の延長が示唆されている (HR 0.34, 95% CI 0.18-0.66)⁷⁾。有害事象発現頻度
 23 は全 Grade おいて、単剤群が 54%、併用群が 94%、標準治療群が 92% であった。Grade 3
 24 以上の有害事象発現頻度はそれぞれ 17%、73%、69% であった。副次的および探索的エン
 25 ドポイントで設定された健康関連 QOL の解析では、ペンブロリズマブ併用群で化学療法群と
 26 比較し QOL は維持されていた⁸⁾。以上、本試験の結果、ペムブロリズマブ単剤療法の化学
 27 療法に対する OS における非劣勢が示されたが、本邦においてペムブロリズマブの一次治療
 28 としての承認には至っていない。

29
 30 KEYNOTE-062 試験¹⁾ CPS 別 全生存期間

31 CPS \geq 1

| 治療群 | 症例数 | 生存期間中央値 | ハザード比 | P 値 |
|------------|-----|---------|---|------|
| プラセボ+化学療法 | 250 | 11.1 ヶ月 | HR 0.91 (99.2%CI, 0.69- 1.18) 非劣勢マ ージン 1.2 | 記載なし |
| ペムブロリズマブ単剤 | 256 | 10.6 ヶ月 | | |

1

| 治療群 | 症例数 | 生存期間中央値 | ハザード比 | P 値 |
|---------------|-----|---------|------------------------|----------------|
| プラセボ+化学療法 | 250 | 11.1 ヶ月 | HR | 0.046 |
| ペムブロリズマブ+化学療法 | 257 | 12.5 ヶ月 | 0.85(95%CI, 0.70-1.03) | 有意水準 0.0125 |

2

3

CPS \geq 10

| 治療群 | 症例数 | 生存期間中央値 | ハザード比 | P 値 |
|------------|-----|---------|-------------------|------|
| プラセボ+化学療法 | 90 | 10.8 ヶ月 | HR 0.69 (9 | 検定なし |
| ペムブロリズマブ単剤 | 99 | 17.4 ヶ月 | 5 % CI 0.49-0.97) | |

4

| 治療群 | 症例数 | 生存期間中央値 | ハザード比 | P 値 |
|---------------|-----|---------|-------------------|---------|
| プラセボ+化学療法 | 90 | 10.8 ヶ月 | HR 0.85 (9 | P=0.158 |
| ペムブロリズマブ+化学療法 | 99 | 12.3 ヶ月 | 5 % CI 0.62-1.17) | |

5

6

7 CheckMate 649 試験は、日本を含む全世界で実施された第 III 相試験である²⁾。HER2 陽
8 性を除く治癒切除不能な胃癌に対する一次治療において、化学療法（カペシタビン+オキサ
9 リプラチン併用[CapeOX]療法もしくは 5-FU+レボホリナートカルシウム+オキサリプラ
10 チン併用[FOLFOX]療法）をコントロールとして、イピリムマブ+ニボルマブもしくは化学
11 療法+ニボルマブ併用の優越性が検討された。試験途中においてイピリムマブ+ニボルマブ
12 群の登録が中止され、計 1581 例が化学療法もしくは化学療法+ニボルマブ併用群に割り付
13 けられた。主要評価項目は CPS が 5 以上のサブセットにおける PFS と OS であり、CPS
14 が 5 以上のサブセットにおける OS で統計的に有意な延長が示されれば、閉手順を用いて
15 α エラーを副次的な評価項目である CPS が 1 以上のサブセット、さらには全登録例にお
16 ける OS の比較についても順次解析を行う計画であった。本試験では、PD-L1 の発現は 28-
17 8 抗体を用いた免疫組織染色にて評価された。CPS が 5 以上は 955 例であり、全登録例
18 の約 60%であった。CPS が 5 以上のサブセットにおける PFS は化学療法+ニボルマブ群
19 で有意に延長し（中央値 7.7 カ月 vs. 6.1 カ月, HR 0.68, 98% CI 0.56–0.81, P<0.0001：有
20 意水準 0.02）、奏効割合は化学療法+ニボルマブ群で高かった（60% vs. 45%）。また、中間
21 解析において OS も有意に化学療法+ニボルマブ群で延長していた（中央値 14.4 カ月 vs.
22 11.1 カ月, HR 0.71, 98.4% CI 0.59–0.86, P<0.0001：有意水準 0.016）。さらに、副次評価項
23 目である CPS が 1 以上のサブセットもしくは全登録例のいずれにおいても有意な OS の延
24 長が示された（全登録例における OS 中央値 13.8 カ月 vs. 11.6 カ月, HR 0.80, 99.3% CI

1 0.68–0.94, P<0.0001 : 有意水準 0.007)。24 ヶ月の長期フォローアップ解析でも有意な OS
 2 の延長が示された⁹⁾。一方で、CPS による OS のサブセット解析では CPS< 1 (OS 中央
 3 値 13.1 カ月 vs. 12.5 カ月, HR 0.95, 95% CI 0.73–1.24)、CPS< 5 (OS 中央値 12.4 カ月
 4 vs. 12.3 カ月, HR 0.94, 95% CI 0.79–1.11) でありニボルマブの上乗せ効果について異なる
 5 傾向が示唆されている⁹⁾。MSI-High を有する集団が約 3%存在しており、サブセット解
 6 析にて化学療法+ニボルマブ集団で有意な OS の延長が示唆されている (HR 0.38, 95% CI
 7 0.17–0.84)⁹⁾。CPS が 5 以上のサブセットにおける Grade3 以上の治療関連有害事象の頻
 8 度は 59%と 44%であった。副次的エンドポイントとして設定された、症状や毒性のない期
 9 間 (Quality-adjusted time without symptoms or toxicity) に関する解析では、ニボルマブ併
 10 用が臨床的に重要な質調整生存期間の増加と関連していた¹⁰⁾。また、治療中の健康関連
 11 QOL の解析では、ニボルマブ併用群において、治療中の QOL を安定または向上させ、悪
 12 化リスクを低減していた¹¹⁾。

13

14 CheckMate 649 試験²⁾ CPS 別 全生存期間

15 全登録例

| 治療群 | 症例数 | 生存期間中央値 | ハザード比 | P 値 |
|------------|-----|---------|------------------------------------|-----------------------------|
| 化学療法 | 792 | 11.6 カ月 | HR 0.80, 99.3% CI 0.68–0.94, | P<0.0001 : 有意水準 0.007 |
| ニボルマブ+化学療法 | 789 | 13.8 カ月 | | |

16 CPS≥1

| 治療群 | 症例数 | 生存期間中央値 | ハザード比 | P 値 |
|------------|-----|---------|-----------------------------------|---------------------------|
| 化学療法 | 655 | 11.3 カ月 | HR 0.77 (99.3%CI 0.64-0.92) | P<0.0001 有意水準 0.007 |
| ニボルマブ+化学療法 | 641 | 14.0 カ月 | | |

17 CPS≥5

| 治療群 | 症例数 | 生存期間中央値 | ハザード比 | P 値 |
|------------|-----|---------|-------------------------------------|-----------------------------|
| 化学療法 | 482 | 11.1 カ月 | HR 0.71, (98.4% CI 0.59–0.86) | P<0.0001 : 有意水準 0.016 |
| ニボルマブ+化学療法 | 473 | 14.4 カ月 | | |

18 CPS≥10

| 治療群 | 症例数 | 生存期間中央値 | ハザード比 | P 値 |
|------------|-----|----------|------------------------|------|
| 化学療法 | 393 | 10.87 カ月 | 0.66 (95%CI : 0.55, | 検定なし |
| ニボルマブ+化学療法 | 375 | 15.01 カ月 | | |

| | | | | |
|--|--|--|-------|--|
| | | | 0.78) | |
|--|--|--|-------|--|

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20

ATTRACTION-4 試験は、アジア（日本・韓国・台湾）にて実施された第 II/III 相試験である³⁾。HER2 陰性の未治療胃癌患者に対する標準治療（S-1 +オキサリプラチンの併用 [SOX]療法もしくは CapeOX 療法）に対するニボルマブの上乗せによる PFS と OS における優越性が検討された（PFS と OS とともに主要評価項目）。第 III 相パートにおいて 724 例がランダム化され、主要評価項目の一つである中央判定による有意な PFS の延長が中間解析において示された（PFS 中央値; 化学療法+ニボルマブ群 10.45 カ月 vs. 化学療法+プラセボ群 8.34 カ月、HR 0.68, 98.51% CI 0.51-0.90, p=0.0007、有意水準 0.014）。最終解析においても有意な PFS の延長が確認されたものの、OS の有意な延長は示されなかった（OS 中央値 17.45 カ月 vs. 17.15 カ月、HR 0.90, 95%CI 0.75-1.08, p=0.257：有意水準 0.05）。サブセット解析では、韓国・台湾での HR は 0.77-0.78 であったが、日本での HR は 1.04（生存期間の中央値：ニボルマブ群 16.53 カ月、プラセボ群 19.12 カ月）であった。奏効割合は化学療法+ニボルマブ群が高かった（57.5% vs.47.8%）。Grade3 以上の治療関連有害事象の頻度は 57.9%と 49.2%であった。

OS の延長が認められなかった理由として、標準治療群における後治療でのニボルマブまたはペムブロリズマブの使用率が 27%であったことが挙げられる。これにより、標準治療群の OS が他の一時治療試験と比べて良好であったことが一因と考えられる。本試験においては CPS を用いた解析は行われていない。

ATTRACTION-4 試験³⁾ 全生存期間

| 治療群 | 症例数 | 生存期間中央値 | ハザード比 | P 値 |
|------------|-----|----------|-----------------|-----------|
| プラセボ+化学療法 | 362 | 17.15 カ月 | HR 0.90 | p=0.257 |
| ニボルマブ+化学療法 | 362 | 17.45 カ月 | 95%CI 0.75-1.08 | 有意水準 0.05 |

21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31

KEYNOTE-859 試験は、日本を含む全世界で実施された国際共同、二重盲検ランダム化比較第 III 相試験である⁴⁾。HER2 陰性の治癒切除不能な胃癌に対する一次治療において、化学療法（CapeOX 療法もしくは FP 療法）+プラセボ併用療法をコントロールとして、化学療法+ペムブロリズマブ併用療法の優越性が検討された。主要評価項目は、全登録例、CPS 1 以上、CPS 10 以上における OS であり、副次評価項目は、PFS、奏効率、奏効期間、安全性であった。本試験では、PD-L1 の発現は 22C3 抗体を用いた免疫組織染色にて評価され、CPS 1 以上、10 以上の集団は全登録例のそれぞれ 78%、35%であった。登録された 1579 例のうち、790 例が化学療法+ペムブロリズマブ、789 例が化学療法+プラセボによる治療を受けた。全登録例において、ペムブロリズマブ群がプラセボ群より有意な OS の延長が示された（中央値 12.9 カ月 vs 11.5 カ月, HR 0.78, 95% CI 0.70-0.87, P<0.001：有意水

1 準 0.006079)。また、CPS 1 以上または CPS 10 以上の集団においても有意な OS の延長が
 2 示された (CPS 1 以上の中央値 13.0 カ月 vs. 11.4 カ月, HR 0.74, 95% CI 0.65–0.84,
 3 P<0.0001。CPS 10 以上の中央値 15.7 カ月 vs. 11.8 カ月, HR 0.65, 95% CI 0.53–0.79,
 4 P<0.0001。)。一方で、CPS による OS のサブセット解析では CPS< 1 (OS 中央値 12.7
 5 カ月 vs. 12.2 カ月, HR 0.94, 95% CI 0.74–1.20)、1 ≤CPS<10 (OS 中央値 11.0 カ月 vs.
 6 10.9 カ月, HR 0.83, 95% CI 0.71–0.98) でありペムブロリズマブの上乗せ効果について異
 7 なる傾向が示唆されている。副次的評価項目である全集団における PFS も優位に延長した
 8 (中央値 6.9 カ月 vs. 5.6 カ月, HR 0.76, 95% CI 0.67–0.85, P<0.0001 : 有意水準 0.025)。
 9 全集団における奏効率はペムブロリズマブ群で 51.3%、プラセボ群で 42.0%と有意に良好
 10 であった (P<0.0009)。

11 MSI-High を有する集団が約 5%存在しており、サブセット解析にて化学療法+ペムブロ
 12 リズマブ集団に有意な OS の延長が示唆された (HR 0.34, 95% CI 0.18–0.66)。Grade3 以
 13 上の治療関連有害事象の頻度はペムブロリズマブ群で 59.4%、プラセボ群で 51.1%であっ
 14 した。治療関連死亡はペムブロリズマブ群で 8 例 (1.0%)、プラセボ群で 16 例 (2.0%) に認
 15 められた。副次的エンドポイントで設定された QOL 解析では、QLQ-C30 は両群同等、
 16 QLQ-STO22 pain scale はペムブロリズマブ群で良好。悪化までの期間も QLQ-C30 は両群
 17 同等、QLQ-STO22 pain scale はペムブロリズマブ群で良好であった。

18
 19 KEYNOTE-859 試験⁴⁾ CPS 別 全生存期間
 20 全登録例

| 治療群 | 症例数 | 生存期間中央値 | ハザード比 | P 値 |
|---------------|-----|---------|----------------------------------|-------------------------------|
| プラセボ+化学療法 | 789 | 11.5 カ月 | HR 0.78 (95% CI 0.70-0.87) | P<0.001 : 有意水準 0.006079 |
| ペムブロリズマブ+化学療法 | 790 | 12.9 カ月 | | |

21 CPS≥1

| 治療群 | 症例数 | 生存期間中央値 | ハザード比 | P 値 |
|---------------|-----|---------|----------------------------------|------------------------------|
| プラセボ+化学療法 | 617 | 13.0 カ月 | HR 0.74 (95%CI 0.65- 0.84) | P<0.0001 有意水準 0.006079 |
| ペムブロリズマブ+化学療法 | 618 | 11.4 カ月 | | |

22 CPS≥10

| 治療群 | 症例数 | 生存期間中央値 | ハザード比 | P 値 |
|---------------|-----|---------|-----------------------------------|------------------------------|
| プラセボ+治療群 | | | | |
| 化学療法 | 272 | 15.7 カ月 | HR 0.65 (95% CI 0.53- 0.79) | P<0.0001 有意水準 0.006079 |
| ペムブロリズマブ+化学療法 | 279 | 11.8 カ月 | | |

23

24

1 複数の第 III 相試験およびメタアナリシス¹²⁾により、生存期間と無増悪生存期間の延長
2 が示され、QOL も維持または改善されることが報告されている。これに基づき、HER2 陰
3 性の切除不能な進行・再発胃癌および胃食道接合部癌において、一次治療として化学療法と
4 免疫チェックポイント阻害剤（ニボルマブまたはペムブロリズマブ）の併用療法を強く推奨
5 できると判断した。一方で、PD-L1 の発現状況（CPS）によって免疫チェックポイント阻
6 害剤の追加効果には異なる傾向が示唆され、特に CPS1 未満のサブセットでは延命効果が
7 十分でない可能性があることに留意する必要がある。また MSI-High 集団においては一貫
8 してハザード比 0.3 台と著明な生存期間の延長が見込めるため一次治療での使用が強く推
9 奨される。

10 有害事象については、KEYNOTE-062 試験、ATTRACTION-4 試験、CheckMate 649 試
11 験、KEYNOTE-859 試験において、日本人患者に対する免疫チェックポイント阻害剤の安
12 全性が確認されている。ただし、いずれの試験でも、免疫チェックポイント阻害剤の併用に
13 より、特に免疫関連の有害事象の発現が増加することが報告されており¹⁻⁴⁾、患者の全身状
14 態を考慮し、適切なマネジメントが必要である。

15 患者の価値観や好みに関して、免疫チェックポイント阻害剤の使用に対する患者の意向
16 には大きなばらつきはないと考えられるが、治療選択の際にはこれを考慮に入れるべきで
17 る。

18 コスト増加に関して、切除不能進行再発胃癌の薬物療法におけるコスト増加や削減につ
19 いて前向きに検討した試験結果はない。しかし、日本における医療費支払者の観点からニボ
20 ルマブの費用対効果を検討した 2 つの論文が報告されている。切除不能・進行胃癌に対す
21 る一次治療および三次治療以降におけるニボルマブの費用対効果を検討した結果、三次治
22 療以降での単剤使用は費用対効果に優れている一方で、一次治療では費用対効果が低いこ
23 とが示唆されている¹³⁾。また、日本のがん治療における費用対効果の閾値を適用した場合、
24 一次治療において CPS が 5 以上の症例でも費用対効果が認められなかったとの報告がある
25 ¹⁴⁾。一方で、高額療養費制度の下では患者の実質負担はそれらを使用しない場合と変わらない。
26 医療者目線では生存期間の延長がコストや資源に十分見合うと考えられるが、コスト増
27 加の問題は、今後検討していかなければならない課題であると考えられる。

28 HER2 陰性、CLDN18 陽性の場合、一次治療で化学療法に併用する分子標的薬としてゾ
29 ルベツキシマブが使用可能であり、免疫チェックポイント阻害剤との使い分けが必要とな
30 る。そのため、一次治療前には可能な限りバイオマーカー（バイオマーカー（PD-L1（CPS）、
31 MSI・MMR、CLDN18）を測定し、バイオマーカーの結果や全身状態、後治療への移行可
32 能性、患者の価値観や好みを考慮して、有効性と安全性を十分に説明した上で治療法を選択
33 することが推奨される。免疫チェックポイント阻害剤とゾルベツキシマブとの使い分けの
34 考え方については CQ13-1 を参考にされたい。また、HER2 陰性、CLDN18 陰性、MSS・
35 pMMR の場合、CPS 値を参考に免疫チェックポイント阻害剤の併用か化学療法単独を検討
36 することが望ましい。

1 免疫チェックポイント阻害剤に併用する化学療法レジメンについては切除不能進行・再
2 発胃癌に対する一次治療のアルゴリズム（推奨される化学療法レジメン、条件付きで推奨さ
3 れる化学療法レジメン）を参考にされたい。

4 推奨決定投票を実施し、7票中7票(100%)が行うことを強く推奨するに投票し、70%以
5 上の合意を得て推奨の方向・強さを決定した。

6 7 引用文献

- 8 [1] Shitara K, Van Cutsem E, Bang YJ, et al.: Efficacy and Safety of Pembrolizumab or
9 Pembrolizumab Plus Chemotherapy vs Chemotherapy Alone for Patients With First-line,
10 Advanced Gastric Cancer: The KEYNOTE-062 Phase 3 Randomized Clinical Trial.
11 JAMA oncology 2020; 6: 1571-1580. (G1F10162H)
- 12 [2] Kang YK, Chen LT, Ryu MH, et al.: Nivolumab plus chemotherapy versus placebo plus
13 chemotherapy in patients with HER2-negative, untreated, unresectable advanced or
14 recurrent gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ATTRACTION-4): a
15 randomised, multicentre, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. The lancet.
16 Oncology 2022; 23: 234-247. (G7C00825)
- 17 [3] Janjigian Yelena Y, Shitara Kohei, Moehler Markus, et al.: First-line nivolumab plus
18 chemotherapy versus chemotherapy alone for advanced gastric, gastro-oesophageal
19 junction, and oesophageal adenocarcinoma (CheckMate 649): a randomised, open-label,
20 phase 3 trial. Lancet 2021; 398: 27-40. (G7F01723)
- 21 [4] Rha SY, Oh DY, Ya?ez P, et al.: Pembrolizumab plus chemotherapy versus placebo plus
22 chemotherapy for HER2-negative advanced gastric cancer (KEYNOTE-859): a
23 multicentre, randomised, double-blind, phase 3 trial. The lancet. Oncology 2023; 24:
24 1181-1195. (G7C00827)
- 25 [5] Xu J, Jiang H, Pan Y, et al.: Sintilimab Plus Chemotherapy for Unresectable Gastric or
26 Gastroesophageal Junction Cancer: the ORIENT-16 Randomized Clinical Trial. JAMA
27 2023; 330: 2064-2074. (G7C00498)
- 28 [6] Qiu MZ, Oh DY, Kato K, et al.: Tislelizumab plus chemotherapy versus placebo plus
29 chemotherapy as first line treatment for advanced gastric or gastro-oesophageal junction
30 adenocarcinoma: RATIONALE-305 randomised, double blind, phase 3 trial. BMJ 2024;
31 385: e078876. (G7F02486H)
- 32 [7] Chao J, Fuchs CS, Shitara K, et al.: Assessment of Pembrolizumab Therapy for the
33 Treatment of Microsatellite Instability-High Gastric or Gastroesophageal Junction
34 Cancer among Patients in the KEYNOTE-059, KEYNOTE-061, and KEYNOTE-062
35 Clinical Trials. JAMA oncology 2021; 7: 895-902. (G7C00510)
- 36 [8] Van Cutsem E, Valderrama A, Bang YJ, et al.: Quality of life with first-line

- 1 pembrolizumab for PD-L1-positive advanced gastric/gastroesophageal junction
2 adenocarcinoma: results from the randomised phase III KEYNOTE-062 study. *ESMO*
3 *open* 2021; 6: 100189. (G7C00320)
- 4 [9] Shitara Kohei, Ajani Jaffer A, Moehler Markus, et al.: Nivolumab plus chemotherapy or
5 ipilimumab in gastro-oesophageal cancer. *Nature* 2022; 603: 942-948. (G7F01726)
- 6 [10] Lin Daniel, Nguyen Hiep, Shah Ruchit, et al.: Quality-adjusted time without symptoms
7 or toxicity analysis of nivolumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone for the
8 management of previously untreated patients with advanced gastric cancer,
9 gastroesophageal junction cancer, or esophageal adenocarcinoma. *Gastric cancer* :
10 official journal of the International Gastric Cancer Association and the Japanese Gastric
11 Cancer Association 2023; 26: 415-424. (G7F01692)
- 12 [11] Moehler Markus, Xiao Hong, Blum Steven I, et al.: Health-Related Quality of Life With
13 Nivolumab Plus Chemotherapy Versus Chemotherapy in Patients With Advanced
14 Gastric/Gastroesophageal Junction Cancer or Esophageal Adenocarcinoma From
15 CheckMate 649. *J Clin Oncol* 2023; 41: 5388-5399. (G7F01715)
- 16 [12] Dubois Marco, Liscia Nicole, Brunetti Ortonzo, et al.: The role of immune checkpoint
17 inhibitors in the treatment sequence of advanced gastric or gastro-esophageal junction
18 cancer: A systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Crit Rev Oncol*
19 *Hematol* 2022; 173: 103674. (G7F01667)
- 20 [13] Kashiwa Munenobu, Matsushita Ryo: Difference in Cost-Effectiveness between First-
21 Line and Third-Line or Later Nivolumab Therapy in Patients with HER2-Negative,
22 Unresectable, Advanced or Recurrent Gastric or Gastro-Esophageal Junction Cancer in
23 Japan. *Biol Pharm Bull* 2022; 45: 895-903. (G7F01649)
- 24 [14] Morimoto K, Moriwaki K, Shimozuma K, et al.: Cost-effectiveness analysis of nivolumab
25 plus chemotherapy vs chemotherapy for patients with unresectable advanced or
26 metastatic HER2-negative gastric or gastroesophageal junction or esophageal
27 adenocarcinoma in Japan. *J Gastroenterol* 2023; 58: 1188-1197. (G7F02461H)
- 28

重要臨床課題 13 切除不能・進行再発胃癌におけるバイオマーカー

CQ13-1

バイオマーカーに基づいて一次治療を選択することは推奨されるか？

推奨文

切除不能進行・再発胃癌患者に対し、バイオマーカーに基づいて一次治療を選択することを強く推奨する。(合意率 100% (7/7), エビデンスの強さ A)

解説

本 CQ に対する推奨を作成するうえで、未治療の切除不能進行・再発胃癌患者を対象として、バイオマーカーに基づいた治療選択を行った場合の生存期間・無増悪生存期間・奏効割合・有害事象をアウトカムとして設定した。具体的なバイオマーカーは、HER2, CLDN18, MSI/MMR, PD-L1 CPS (combined positive score)とした。

MEDLINE で、"Gastric cancer", "Stomach neoplasms", "Metastasis", "Unresectable", "Biomarker", "Biological marker", "First line"のキーワードで検索した。Cochrane Library も同様のキーワードで検索した。上記のキーワードにて 1054 編 (Cochrane Library 934 編, MEDLINE 120 編) が抽出された。これにハンドサーチ 11 編を加えた 1,065 編について、Systematic Review を行った。一次スクリーニングで 21 編, 二次スクリーニングで 20 編の論文が抽出された。複数の国際共同無作為化第 III 相試験やそれらを含むメタ解析において、バイオマーカーに基づいた一次治療の有用性が一貫して示されており、全体的なエビデンスは強いと判断した。

2024 年 8 月現在、バイオマーカーに基づいた一次治療の有用性を検証した主な無作為化第 III 相試験として、HER2 陽性胃癌を対象とした ToGA 試験^[1], KEYNOTE-811 試験^[2,3] や、HER2 陰性胃癌を対象とした KEYNOTE-062 試験^[4], CheckMate649 試験^[5,6], ATTRACTION-4 試験^[7], ORIENT-16 試験^[8], KEYNOTE-859 試験^[9], RATIONALE-305^[10], さらに CLDN18 陽性 HER2 陰性の胃癌を対象とした SPOTLIGHT 試験^[11], GLOW 試験^[12]が報告されている。

HER2 陽性胃癌については、主に ToGA 試験の結果に基づいて化学療法 (プラチナ製剤 + フッ化ピリミジン) とトラスツズマブ (Tmab) の併用療法が一次治療として確立している。ToGA 試験は、日本を含む全世界で実施された国際共同非盲検無作為化第 III 相試験であり、未治療の HER2 陽性胃癌・食道胃接合部癌を対象に化学療法 (カペシタビン + シスプラチン [XP] もしくは 5-FU + シスプラチン [FP]) に対する化学療法 + Tmab の優越性が検証された^[1]。計 594 例が対照群と試験群に割り付けられ、主要評価項目の全生存期間 (OS) は試験群で有意に延長した (中央値 13.8 ヶ月 vs. 11.1 ヶ月, ハザード比

1 [HR] 0.74, 95%信頼区間 [CI] 0.60—0.91, p=0.0046)。副次評価項目の無増悪生存期
2 間 (PFS) も試験群で有意に延長 (中央値 6.7 ヶ月 vs. 5.5 ヶ月, HR 0.71, 95% CI 0.59—
3 0.85, p=0.0002) し, 奏効割合も試験群において高かった (47% vs. 35%)。Grade3 以上
4 の治療関連有害事象はいずれの群も 68%であった。なお, ToGA 試験では, HER2 陽性の
5 定義が IHC3+または FISH+であったが, サブセット解析の結果 IHC3+または, IHC2+か
6 つ FISH+で OS の延長がより明確 (中央値 16.0 か月 vs. 11.8 か月, HR 0.65 (0.51—0.83)
7 であり, 以降, IHC 3+または 2+/ISH 陽性を HER2 陽性として Tmab 併用化学療法が推
8 奨されている。

9 近年, HER2 陽性胃癌に対する化学療法+Tmab+ペムブロリズマブの有用性を検証した
10 KEYNOTE-811 試験の結果が報告された。KEYNOTE-811 試験は, 日本を含む全世界で
11 実施された国際共同プラセボ対照無作為化第Ⅲ相試験であり, 未治療の HER2 陽性胃癌・
12 食道胃接合部癌を対象に化学療法 (FP もしくはカペシタピン+オキサリプラチン
13 [CapeOX]) +Tmab+プラセボに対する化学療法+Tmab+ペムブロリズマブの優越性
14 が検証された^[2,3]。1 回目の中間解析で最初に登録された 264 例の奏効割合が解析され, 試
15 験群で有意な改善が示された (74.4% vs. 51.9%, p=0.00006)。主要評価項目は PFS および
16 OS であり, 2 回目の中間解析で試験群における PFS の有意な延長が示された (中央値
17 10.0 ヶ月 vs. 8.1 ヶ月, HR 0.72, 95% CI 0.60—0.87, p=0.0002)。3 回目の中間解析におい
18 て, 試験群における OS の統計学的に有意な延長は示されていない (中央値 20.0 ヶ月 vs.
19 16.8 ヶ月, HR 0.84, 95% CI 0.70—1.01) が, PD-L1 CPS (以下 CPS) ≥ 1 のサブグルー
20 プ解析では OS が延長する傾向がみられた (中央値 20.0 ヶ月 vs. 15.7 ヶ月, HR 0.81,
21 95%CI 0.67—0.98)。また, Grade3 および 4 の治療関連有害事象は各々 58%, 50%であ
22 り, 治療関連死は各々 1.1%, 0.9%であった。2024 年 5 月に最終解析で, ペムブロリズマ
23 ブによる OS の有意な上乗せ効果が示されたことがプレスリリースされた^[13]。8 月現在,
24 化学療法+Tmab+ペムブロリズマブの併用療法は本邦では未承認であるため, 同治療の
25 推奨は提示せず, 承認に至った場合には改めて速報を策定する予定である。

26
27 HER2 陰性胃癌については, 主に CheckMate649 試験, ATTRACTION-4 試験,
28 KEYNOTE-859 試験の結果に基づいて, 化学療法 (プラチナ製剤+フッ化ピリミジン) +
29 抗 PD-1 抗体 (ニボルマブもしくはペムブロリズマブ) の併用療法が本邦で承認されてい
30 る。CheckMate649 試験は, 日本を含む全世界で実施された国際共同無作為化第Ⅲ相試験
31 であり, 未治療の HER2 陰性胃癌・食道胃接合部癌・食道腺癌を対象に化学療法
32 (CapeOX もしくは 5-FU+オキサリプラチン [FOLFOX]) に対するイピリムマブ+ニボル
33 マブ, および化学療法+ニボルマブの優越性が検証された^[5,6]。試験途中でイピリムマ
34 ブ+ニボルマブ群の登録が中止され, 計 1581 例が化学療法群もしくは化学療法+ニボル
35 マブ群に割り付けられた。主要評価項目は CPS ≥ 5 の集団における PFS および OS であ
36 り, 対照群と比較して化学療法+ニボルマブの試験群でいずれも有意な延長を認めた

1 (PFS 中央値 7.7 カ月 vs. 6.0 カ月, HR 0.68, 98% CI 0.56—0.81, $p < 0.0001$, OS 中央値
2 14.4 カ月 vs. 11.1 カ月, HR 0.71, 98.4% CI 0.59—0.86, $p < 0.0001$)。さらに, 副次評価項
3 目である全集団における OS についても有意な延長が示された (中央値 13.8 カ月 vs. 11.6
4 カ月, HR 0.80, 99.3% CI 0.68—0.94, $p = 0.0002$)。CPS ≥ 5 の主要コホートにおいて, 奏効割
5 合は各々 60%, 45% であった。また, Grade 3 以上の治療関連有害事象は各々 59%, 44%
6 であった。全体集団におけるサブグループ解析では, CPS ≥ 1 , CPS ≥ 5 , CPS ≥ 10 におけ
7 る OS の HR は各々 0.74, 0.69, 0.66 (いずれも 95%CI の上限は 1 未満) であったが,
8 CPS < 1 , CPS < 5 , CPS < 10 における OS の HR は各々 0.95, 0.94, 0.91 (いずれも
9 95%CI の上限が 1 を超える) であった。また, 探索的なサブグループ解析として CPS
10 < 1 , CPS 1~5 未満, CPS 5~10 未満, CPS ≥ 10 で分けた場合の OS の HR (95% CI) は,
11 0.96 (0.73—1.25), 0.94 (0.74—1.19), 0.83 (0.61—1.14), 0.66 (0.56—0.77) であった
12 [14]。従って, CPS が高いほど生存の上乗せ効果が高いこと, 一方で CPS が低い集団では
13 生存延長効果が乏しいことが示唆されている。ただし, 奏効割合については, CPS が低い
14 サブグループと高いサブグループ (cut off : 1, 5, 10) いずれにおいてもニボルマブによる
15 9~15%の奏効割合の上乗せが示されている。MSI に関するサブグループ解析では, MSI-
16 high において試験群の OS benefit が増強されることが示されている (MSI-high : OS 中央
17 値 38.7 カ月 vs. 12.3 カ月, HR 0.38, 95% CI 0.17-0.84 ; MSS : OS 中央値 13.8 カ月 vs.
18 11.5 カ月, HR 0.79, 95% CI 0.70-0.88)。

19 ATTRACTION-4 試験は, 東アジア (日本・韓国・台湾) で実施された国際共同無作為
20 化第Ⅲ相試験あり, 未治療の HER2 陰性胃癌・食道胃接合部癌を対象に化学療法 (S-1+
21 オキサリプラチン [SOX] もしくは CapeOX) に対する化学療法+ニボルマブの優越性が
22 検証された [7]。第Ⅲ相パートにおいて 724 例が割り付けられ, 主要評価項目の 1 つであ
23 る PFS は試験治療群で有意に延長した (中央値 10.5 カ月 vs. 8.3 カ月, HR 0.68, 98.51%
24 CI 0.51—0.90, $p = 0.0007$)。しかし, もう一つの主要評価項目の OS は有意な延長が示され
25 なかった (中央値 17.5 カ月 vs. 17.2 カ月, HR 0.90, 95% CI 0.75—1.08, $p = 0.257$)。奏効割
26 合は各々 57.5%, 47.8% であった。また, Grade 3 以上の治療関連有害事象は各々 57.9%,
27 49.2% であった。なお, 対照群の後治療 (化学療法) の移行割合および後治療における抗
28 PD-1 抗体の使用割合は, 各々 68%, 27% であった。試験背景が異なるものの
29 CheckMate649 試験の対照群では後治療の移行割合および抗 PD-1 抗体・抗 PD-L1 抗体の
30 使用割合が各々 39%, 9% であったことを鑑みると, ATTRACTION-4 の対照群では後治療
31 の割合や抗 PD-1 抗体の使用割合が比較的高かったことが OS 延長を認めなかった一因と
32 考えられる。本試験における CPS 別の解析は行われていない。

33 KEYNOTE-859 試験は, 日本を含む全世界で実施された国際共同無作為化第Ⅲ相試験で
34 あり, 未治療の HER2 陰性胃癌・食道胃接合部癌を対象に化学療法 (FP もしくは
35 CapeOX) に対する化学療法+ペムブロリズマブの優越性が検証された [9]。主要評価項目
36 は, 全体集団 (intention to treat : ITT), CPS ≥ 1 , CPS ≥ 10 のそれぞれの集団における

1 OSであった。中間解析において、ITT 集団の OS は試験治療群で有意に延長（中央値
2 12.9 ヶ月 vs 11.5 ヶ月, HR 0.78, 95% CI 0.70—0.87, $p < 0.0001$ ）しており、CPS \geq 1, CPS
3 \geq 10 の集団においても OS の有意な延長が認められた（HR は各々0.74, 0.64）。ITT 集団
4 において、奏効割合は各々51.3%, 42.0%であった。また、Grade3 以上の治療関連有害事
5 象は各々59.4%, 51.1%であった。探索的なサブグループ解析では、CPS <1, CPS1~9,
6 CPS \geq 10 における OS の HR (95% CI) は各々0.92 (0.73—1.17), 0.83 (0.70—0.98),
7 0.64 (0.52—0.77) であった。また、MSI-high では OS の HR が 0.34 (95% CI 0.18-
8 0.66) であり、効果が高く発揮されていた。

9 上記より、HER2 陰性胃癌では化学療法+抗 PD-1 抗体の有用性が示されており、さら
10 にその生存延長効果は特に MSI-high の患者、次いで CPS の高い患者において高いことが
11 示されている。一方で CPS の低い患者では生存延長効果が乏しいことが示されている。
12 CPS の最適なカットオフ値については議論が必要であるが、CheckMate649 試験や
13 KEYNOTE859 試験のサブグループ解析の結果からは、CPS <1 では抗 PD-1 抗体による
14 生存延長効果はほとんどなく（HR 0.92—0.96）、CPS10 以上では一貫して臨床的に意義
15 が高いと考えられる生存延長効果が確認され（HR 0.64—0.66）、CPS 1~9 ではその中間
16 の結果が示唆されている（HR 0.83—0.94）。以上より、一次治療の選択に際して効果と副
17 作用のバランスを鑑みて治療を検討する上において、MSI や CPS といったバイオマーカ
18 ーを考慮することは重要である。

19
20 HER2 陰性のうち CLDN18 陽性の胃癌に対しては、SPOTLIGHT 試験や GLOW 試験
21 の結果に基づいて、CLDN18.2 に対する新規の分子標的治療薬であるゾルベツキシマブが
22 世界に先駆けて本邦で承認されている。

23 SPOTLIGHT 試験は、日本を含む全世界で実施された国際共同プラセボ対照無作為化第
24 III相試験であり、未治療の HER2 陰性 CLDN18.2 陽性の胃癌・食道胃接合部癌を対象に
25 mFOLFOX6+プラセボに対する mFOLFOX6+ゾルベツキシマブの優越性が検証された
26 ^[10]。CLDN18.2 の判定が可能であった 2403 人のうち、922 人（38.4%）が CLDN18.2
27 陽性で、このうち 565 例が無作為に割り付けられた。主要評価項目は PFS と OS であり、
28 いずれも試験群で有意に延長した（PFS 中央値 10.61 カ月 vs. 8.67 カ月, HR 0.75, 95%CI
29 0.60—0.94, $p = 0.0066$, OS 中央値 18.23 カ月 vs. 15.54 カ月, HR 0.75, 95%CI 0.60—0.94, p
30 $= 0.0053$ ）。奏効割合は、各々60.7%, 62.1%であった。Grade3 以上の治療関連有害事象
31 は各々87%, 78%で認められ、頻度が高いものは好中球減少（28% vs. 23%）、貧血
32 （10.6% vs 11.2%）、悪心（16% vs. 6%）、嘔吐（16% vs. 6%）であった。

33 GLOW 試験は、日本を含む全世界で実施された国際共同プラセボ対照無作為化第 III 相
34 試験であり、未治療の HER2 陰性 CLDN18.2 陽性の胃癌・食道胃接合部癌を対象に
35 CapeOX+プラセボに対する CapeOX+ゾルベツキシマブの優越性が検証された ^[11]。
36 CLDN18.2 が判定可能であった 2104 人のうち、808 人（38.4%）が CLDN18.2 陽性と判

1 定され、このうち 507 例が無作為に割り付けられた。主要評価項目の PFS および OS は試
2 験治療群で有意に延長した (PFS 中央値 8.21 カ月 vs. 6.80 カ月, HR 0.687, 95%CI
3 0.544—0.866, $p=0.0007$; OS 中央値 14.39 カ月 vs. 12.16 カ月, HR 0.771, 95%CI 0.615—
4 0.965, $p=0.0118$)。奏効割合は、各々42.5%, 40.3%であった。Grade3 以上の治療関連有
5 害事象は、各々72.8%, 69.9%で認められ、頻度が高いものは嘔吐 (12.2% vs. 3.6%)、好
6 中球減少 (10.2% vs. 9.6%)、貧血 (10.6% vs. 11.2%)、悪心 (8.7% vs. 2.4%) であっ
7 た。

8 以上より、HER2 陰性 CLDN18.2 陽性胃癌では化学療法+ゾルベツキシマブの有用性が
9 示されており、一次治療開始前に CLDN18.2 の測定も重要である。

10
11 各バイオマーカーの頻度に関しては、切除不能進行・再発胃癌において HER2 陽性は約
12 15~20%, MSI-high は約 5%の頻度である。CLDN18.2 陽性の頻度は、SPOTLIGHT 試
13 験、GLOW 試験のスクリーニング検査において 38% (HER2 陰性に限ると 43.5%) であ
14 り、胃癌全体の約 40%を占める。HER2 陽性と MSI-high についてはごく稀に重複するこ
15 とがあるが、基本的には HER2 陽性、MSI-high のサブタイプは重複せずに独立してい
16 る。一方、CLDN18.2 陽性はこれらのサブタイプにまたがって存在している^[15]。CPS
17 ≥ 5 の頻度については、HER2 陰性胃癌を対象とした CheckMate649 試験において 60.4%
18 であった。一方で、SPOTLIGHT 試験および GLOW 試験で割り付けられた CLDN 陽性
19 患者のうち CPS が測定可能であった 599 例において、CPS ≥ 5 の頻度は 17.4% (各々
20 13.2%, 21.9%) であり、CLDN 陽性では CPS ≥ 5 の頻度が比較的低い可能性が報告されて
21 いる^[16]。しかしながら、この検討は後方視的な解析であり、また CPS 別のサブグループ
22 における化学療法+ゾルベツキシマブの有効性の違いについては報告されていない。

23 上記から、未治療の切除不能・再発胃癌患者に対し、バイオマーカー (HER2,
24 CLDN18, PD-L1 CPS, MSI/MMR) に基づいて一次治療を選択することを強く推奨す
25 る。具体的には、HER2 陽性の場合は Tmab 併用化学療法、MSI-high (MMR-deficient)
26 の場合は抗 PD-1 抗体併用化学療法、HER2 陰性の場合は CPS や CLDN18.2 のステータ
27 スを考慮して一次治療を選択することが望ましい。HER2 陰性 CLDN18.2 陽性の場合、
28 CPS < 1 で抗 PD-1 抗体による生存延長効果がほとんどないことを考慮すると、CPS < 1 で
29 はゾルベツキシマブ併用が優先され、CPS ≥ 1 ではゾルベツキシマブおよび抗 PD-1 抗体
30 いずれも選択肢になると考えられる。ただし、実臨床においては、バイオマーカーのみな
31 らず、年齢、PS、臓器機能、合併症等の全身状態、各々の治療薬の副作用プロファイルの
32 違い、患者希望などを十分考慮した上で、患者と共に治療方針を検討することが重要であ
33 る。

34 推奨決定投票を実施し、7 票中 7 票(100%)が行うことを強く推奨するに投票し、70%以
35 上の合意を得て推奨の方向・強さを決定した。

36

1 引用文献

- 2 [1] Bang YJ, Van Cutsem E, Feyereislova A, et al.: Trastuzumab in combination with
3 chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced
4 gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label,
5 randomised controlled trial. *Lancet* 2010; 376: 687-97. (G1F10137H)
- 6 [2] Janjigian YY, Kawazoe A, Yanez P, et al.: The KEYNOTE-811 trial of dual PD-1 and
7 HER2 blockade in HER2-positive gastric cancer. *Nature* 2021; 600: 727-730.
8 (G7C00724)
- 9 [3] Janjigian YY, Kawazoe A, Bai Y, et al.: Pembrolizumab plus trastuzumab and
10 chemotherapy for HER2-positive gastric or gastro-oesophageal junction
11 adenocarcinoma: interim analyses from the phase 3 KEYNOTE-811 randomised
12 placebo-controlled trial. *Lancet (london, england)* 2023; 402: 2197-2208. (G7C00711)
- 13 [4] Shitara K, Van Cutsem E, Bang YJ, et al.: Efficacy and Safety of Pembrolizumab or
14 Pembrolizumab Plus Chemotherapy vs Chemotherapy Alone for Patients With First-
15 line, Advanced Gastric Cancer: The KEYNOTE-062 Phase 3 Randomized Clinical
16 Trial. *JAMA oncology* 2020; 6: 1571-1580. (G1F10162H)
- 17 [5] Janjigian Yelena Y, Shitara Kohei, Moehler Markus, et al.: First-line nivolumab plus
18 chemotherapy versus chemotherapy alone for advanced gastric, gastro-oesophageal
19 junction, and oesophageal adenocarcinoma (CheckMate 649): a randomised, open-
20 label, phase 3 trial. *Lancet* 2021; 398: 27-40. (G7F01723)
- 21 [6] Shitara Kohei, Ajani Jaffer A, Moehler Markus, et al.: Nivolumab plus chemotherapy or
22 ipilimumab in gastro-oesophageal cancer. *Nature* 2022; 603: 942-948. (G7F01726)
- 23 [7] Kang YK, Chen LT, Ryu MH, et al.: Nivolumab plus chemotherapy versus placebo plus
24 chemotherapy in patients with HER2-negative, untreated, unresectable advanced or
25 recurrent gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ATTRACTION-4): a
26 randomised, multicentre, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *The lancet.*
27 *Oncology* 2022; 23: 234-247. (G7C00825)
- 28 [8] Xu J, Jiang H, Pan Y, et al.: Sintilimab Plus Chemotherapy for Unresectable Gastric or
29 Gastroesophageal Junction Cancer: the ORIENT-16 Randomized Clinical Trial. *JAMA*
30 2023; 330: 2064-2074. (G7C00498)
- 31 [9] Rha SY, Oh DY, Yanez P, et al.: Pembrolizumab plus chemotherapy versus placebo plus
32 chemotherapy for HER2-negative advanced gastric cancer (KEYNOTE-859): a
33 multicentre, randomised, double-blind, phase 3 trial. *The lancet. Oncology* 2023; 24:
34 1181-1195. (G7C00827)
- 35 [10] Qiu MZ, Oh DY, Kato K, et al.: Tislelizumab plus chemotherapy versus placebo plus
36 chemotherapy as first line treatment for advanced gastric or gastro-oesophageal

- 1 junction adenocarcinoma: RATIONALE-305 randomised, double blind, phase 3 trial.
2 BMJ 2024; 385: e078876. (G7F02486H)
- 3 [11] Shitara K, Lordick F, Bang YJ, et al.: Zolbetuximab plus mFOLFOX6 in patients with
4 CLDN18.2-positive, HER2-negative, untreated, locally advanced unresectable or
5 metastatic gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (SPOTLIGHT): a
6 multicentre, randomised, double-blind, phase 3 trial. Lancet (london, england) 2023;
7 401: 1655-1668. (G7C00710)
- 8 [12] Shah MA, Shitara K, Ajani JA, et al.: Zolbetuximab plus CAPOX in CLDN18.2-positive
9 gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma: the randomized, phase 3 GLOW
10 trial. Nature medicine 2023; 29: 2133-2141. (G7C00729)
- 11 [13] Merck Announces Phase 3 KEYNOTE-811 Trial Met Dual Primary Endpoint of
12 Overall Survival (OS) as First-Line Treatment in Patients With HER2-Positive
13 Advanced Gastric or Gastroesophageal Junction (GEJ) Adenocarcinoma. News release.
14 Merck. May 1, 2024. Accessed May 1, 2024. [https://www.merck.com/news/merck-
15 announces-phase-3-keynote-811-trial-met-dual-primary-endpoint-of-overall-survival-
16 os-as-first-line-treatment-in-patients-with-her2-positive-advanced-gastric-or-
17 gastroesophageal-junction-gej/](https://www.merck.com/news/merck-announces-phase-3-keynote-811-trial-met-dual-primary-endpoint-of-overall-survival-os-as-first-line-treatment-in-patients-with-her2-positive-advanced-gastric-or-gastroesophageal-junction-gej/)
- 18 [14] EMA assessment report of pembrolizumab 2023 Oct 12
19 <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/keytruda>
- 20 [15] Kubota Y, Kawazoe A, Mishima S, et al.: Comprehensive clinical and molecular
21 characterization of claudin 18.2 expression in advanced gastric or gastroesophageal
22 junction cancer. ESMO Open 2023; 8: 100762. (G7F02487H)
- 23 [16] Shitara K, Xu RH, Ajani JA, et al.: Global prevalence of claudin 18 isoform 2 in tumors
24 of patients with locally advanced unresectable or metastatic gastric or gastroesophageal
25 junction adenocarcinoma. Gastric Cancer 2024; 27: 1058-1068. (G7F02488H)
26

1 CQ13-2

2 二次治療以降において、治療前再生検によるバイオマーカーに基づいた治療選択は推奨さ
3 れるか？

4

5 推奨文

6 二次治療以降の切除不能進行胃・食道胃接合部腺がん患者において、再生検によるバイオ
7 マーカー（HER2）検査に基づいた治療選択については明確な推奨ができない。（合意率
8 85.7%（6/7）、エビデンスの強さ D）

9

10 解説

11 本 CQ に対する推奨を作成するうえで、一次化学療法に不応・不耐となった切除不能進
12 行胃・食道胃接合部腺がん患者を対象として再生検をする・それによるバイオマーカー基
13 づいた治療選択を行った場合の生存期間の延長・無増悪生存期間の延長・奏効割合の改
14 善・有害事象をアウトカムとして設定した。

15 MEDLINE で "Gastric cancer", "Stomach neoplasms", "Biomarker", "Biological marker",
16 "Second line", "Rebiopsy" のキーワードで検索した。Cochrane Library も同様のキーワー
17 ドで検索した。上記のキーワードにて 1054 編（Cochrane Library 934 編, MEDLINE 120
18 編）が抽出された。これにハンドサーチ 4 編を加えた 1,058 編について, Systematic
19 Review を行った。一次スクリーニングで 63 編, 二次スクリーニングで 6 編の論文が抽出
20 された。最終的には切除不能進行・再発胃または食道胃接合部がんにおいて, 二次治療以
21 降でバイオマーカーに基づく治療を行うのは, HER2 陽性例でのトラスツズマブ デルクス
22 テカン (T-DXd) に限定されることを考慮し, 4 編の文献を採択した。

23 HER2 標的治療においては, 一次治療後の再生検による評価の必要性が臨床における重
24 要な課題として認識されている。一次治療としてトラスツズマブを含む治療を受けた
25 HER2 陽性の進行胃がん患者では, 一次治療後に HER2 発現の消失が認められることが複
26 数の試験で報告されている。一次治療の Tmab+化学療法後に増悪した HER2 陽性の進行
27 胃がんまたは食道胃接合部がん患者に対して二次治療としての Tmab+ラムシルマブ
28 (RAM)+パクリタキセル(PTX)の安全性と有効性の評価を行った韓国の Phase II 試験
29 (HER-RAM 試験)では, 一次治療後の生検検体で 34.8%(8/23)に HER2 発現の陰性化が報
30 告されている^[1]。また同様に, 日本で行われた Tmab を含む一次治療後に二次治療として
31 PTX と PTX+Tmab を比較する無作為化第 II 相試験(T-ACT 試験)では 68.8%(11/16)の
32 HER2 陰転化が報告されている^[2]。

33 日本と韓国で行われたランダム化第 II 相試験の DESTINY-Gastric01 (DG01) で, 既治
34 療 HER2 陽性の切除不能進行・再発胃がんに対して T-DXd が奏効割合, 生存期間におい
35 て主治医選択の標準的化学療法に対して有意な改善を示した。この結果, 本邦において T-
36 DXd は 3 次治療以降の HER2 陽性胃癌の標準治療となっているが, 本試験には主に一次治

1 療開始前のアーカイブ検体を用いて HER2 判定が行われている。Post-hoc 解析として、
2 次治療前・Tmab 投与前(Before Tmab 群, n=87)の検体のみで HER2 陽性と診断した群と、
3 Tmab 治療中・後(After/during Tmab 群, n=38)の検体で HER2 陽性と診断した群の治療
4 効果が報告された^[3]。生存期間中央値は Before Tmab 群で 12.1 ヶ月(95%CI; 8.6 – 14.3),
5 After/during Tmab 群で 12.5 ヶ月(95%CI; 8.3 – 21.2)であり、両群の生存期間の点推定値
6 はほぼ同じであったが、コントロール群に対する比較では After/during Tmab 群の HR
7 0.28, Before Tmab 群の HR が 0.76 と After/during Tmab 群で良好であった。奏効割合は、
8 Before Tmab 群が 48.8%(40/82), After/during Tmab 群が 56.8%(21/37)であり、数値上
9 After/during Tmab 群がやや高い傾向であった。しかしながら、Post-hoc 解析であり、背景
10 因子のばらつきの可能性や小規模での検討によることなどを考慮し、結果を慎重に解釈す
11 る必要がある。

12 DESTINY-Gastric02 (DG02) は欧州および米国の患者における T-DXd の有効性と安
13 全性評価した単群第 II 相試験で、Tmab 治療後の生検で HER2 陽性が確認されている症例
14 のみ適格とされた。奏効割合は 42.0%(33/79)と報告されている^[4]。これは、DG01 の確定
15 を含む奏効割合 42%と比較してほぼ同等であり、再生検の有用性を示唆する結果とは解釈
16 できない。ただし、DG01 と DG02 は治療ラインや人種差など患者背景が異なることから
17 直接比較による結論は導き出せない。現在、一次治療後の再生検で HER2 陽性が確認され
18 た切除不能進行・再発胃癌を対象に、T-DXd と標準治療 (PTX+RAM) の有効性と安全性
19 を比較する国際共同ランダム化第 III 相 (DESTINY-GC04) 試験が進行中である
20 (NCT04704934)。

21 胃癌は腫瘍内不均一性の高い癌であり、Tmab を含む一次治療中に HER2 陰性のクロー
22 ンが優勢となることは Tmab の治療抵抗性要因のひとつとして考えられるが、一次治療後
23 に再生検を施行し、HER2 陽性を確認した症例に絞り込むことで抗 HER2 療法効果が増強
24 することを明確に示したエビデンスは得られなかった。

25 以上より、Tmab を含む一次治療による HER2 発現の消失の可能性、再生検陽性例で効果が
26 高い傾向を踏まえると、一次治療後の再生検による診断アプローチは検討され得るが、再
27 生検で HER2 発現の消失/低下が見られた症例で T-DXd を治療選択肢から除外する妥当性
28 を支持する十分なエビデンスがなく、二次治療以降の切除不能進行胃・食道胃接合部腺がん
29 患者において、再生検によるバイオマーカー (HER2) 検査に基づいた治療選択は明確な
30 推奨はできない。

31 推奨決定投票に際しては、1 回目の投票を行ったところ、合意に至らなかった(7 票中 4
32 票が「推奨なし」、3 票が「行わないことを弱く推奨する」)。再度協議を行い、推奨の表
33 現に対する認識を共有した上で再投票を実施し、7 票中 6 票(85.7%)の合意を得て推奨の
34 方向・強さを決定した。

35
36

1 引用文献

- 2 [1] Kim Chang Gon, Jung Minkyu, Kim Hyo Song, et al.: Trastuzumab Combined With
3 Ramucirumab and Paclitaxel in Patients With Previously Treated Human Epidermal
4 Growth Factor Receptor 2-Positive Advanced Gastric or Gastroesophageal Junction
5 Cancer. *J Clin Oncol* 2023; 41: 4394-4405. (G7F01903)
- 6 [2] Makiyama A, Sukawa Y, Kashiwada T, et al.: Randomized, Phase II Study of
7 Trastuzumab Beyond Progression in Patients With HER2-Positive Advanced Gastric or
8 Gastroesophageal Junction Cancer: WJOG7112G (T-ACT Study). *Journal of clinical
9 oncology* 2020; 38: 1919-1927. (G7C00591)
- 10 [3] Shitara K, Bang YJ, Iwasa S, et al.: Trastuzumab deruxtecan in HER2-positive advanced
11 gastric cancer: exploratory biomarker analysis of the randomized, phase 2 DESTINY-
12 Gastric01 trial. *Nat Med* 2024: . (G7F02464H)
- 13 [4] Van Cutsem Eric, di Bartolomeo Maria, Smyth Elizabeth, et al.: Trastuzumab
14 deruxtecan in patients in the USA and Europe with HER2-positive advanced gastric or
15 gastroesophageal junction cancer with disease progression on or after a trastuzumab-
16 containing regimen (DESTINY-Gastric02): primary and updated analyses from a
17 single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2023; 24: 744-756. (G7F01924)

18
19

1 重要臨床課題 14 切除不能進行・進行再発胃癌の増悪後の薬剤の継続使用・再投与

2 CQ14

3 切除不能進行・再発胃癌に対する薬物療法の増悪後に、前治療で使用していた薬剤の継続使
4 用 (Beyond PD) または再投与 (Re-challenge) は推奨されるか？

5
6 推奨文

7 切除不能進行・再発胃癌の化学療法において、フッ化ピリミジン系薬剤、トラスツズマブ、
8 ラムシルマブの Beyond PD または Re-challenge は行わないことを強く推奨する。(合意率
9 100% (7/7), エビデンスの強さ A)

10
11 解説

12 本 CQ の定義としては、切除不能進行・再発胃癌に対する薬物療法の増悪後に、前治療で
13 使用しており不応となった薬剤の直後のレジメンで一部の薬剤を継続して使用することを
14 継続使用 (Beyond PD)、該当薬剤を含まないレジメンを一定期間行った後に再度使用する
15 ことを再投与 (Re-challenge) と設定した。毒性による不耐中止や予定休止などで中止とな
16 った薬剤を一定期間後に再投与する場合は再導入 (Reintroduce) と定義され、本 CQ では
17 対象外とした。

18 CQ に対する推奨の作成を行ううえで、既治療の切除不能・進行再発胃癌症例を対象とし
19 て不応となった薬剤による化学療法を継続した場合の、生存期間・有害事象・コストをアウ
20 トカムとして設定した。

21 重要臨床課題として“切除不能進行・再発胃癌に対する薬物療法の増悪後に、前治療で使
22 用していた薬剤の継続使用 (Beyond PD) または再投与 (Re-challenge) は推奨されるか？”
23 を設定し、MEDLINE で“Gastric cancer”, “Stomach neoplasms”, “Chemotherapy”, “
24 Beyond progression”, “Rechallenge”, “Trastuzumab”, “Ramucirumab”, “CDDP”, “L-OHP”
25 のキーワードで検索した。Cochrane Library も同様のキーワードで検索した。検索期間は
26 2019 年 9 月から 2024 年 1 月までとした。上記のキーワードにて 1,036 編 (Cochrane
27 Library928 編, MEDLINE108 編) が抽出された。これにハンドサーチ 7 編を加え、一次ス
28 クリーニングで 110 編, 二次スクリーニングで 13 編の論文が抽出された。本 CQ に対する
29 推奨の作成にあたっては、生存期間を含む有効性を最も重視した。薬剤や併用薬は異なるが、
30 S-1 やトラスツズマブに関しては複数のランダム化試験が行われており、全体的なエビデ
31 スは強いと判断した。趣向やコストに関する報告はなく評価が困難である。

32 切除不能進行・再発大腸癌に対する化学療法の治療戦略として、一次治療でフッ化ピリミ
33 ジン系薬剤を使用した後の二次治療においても、フッ化ピリミジン系薬剤を継続投与する
34 ことのコンセンサスが得られている。そのために、胃癌においても一次治療に用いられた S-
35 1 を継続使用することが一部の日常臨床では行われていた。JACCRO GC05 試験⁽¹⁾ では、

1 S-1 継続投与の意義を検証することを目的として、一次治療に S-1 単剤またはシスプラチン
2 やドセタキセルなど S-1 とイリノテカン以外の薬剤との併用療法が施行された患者に対し
3 二次治療として、2 週毎のイリノテカン単独療法と S-1(2 週投与 1 週休薬)と 3 週毎のイリ
4 ノテカン併用療法が第 III 相試験として比較された。その結果、二次治療における S-1 の継
5 続投与は、生存期間の有意な改善が得られず(生存期間中央値 8.8 カ月 vs . 9.5 カ月; HR
6 0.99, p = 0.92), さらに発熱性好中球減少や下痢などの有害事象の増強が示された。また,
7 ランダム化第 II 相試験(CCOG0701⁽²⁾)においても S-1 の増悪後の継続投与(S-1+パクリタ
8 キセル)とパクリタキセル単独が比較され、S-1 継続の有効性が確認されなかった。これら
9 の結果をもって S-1 の継続投与は臨床的意義が否定された。S-1 以外のフッ化ピリミジン系
10 薬剤(フルオロウラシル, カペシタビン)における報告はないが同様の作用機序が推定さ
11 れるため、切除不能進行・再発胃癌の二次治療においてフッ化ピリミジン系薬剤治療増悪後
12 の継続投与を行わないことを強く推奨する。

13 HER2 陽性転移性乳癌では、一次治療としてトラスツズマブが使用されて増悪確認後の
14 二次治療としてトラスツズマブの継続投与の有効性が比較試験において報告されている。
15 HER2 陽性胃癌においても後方視的な研究や単アームの試験によってトラスツズマブ継続
16 投与有効性が示唆されていたが、本邦で行われたランダム化第 II 相試験(WJOG7112G⁽³⁾)
17 においてトラスツズマブの継続投与とパクリタキセルの併用はパクリタキセル単独と比較
18 して主要評価項目の無増悪生存期間(中央値 3.7 vs 3.2 カ月, HR 0.91)を延長せず、また生
19 存期間(中央値両群 10 カ月 HR1.2)・奏効割合(33 vs 32%)も改善を認めず、継続投与の意
20 義は否定された。トラスツズマブ治療増悪後の継続投与を行わないことを強く推奨する。

21 切除不能進行・再発大腸癌では、一次治療にベバシズマブが使用されて増悪確認後の 2
22 次治療として VEGF 阻害剤(ベバシズマブ, ラムシルマブ, アフリベルセプト)による薬
23 剤の継続投与の有効性が比較試験において報告されている。進行再発胃癌においても同様
24 の治療戦略を検証するため、本邦にて第 III 相試験(RINDBeRG⁽⁴⁾)が行われたが、ラムシ
25 ルマブ(継続投与または休止期間を経て再投与)とイリノテカンの併用はイリノテカン単
26 と比較して主要評価項目の全生存期間(中央値 9.4 vs 8.5 カ月, HR 0.91)を延長しなかつ
27 た。ラムシルマブ群における継続使用(Beyond PD)または再投与(Re-challenge)の内訳
28 はそれぞれ 45%, 55%であったが、いずれのサブセットにおいても有効性は示されなかつ
29 た。ラムシルマブ治療増悪後の継続投与または再投与を行わないことを強く推奨する。

30 免疫チェックポイント阻害剤であるニボルマブ単剤の有効性を検証した
31 ATTRACTION-2 試験において、ニボルマブ治療増悪後に Beyond PD での継続使用をした
32 集団の検討が探索的に報告されている⁽⁵⁾。本試験ではもともと、PD 判断後において急速な
33 増悪のない PS が維持された症例に限って、ニボルマブまたはプラセボの継続投与がプロト
34 コールにより許容されていた。この検討においては、Beyond PD で治療されたニボルマブ
35 とプラセボ群を比較した際に、増悪後の生存がニボルマブ群で良い傾向にあった。第 III 相
36 試験の限られた少数例のサブセット解析であること、継続や PD は担当医判断であったこ

1 とから、選択バイアスを考慮する必要がある。免疫チェックポイント阻害剤については
2 Beyond PD または Re-challenge のいずれにおいても、エビデンスの蓄積は不十分であるた
3 め、今後は前向き試験での検証が望まれる。

4 推奨決定投票に際しては、事前協議にて免疫チェックポイント阻害剤の Beyond PD の
5 エビデンスについて詳細な記載をするようご意見をいただき、修正した。また、免疫チェ
6 ックポイント阻害剤の Beyond PD または Re-challenge のいずれにおいても、エビデンス
7 の蓄積は不十分であることから、解説文中に明確に記載した。また、推奨文には免疫チェ
8 ックポイント阻害剤についてのコメントは掲載しないことにした。

9 これらの協議を踏まえて投票を実施し、7 票中 7 票(100%)の合意を得て推奨の方向・強
10 さを決定した。

11 12 13 引用文献

- 14 [1] Tanabe K, Fujii M, Nishikawa K, et al.: Phase II/III study of second-line chemotherapy
15 comparing irinotecan-alone with S-1 plus irinotecan in advanced gastric cancer
16 refractory to first-line treatment with S-1 (JACCRO GC-05). *Ann Oncol* 2015; 26:
17 1916-1922. (G1C00841)
- 18 [2] Nakanishi K, Kobayashi D, Mochizuki Y, et al.: Phase II multi-institutional prospective
19 randomized trial comparing S-1 plus paclitaxel with paclitaxel alone as second-line
20 chemotherapy in S-1 pretreated gastric cancer (CCOG0701). *Int J Clin Oncol* 2016;
21 21: 557-565. (G1C01072)
- 22 [3] Makiyama A, Sukawa Y, Kashiwada T, et al.: Randomized, Phase II Study of
23 Trastuzumab Beyond Progression in Patients With HER2-Positive Advanced Gastric or
24 Gastroesophageal Junction Cancer: WJOG7112G (T-ACT Study). *Journal of clinical
25 oncology* 2020; 38: 1919-1927. (G7C00591)
- 26 [4] JPRN-UMIN000023065: An intergroup phase III trial of Ramucirumab plus Irinotecan
27 in third or more line Beyond progression after Ramucirumab for Advanced Gastric
28 cancer.2016 (UMIN000023065)
- 29 [5] Boku Narikazu, Satoh Taroh, Ryu Min-Hee, et al.: Nivolumab in previously treated
30 advanced gastric cancer (ATTRACTION-2): 3-year update and outcome of treatment
31 beyond progression with nivolumab. *Gastric cancer : official journal of the International
32 Gastric Cancer Association and the Japanese Gastric Cancer Association* 2021; 24: 946-
33 958. (G7F01886)

重要臨床課題 15 緩和的治療

CQ15-1

悪液質の状態の症例に対してアナモレリンは推奨されるか？

推奨文

不応性に至っていない悪液質の状態の進行胃癌症例に対して、食欲増進と体重増加を期待してアナモレリンを適正に処方することを弱く推奨する。(合意率 100% (7/7), エビデンスの強さ D)

解説

本 CQ に対する推奨の作成を行ううえで、悪液質を呈する進行胃癌症例を対象として、アナモレリンを投与した場合の QOL の向上・身体機能の改善・生存期間の延長・食欲不振の改善・体重減少の改善・コストをアウトカムとして設定した。

重要臨床課題として“緩和治療”を設定し、MEDLINE 及び Cochrane Library で”advanced gastric cancer” or ”stomach neoplasms”、 ”cachexia” or ”anorexia-cachexia syndrome”、 ”anamorelin”、 ”QOL” or ”survival” or ”physical function” or ”appetite” or ”body weight” or ”cost”、 ”nutritional” or ”exercise” or ”psychological” or ”counseling”のキーワードで検索した。検索期間は、2019 年 9 月～2024 年 1 月までとした。上記のキーワードで 1,086 編 (MEDLINE146 編、Cochrane Library940 編) が抽出された。一次スクリーニングで 8 編、二次スクリーニングで 6 編が抽出された。内 Review1 編とアウトカムに該当しない 1 編を除いた 4 編を採用とした。しかし、胃癌のみを対象とした報告はなく、すべての文献で複数のがん種が組み込まれていた。一方、アナモレリンの効果ががん種によって異なる事は考えにくく、20 種以上のがん種を含む無作為化比較試験において、プラセボに対するアナモレリンの除脂肪体重 (lean body mass (LBM)) の増加が確認されていることからがん種の違いによるアナモレリンの有効性及び安全性に与える影響は小さいと考えられた 1)。これより、研究が先行している非小細胞肺癌を対象とした無作為化比較試験 3 編とメタアナライシス 1 編を追加して検討した。

がん悪液質は、通常の栄養サポートでは回復困難な、骨格筋量の持続的な減少を特徴とする複合的な代謝異常症候群で、進行性の機能障害に至る 2)。進行がん患者の 80-90%に認められ、体重減少、食欲不振、倦怠感などの典型的な症状に加えて、生存に大きく影響する予後因子でもある。疾患概念が曖昧でもあり、長く有効性が確立された治療は存在しない状況であったが、2011 年、European Palliative Care Research Collaborative (EPCRC) は診断基準と病期分類基準を確立したコンセンサスレポート 2)を公表し、が

1 ん悪液質を、前悪液質(pre-cachexia)、悪液質(cachexia)、そして不応性悪液質
2 (refractory cachexia)の3つの病期にわけて、前悪液質と悪液質の病期に、集学的な(薬
3 物、運動、栄養、心理療法など)の早期介入の必要性を推奨した。一方、2022年本邦で非
4 小細胞肺癌、胃癌、膵癌、大腸癌におけるがん悪液質に対して承認されたアナモレリン
5 は、グレリン受容体に作用して食欲亢進や成長ホルモン分泌を促進するグレリン様作用薬
6 で、がん悪液質の病期における患者の体重および筋肉量の増加や食欲の増加効果が報告さ
7 れている。がん悪液質の全体像における有用性を論じるのはまだ将来のことになるが、現
8 時点でのがん悪液質を呈する胃癌患者に対するアナモレリン投与の有用性を明確にする
9 ことは重要な臨床課題であると考えた。

10 本CQに対する推奨の作成にあたっては、益として「QOLの向上」「身体機能の改善」
11 「生存期間の延長」を最も重視し、次いで「食欲不振の改善」「体重減少の改善」、そして
12 害として「有害事象」「費用」を重要なアウトカムとした。

13
14 本臨床疑問に関して、進行胃癌症例に対するアナモレリン投与と対照を比較した前向き
15 試験報告はなく、すべて観察研究のみである。一方、非小細胞肺癌においては、多施設共
16 同臨床第Ⅲ相試験が行われている。Temelら3)は、プラセボ対照の無作為化比較試験
17 (ROMANA1/2試験)において、身体機能の改善は得られなかったものの、12週間の観
18 察期間におけるアナモレリン投与群の有意な除脂肪体重増加と、有意な食欲不振-悪液質症
19 状(食欲不振/悪液質に特化したQOL調査票(FAACT(Functional Assessment of
20 Anorexia/Cachexia Therapy))の改善を報告している。本試験ではさらに24週間投与した
21 時の臨床効果の持続性を検証するための延長試験が行われ、体重増加効果がその後12週
22 間維持されたことが報告されている4) (ROMANA3試験)。また、本邦においても非小細
23 胞肺癌を対象としたプラセボ対照無作為化比較試験が行われており5)、12週間のLBMの
24 有意な増加と食欲の改善が認められている。また、海外試験同様、運動機能評価(握力/6
25 分間歩行距離)には有意な差が認められなかった。5つの臨床試験1331症例のmeta-
26 Analysisにおいても、体重、除脂肪体重の有意な増加が報告されている6)。以上、対象と
27 するがん種は異なるものの、食欲不振と体重減少の改善についてはほぼ一貫した結果とな
28 っている。これらのデータを外挿して本CQでの推奨作成のベースに使用した。

29 QOLの向上については、食欲不振関連のQOL評価として本邦で実施された2つの非盲
30 検非対照単群試験が報告されている。Hamauchiら7)はがん悪液質状態の進行性消化器癌
31 患者50症例(胃癌5例、膵癌5例、大腸癌40例)に対するQuestionnaire for Cancer
32 Patients Treated With Anticancer Drugs(QOL-ACD)の食欲関連質問事項のスコア改善を
33 示したが、QOL-ACD総スコアには明らかな変化は認めなかったと報告している。Naito
34 らは8)、対象症例102例(非小細胞肺癌81例、胃癌5例、膵癌6例、大腸癌10例)に
35 対して、食欲不振/悪液質症状を評価する尺度としてのFAACT(Functional Assessment
36 of Anorexia/Cachexia Therapy)-5IASSスコアが、 ≥ 2 ポイント増加した患者の割合は、9

1 週間で 61.0%であり、治療期間中を通じて>45%を維持されていたと報告している。ま
2 た、QOL-ACD の食欲関連質問事項平均スコアは 3 つの項目すべて 3 週間後に増加しそ
3 の後も維持していた。

4 身体機能の改善については、進行性消化器癌患者(20 症例：胃癌 8 例、膵癌 9 例、大腸
5 癌 3 例)での後ろ向き研究 1 報 9)において、握力に差がなかったことが報告されているの
6 みである。過去の非小細胞肺癌症例を対象とした以前の研究においても運動機能の改善を
7 示した報告は少なく、悪液質のがん患者の身体活動を改善するためには、栄養サポートや
8 理学療法等の集学的介入モデルが提唱されている。

9 生存期間の延長に関連する報告として、Tsukiyama ら 10)は、アナモレリン早期中止と
10 生存率との関連因子の解析を単施設 40 症例（非小細胞肺癌 13 例、胃癌 7 例、膵癌 12
11 例、大腸癌 8 例）で行い、早期中止（4 週間内）が生存期間の短縮と関連あることを報告
12 しているが、サンプルサイズが小さいこと、単施設での研究及びバイアス等が limitation
13 となる。Naito ら 8)は、アナモレリンの生存への関与を調べるため、composite clinical
14 response (CCR)率（ベースラインから体重が $\geq 5\%$ 増加した生存患者の割合）を用いた評価
15 を行い、主要評価項目である 9 週後の CCR 率 25.9%(95%CI：18.3%-35.3%)の達成を報
16 告している。

17 食欲不振の改善と体重減少の改善については、程度の差はあれ、すべての報告で支持さ
18 れていた。消化器癌を対象とした Hamauchi ら 7)は、除脂肪体重 (LBM) の維持改善は
19 63.3%(95%CI：48.3%-76.6%)と主要評価項目の達成を報告している。腫瘍臓器別には、
20 胃癌 40%、膵癌 100%、大腸癌 61.5%であった。食欲不振の改善と体重減少の改善につい
21 ては、すでに、非小細胞肺癌を対象とした国内外の臨床試験においても同様な報告が多数
22 なされおり、消化器癌患者における食欲改善の程度や体重変化の軌跡は同等である。

23 有害事象については、刺激伝道系抑制 (10.7%)、高血糖 (4.3%)、肝機能障害
24 (6.4%) 等が知られている 11)。計画された臨床研究をみると、Hamauchi ら 7)は、
25 76.9%に有害事象発症、10.2%が重篤であり、10.2%が治療中止となったことを報告して
26 いる。Naito ら 8)は、87.1%に有害事象発症、22.8%が重篤であり、11.9%が治療中止と
27 なったことを報告している。両報告とも死亡症例には因果関係はないと報告している。適
28 応は、不応性悪液質に至る前の悪液質の段階であることに留意する必要がある。また、本
29 剤は、胃癌におけるがん悪液質に対して、100mg を 1 日 1 回空腹時投与で保険適応となっ
30 ている。本剤投与により体重増加又は食欲改善が認められない場合、投与開始 3 週後を
31 目途に原則中止することと添付文書に記載がある。すでに市販後全例調査も終了し、有害
32 事象の把握もできている。効能・効果に関連する使用上と安全性に注意して、適正に使用
33 する範囲では利益は期待できる。

34 胃癌症例に特化したアナモレリンの有用性についての科学的根拠はかなり乏しい。但
35 し、非小細胞肺癌を対象とした臨床研究の結果と比較すると、運動機能についての改善に
36 はつながらないものの LBM/体重、および食欲の増加についてはほぼ同じ結果となってい

1 る。悪液質が臓器別に異なる発生機序ではないことを踏まえて、検討するデータを補完し
2 た。また、悪液質が複合的な代謝異常症候群であることを鑑みると、治療介入も薬理的
3 介入のみで解決できるものでもなく、今後、集学的介入の必要性が増すことになる。

4 推奨決定投票を実施し、7票中7票(100%)が行うことを弱く推奨するに投票し、70%以
5 上の合意を得て推奨の方向・強さを決定した。

6 7 引用文献

- 8 [1] Garcia JM, Boccia RV, Graham CD, et al.: Anamorelin for patients with cancer
9 cachexia: an integrated analysis of two phase 2, randomised, placebo-controlled,
10 double-blind trials. *Lancet Oncol* 2015; 16: 108-16. (G7F02483H)
- 11 [2] Fearon K, Strasser F, Anker SD, et al.: Definition and classification of cancer
12 cachexia: an international consensus. *Lancet Oncol* 2011; 12: 489-95.
13 (G7F02482H)
- 14 [3] Temel JS, Abernethy AP, Currow DC, et al.: Anamorelin in patients with non-small-
15 cell lung cancer and cachexia (ROMANA 1 and ROMANA 2): results from two
16 randomised, double-blind, phase 3 trials. *Lancet Oncol* 2016; 17: 519-531.
17 (G7F02484H)
- 18 [4] Currow D, Temel JS, Abernethy A, et al.: ROMANA 3: a phase 3 safety extension
19 study of anamorelin in advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC) patients with
20 cachexia. *Ann Oncol* 2017; 28: 1949-1956. (G7F02479H)
- 21 [5] Katakami N, Uchino J, Yokoyama T, et al.: Anamorelin (ONO-7643) for the
22 treatment of patients with non-small cell lung cancer and cachexia: Results from a
23 randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter study of Japanese patients
24 (ONO-7643-04). *Cancer* 2018; 124: 606-616. (G7F02480H)
- 25 [6] Rezaei S, de Oliveira LC, Ghanavati M, et al.: The effect of anamorelin (ONO-7643)
26 on cachexia in cancer patients: Systematic review and meta-analysis of randomized
27 controlled trials. *J Oncol Pharm Pract* 2023; 29: 1725-1735. (G7F02481H)
- 28 [7] Hamauchi Satoshi, Furuse Junji, Takano Toshimi, et al.: A multicenter, open-label,
29 single-arm study of anamorelin (ONO-7643) in advanced gastrointestinal cancer
30 patients with cancer cachexia. *Cancer* 2019; 125: 4294-4302. (G7F01955)
- 31 [8] Naito Tateaki, Uchino Junji, Kojima Toru, et al.: A multicenter, open-label, single-
32 arm study of anamorelin (ONO-7643) in patients with cancer cachexia and low body
33 mass index. *Cancer* 2022; 128: 2025-2035. (G7F01956)
- 34 [9] Takeda Kazuya, Sakayauchi Toru, Kubozono Masaki, et al.: Palliative radiotherapy
35 for gastric cancer bleeding: a multi-institutional retrospective study. *BMC Palliat*
36 *Care* 2022; 21: 52. (G7F01952)

- 1 [10] Tsukiyama Ikuto, Iwata Takashi, Takeuchi Tomoko, et al.: Factors associated with
2 early discontinuation of anamorelin in patients with cancer-associated cachexia.
3 Support Care Cancer 2023; 31: 621. (G7F02053)
4 [11] 小野薬品工業株式会社: エドルミズ錠 50mg 添付文書. 2021: . (G7F02478H)
5

胃癌治療ガイドライン改訂第7版(案)

1 CQ15-2

2 出血性進行胃癌の緩和的治療として放射線照射は推奨されるか？

3

4 推奨文

5 治癒切除不能の出血性進行胃癌症例に対して、全身状態と予後を考慮して、止血目的に放
6 射線照射を実施することを弱く推奨する。(合意率 100% (7/7), エビデンスの強さ C)

7

8 解説

9 本 CQ に対する推奨の作成を行ううえで、出血性進行胃癌症例を対象として、放射線照
10 射を実施した場合の QOL の改善・止血成功率(輸血不要、Hb 改善、再処置なし)・生存期
11 間の延長・有害事象・コスト (費用)・照射後の外科的手術適応をアウトカムとして設定
12 した。

13

14 重要臨床課題として“緩和治療”を設定し、MEDLINE 及び Cochrane Library で”
15 advanced gastric cancer” or ”stomach neoplasms”、”hemorrhage” or ”bleeding”、
16 ”radiotherapy”、”surgery” or ”gastrectomy”、”palliative care” or ”palliative medicine” or
17 ”QOL” or ”survival” or ”toxicity” or ”thromboembolism” or ”endoscopy” or ”cost”のキーワ
18 ドで検索した。検索期間は、2019 年 9 月～2024 年 1 月までとした。上記のキーワードで
19 1,086 編 (MEDLINE146 編、Cochrane Library940 編) が抽出された。一次スクリーニン
20 グで 135 編、二次スクリーニングで 23 編が抽出された。内、アウトカムに該当しない 3
21 編を除いた 20 編を採用とした。介入研究はなく、メタ解析 2 編の他はすべて観察研究
22 (前向き研究 2 件、症例集積研究 16 件) であった。これに、前向き観察研究 (pilot
23 study) 1 報 1) を追加して検討した。

24

25 切除不能進行胃癌における腫瘍からの出血は、患者の生命維持を脅かす腫瘍関連合併
26 症であり、頻回な輸血や入院管理が必要となるため、患者の生存や QOL に大きな負の影
27 響を及ぼす。活動性の出血の場合はまず、内視鏡治療や経カテーテル動脈塞栓術が有効な
28 選択肢として検討されるが、止血困難な場合は、姑息的外科手術が検討される。しかし、
29 外科的切除術は、高齢患者や全身状態の悪い患者にとっては適応が困難な場合も多い。一
30 方、出血性進行胃癌に対する放射線照射療法は、低侵襲かつ有効性が報告されはじめてい
31 る。但し、日本放射線腫瘍研究グループ (JROSG) の調査でも、日常診療における使用実
32 数はまだ少ない 2)。そこで外科的緩和手術に対する放射線照射療法の有用性を明確にする
33 ことは重要な臨床課題であると考えた。

34

35 本 CQ に対する推奨の作成にあたっては、益として「QOL の改善」を最も重視し、
36 次いで「止血成功率(輸血不要、Hb 改善、再処置なし)」「生存期間の延長」、害として「有
害事象」「コスト (費用)」「照射後の外科的手術適応」を重要なアウトカムとした。

1
2 検索の結果、本臨床疑問に関して、出血性進行胃癌症例を対象とした放射線照射療法
3 の臨床研究で、外科的緩和手術と直接比較した研究報告はなく、すべて観察研究のみであ
4 る。また、コストと照射後の外科的手術適応についての研究報告もなかった。QOL 評価
5 については、海外から前向き観察研究が報告されている。Teyらの報告3)では、出血性
6 進行胃癌 50 症例に対して、放射線照射 (36Gy/12 分割照射) を行い、40 症例が奏効
7 (80.0%)、生存期間の中央値は 83 日(2-1225 日)であった。健康関連 QOL (HRQOL)
8 を、EORTC QLQ-C30、STO22 を用いて評価した結果、EORTC QLQ-C30 の疲労、悪
9 心嘔吐、および痛みのサブスケール及び STO22 の嚥下障害、疼痛のサブスケールにおい
10 て、照射終了時に 3-4 割の患者に改善がみられ、照射完了後 1 か月まで持続していた。ま
11 た、全体的な健康状態、その他のサブスケールでも改善がみられた。また、Sugitaら 4)
12 は、症例集積研究で、出血性胃癌 33 症例において放射線照射 24 症例有効 (73%) であ
13 り、32 症例 (94%) が退院あるいはホスピスに転院ができたと報告している。

14 単施設報告あるいは後ろ向き観察研究が多い中、本邦からは 2 報の前向き観察研究が
15 報告されている。JROSG から報告された、出血性胃癌に対する緩和放射線療法の多施設
16 前向き観察研究 5)では、輸血実施あるいはヘモグロビン値 8.0g/dL 未満の出血性進行胃癌
17 症例を対象として、55 症例(2 症例未照射含む)が組み入れられた。ヘモグロビン値
18 8.0g/dL 以上、連続した 7 日間輸血なし、局所救助治療が必要なかった症例を有効判定と
19 して、69.1% (38/55) が有効であった。また、有効症例のうち再出血が 31.6% (12/38)
20 に認められた。全生存期間中央値は 3.8 カ月(2.8-6.1 カ月)であった。放射線照射前に薬物
21 療法を受けていなかった症例においては 26.3% (5/19) が照射後薬物療法を開始してお
22 り、放射線照射前に薬物療法を受けていた症例においては 30.6% (11/36) が照射後薬物
23 療法を再開できていた。また、Tanakaら 1)は、前向き観察研究において 33 症例登録、31
24 症例が 20Gy/5 分割の初期用量を受け、25 症例有効 (80%)、うち 13 症例に再出血
25 (52%) があり、15Gy/5 分割照射サルベージ用量で再照射した 6 症例全員有効であった
26 と報告している。また、初回照射有効 25 症例のうち、8 症例 (32%) は照射後化学療法が
27 行われている。生存期間中央値は 91 日(46~299 日)だった。グレード 3 以上の有害事象は
28 観察されなかった。後ろ向き観察研究では、放射線単独による止血成功率の報告が 2 報あ
29 る。Teyら 6)は、出血性進行胃癌 103 症例において放射線照射 83 症例 (80.6%) に有効
30 であり、生存期間中央値 85 日と報告している。また、Teyら 7)は 7 件の非比較後ろ向き
31 研究、合計 291 人の患者のメタ解析を行い、出血 254 人中 138 人に有効 (74%)、放射線
32 照射を受けた患者の 3 分の 2 以上に臨床的利益がもたらされると報告している。他、化学
33 放射線治療も含まれるものもあり症例集積研究の結果 8)-17) では 50-95%と幅広いもの
34 の、凡そ有効性は 70-80%程度の効果の報告が多く、ある程度は期待できる。

35
36 生存期間については、Takedaら 18)は、多施設後ろ向き研究で出血性進行胃癌に対す

1 る緩和放射線治療を受けた患者 117 人を解析報告している。生存期間の中央値は 3.7 か
2 月、6 か月生存率 37.3%、1 年生存率 18.6%と報告している。Vani ら 19)は 10 件の非比
3 較後ろ向き研究と 1 件の前向き研究、合計 409 人の患者のメタ解析を行い、奏効率
4 0.77(95%CI 0.73-0.81)、平均生存期間 3.31 か月 (2.73-3.9 か月)と報告している。前向
5 き研究 3 報告が、2.8 か月 3)、3 か月 1)、3.8 か月 5)の報告であるのに対して、症例集積
6 研究では、3 か月から 6 か月未満、1 年生存率は 8~15%程度と前向き観察研究とほぼ同様
7 の結果であった 6)、8)、12)、13)、15)、16)、18)、20)。

8
9 副作用に関しては、JROSG の前向き観察研究 5)における主な放射線関連有害事象
10 は、吐き気、食欲不振、疲労、下痢であり (G1:20%, G2:16%, G3:2%)、大半の症例
11 は、放射線療法に起因する有害事象を経験しなかった。Takeda ら 18)による多施設後ろ向
12 き研究 117 人の解析では、放射線関連有害事象グレード 2 以上は 17.5%、グレード 3 以上
13 の急性有害事象が 6 例(5.0%)に発現した。そのうち 5 人はグレード 3 の食欲不振で、1 人
14 の患者は肝浸潤胃癌症例でグレード 4 の胃穿孔であった。Tey ら 6)は、115 症例中、グレ
15 ード 3 有害事象 3 例 (3%)、悪心嘔吐 1 例、食欲不振 1 例、胃炎 1 例を報告している。
16 症例集積研究においても、放射線単独では Grade1~2 の悪心・食欲不振程度であり、
17 Grade3 以上の有害事象はほとんどない。一方、放射線化学療法の場合は、グレード 3 以
18 上の悪心、食欲不振、血液毒性が 1~5%にみられた。6)、8)、9)、10)、11)、12)、
19 14)、15)、16)、17)、18)、21)

20
21 Yagi ら 22)は、内視鏡的止血処置を受けた出血性進行胃癌 86 症例において、その後
22 外科的緩和手術を受けた 23 症例と放射線照射を受けた 25 症例を比較して報告している。
23 外科的手術は、胃全摘術(69.6%)、遠位胃切除術(26.1%)、胃部分切除術(4.3%)であった。
24 重篤な術後合併症(小腸穿孔と麻痺性イレウス)は 2 人(8.6%)に認められた。手術後化学療
25 法を受けた患者と受けなかった患者の生存期間中央値は、それぞれ 12.5 カ月と 3.1 カ月(p
26 ≤ 0.001)であった。一方、放射線照射では、22 症例 (88%)で止血を達成し、10 人(40%)
27 に再出血が認められた。化学療法を受けた患者と受けなかった患者の MST は 6.5 カ月と
28 1.6 カ月だった($p < 0.001$)。治癒切除不能な胃癌による腫瘍出血は、全身化学療法を阻害
29 し、予後を悪化させることがある。止血後の早期の化学療法開始あるいは再開を視野に入
30 れた治療戦略も検討する必要がある。

31 以上、出血性進行胃癌に対する放射線照射は、70~80%の止血効果は期待できるもの
32 の、20~30%には止血効果は期待できず、また 30~40%に再出血を認めることから、止
33 血効果は外科的手術に劣ることが予想される。一方、出血性進行胃癌症例の生存期間が 3
34 か月~6 か月未満と短いことは、背景に原疾患進行がある影響が大きく、出血時、外科的
35 手術適応が困難となるような全身状態不良の状況が多いことも予想できる。その際には、
36 侵襲の少ない放射線照射の有用性が期待される。放射線照射は手術不能な出血性胃癌症例

1 に対する有用な治療戦略であることには間違いなく、患者の全身状態と今後の見通しを含
2 めた十分な検討が重要になる。

3 推奨決定投票を実施し、7票中7票(100%)が行うことを弱く推奨するに投票し、70%以
4 上の合意を得て推奨の方向・強さを決定した。

6 引用文献

- 7 [1] Tanaka O, Sugiyama A, Omatsu T, et al.: Hemostatic radiotherapy for inoperable
8 gastric cancer: a pilot study. *Br J Radiol* 2020; 93: 20190958. (G7F02494H)
- 9 [2] Kosugi Takashi, Shikama Naoto, Saito Tetsuo, et al.: A Nationwide Survey in Japan
10 of Palliative Radiotherapy for Bleeding in Gastrointestinal and Genitourinary Tumor
11 Patients. *World J Oncol* 2016; 7: 29-33. (G7F02071)
- 12 [3] Tey Jeremy, Zheng Huili, Soon Yu Y, et al.: Palliative radiotherapy in symptomatic
13 locally advanced gastric cancer: A phase II trial. *Cancer Med* 2019; 8: 1447-1458.
14 (G7F01957)
- 15 [4] Sugita Hirofumi, Sakuramoto Shinichi, Mihara Yoshiaki, et al.: Verification of the
16 Utility of Palliative Radiotherapy for Hemostasis of Gastric Cancer Bleeding: a Case
17 Control Study. *J Gastrointest Cancer* 2022; 53: 420-426. (G7F02020)
- 18 [5] Saito Tetsuo, Kosugi Takashi, Nakamura Naoki, et al.: Treatment response after
19 palliative radiotherapy for bleeding gastric cancer: a multicenter prospective
20 observational study (JROSG 17-3). *Gastric cancer : official journal of the*
21 *International Gastric Cancer Association and the Japanese Gastric Cancer*
22 *Association* 2022; 25: 411-421. (G7F01991)
- 23 [6] Tey Jeremy, Choo Bok Ai, Leong Cheng Nang, et al.: Clinical outcome of palliative
24 radiotherapy for locally advanced symptomatic gastric cancer in the modern era.
25 *Medicine (Baltimore)* 2014; 93: e118. (G7F02037)
- 26 [7] Tey Jeremy, Soon Yu Yang, Koh Wee Yao, et al.: Palliative radiotherapy for gastric
27 cancer: a systematic review and meta-analysis. *Oncotarget* 2017; 8: 25797-25805.
28 (G7F02043)
- 29 [8] Kim Michelle M, Rana Vishal, Janjan Nora A, et al.: Clinical benefit of palliative
30 radiation therapy in advanced gastric cancer. *Acta Oncol* 2008; 47: 421-427.
31 (G7F01935)
- 32 [9] Kawabata Hideaki, Fujii Takashi, Yamamoto Tetsuya, et al.: Palliative Radiotherapy
33 for Bleeding from Unresectable Gastric Cancer Using Three-Dimensional Conformal
34 Technique. *Biomedicines* 2022; 10: . (G7F01945)
- 35 [10] Lee Yun Hee, Lee Jeong Won, Jang Hong Seok: Palliative external beam
36 radiotherapy for the treatment of tumor bleeding in inoperable advanced gastric

- 1 cancer. *BMC Cancer* 2017; 17: 541. (G7F01946)
- 2 [11] Yu Jesang, Jung Jinhong, Park Sook Ryun, et al.: Role of palliative radiotherapy in
3 bleeding control in patients with unresectable advanced gastric cancer. *BMC Cancer*
4 2021; 21: 413. (G7F01950)
- 5 [12] Kondoh Chihiro, Shitara Kohei, Nomura Motoo, et al.: Efficacy of palliative
6 radiotherapy for gastric bleeding in patients with unresectable advanced gastric
7 cancer: a retrospective cohort study. *BMC palliative care* 2015; 14: 37. (G7F01951)
- 8 [13] Chaw Cheng Lee, Niblock Paddy G, Chaw Cheng Shu, et al.: The role of palliative
9 radiotherapy for haemostasis in unresectable gastric cancer: a single-institution
10 experience. *Ecancermedalscience* 2014; 8: 384. (G7F01983)
- 11 [14] Hiramoto Shuji, Kikuchi Ayako, Tetsuso Hori, et al.: Efficacy of palliative
12 radiotherapy and chemo-radiotherapy for unresectable gastric cancer demonstrating
13 bleeding and obstruction. *Int J Clin Oncol* 2018; 23: 1090-1094. (G7F02003)
- 14 [15] Tey Jeremy, Back Michael F, Shakespeare Thomas P, et al.: The role of palliative
15 radiation therapy in symptomatic locally advanced gastric cancer. *Int J Radiat Oncol*
16 *Biol Phys* 2007; 67: 385-388. (G7F02008)
- 17 [16] Hashimoto Kenji, Mayahara Hiroshi, Takashima Atsuo, et al.: Palliative radiation
18 therapy for hemorrhage of unresectable gastric cancer: a single institute experience. *J*
19 *Cancer Res Clin Oncol* 2009; 135: 1117-1123. (G7F02015)
- 20 [17] Sugita Hirofumi, Sakuramoto Shinichi, Mihara Yoshiaki, et al.: Verification of the
21 Utility of Palliative Radiotherapy for Hemostasis of Gastric Cancer Bleeding: a Case
22 Control Study. *J Gastrointest Cancer* 2022; 53: 420-426. (G7F02020)
- 23 [18] Takeda Kazuya, Sakayauchi Toru, Kubozono Masaki, et al.: Palliative radiotherapy
24 for gastric cancer bleeding: a multi-institutional retrospective study. *BMC Palliat*
25 *Care* 2022; 21: 52. (G7F01952)
- 26 [19] Viani Gustavo Arruda, Arruda Caio Viani, Hamamura Ana Carolina, et al.: Palliative
27 radiotherapy for gastric cancer: Is there a dose relationship between bleeding
28 response and radiotherapy? *Clinics (Sao Paulo)* 2020; 75: e1644. (G7F01971)
- 29 [20] Mitsunashi Norio, Ikeda Hajime, Nemoto Yoshitaka, et al.: Hemostatic Effect of
30 Palliative Radiation Therapy in Preventing Blood Transfusions from Bleeding
31 Occurring within Advanced Gastric Cancer. *Palliative medicine reports* 2021; 2: 355-
32 364. (G7F02044)
- 33 [21] Asakura Hirofumi, Hashimoto Takayuki, Harada Hideyuki, et al.: Palliative
34 radiotherapy for bleeding from advanced gastric cancer: is a schedule of 30 Gy in 10
35 fractions adequate? *J Cancer Res Clin Oncol* 2011; 137: 125-130. (G7F02016)

- 1 [22] Yagi Shusuke, Ida Satoshi, Namikawa Ken, et al.: Clinical outcomes of palliative
2 treatment for gastric bleeding from incurable gastric cancer. Surg Today 2023; 53:
3 360-368. (G7F02055)
4

胃癌治療ガイドライン改訂第7版(案)

重要臨床課題 16 周術期化学療法

CQ16-1

根治切除可能な進行胃癌・食道胃接合部癌に対して術前化学療法は推奨されるか？

推奨文

根治切除可能な進行胃癌・食道胃接合部癌に対する術前補助化学療法については明確な推奨ができない。(合意率 89.5% (17/19), エビデンスの強さ C)

解説

胃癌の術後補助化学療法については、本邦では ACTS-GC 試験^[1]により S-1 単独療法が手術単独療法と比較して治癒率の向上をもたらすことが明らかにされ、近年では pStage III の胃癌に対して S-1+ドセタキセル^[2], S-1/カペシタビン+オキサリプラチン^[3,4]などの 2 剤併用療法が標準治療とされている。しかし、胃癌の術後は経口摂取が低下するなどのために強力な化学療法を行うことが難しいだけでなく、合併症などにより術後補助化学療法ができない症例もある。ATTRACTION-5 試験^[5]にて免疫チェックポイント阻害剤の併用による上乗せ効果が示されなかったことを考えると、胃癌の術後補助化学療法においてさらなる併用療法が開発される余地は大きくないことが予想される。一方、MAGIC 試験^[6]によって術前後の周術期補助化学療法が手術単独よりも治癒率の向上をもたらしたことが示されて以降、世界的には新規治療の開発は術前を含めた周術期補助化学療法が中心になってきている。本邦においては、高度リンパ節転移やスキルス胃癌などの手術単独では予後不良な症例を対象として、術前補助化学療法が検討されてきた。総肝動脈、腹腔動脈、脾動脈などに沿って長径 3 cm 以上のリンパ節転移、隣接する 2 個以上の長径 1.5 cm 以上のリンパ節転移、少数の大動脈周囲リンパ節 (No. 16a2,b1) のいずれかがある場合には「Bulky N」とされ、手術単独では予後不良である。高度リンパ節転移症例に対して術前に S-1+シスプラチン併用療法を用いた術前補助化学療法を行うことにより極めて良好な成績が報告^[7]され、比較試験の結果ではないものの標準治療として認識されている。

術前には強力な化学療法を行いやすく、治癒率の向上が期待される。しかし、術後補助化学療法は治癒切除された症例を対象とするため、組織学的な所見に基づいて適応を正確に決めることができるのに対して術前補助化学療法では画像診断で適応を決めるため、補助化学療法が必要でない早期癌の症例が対象となってしまうことや、逆に通常の画像検査では診断困難な腹膜転移を有する症例など切除不能な症例が対象となるデメリットもある。また、化学療法中に増悪して切除不能となるリスクや、さらには、術後合併症が増えるなどのデメリットも考えられる。これらのメリット・デメリットを考えると、比較試験により現在の標準治療である術後補助化学療法に対する術前補助化学療法の優越性だけでなく、化学療法の副作用や過大・過小診断の頻度、増悪して切除不能となる頻度、術後合併症発生率

1 の差, および QOL も明らかにされなければならない。現在, 本邦においても臨床試験が進行中であるが, 術前補助化学療法は重要な課題である。

2 文献検索に際しては, 重要臨床課題として“周術期化学療法”を設定し, MEDLINE で
3 ““Gastric cancer”, “Stomach neoplasms”, “Gastro-oesophageal junction cancer”, “Resectable”,
4 “Resected”, “Locally advanced”, “Pre-operative”, “Neoadjuvant”, “Perioperative”,
5 “Chemotherapy”のキーワードで検索した。Cochrane Library も同様のキーワードで検索し
6 た。検索期間は 2019 年 9 月 1 日～2024 年 1 月 31 日までとした。上記のキーワードにて
7 1,229 編 (Cochrane Library 901 編, MEDLINE 328 編) が抽出され, これにハンドサーチ
8 34 編を加えた 1,263 編より, 一次スクリーニングで 73 編, 二次スクリーニングで 11 編の
9 ランダム化比較試験の論文が抽出されたが, 1 編^[8]は 5 年生存率の記載のみであったため,
10 メタアナリシスから除外された。下記では, 残り 10 編について解説する。本 CQ に対する
11 推奨の作成を行ううえで, 根治切除可能な進行胃癌・食道胃接合部癌に対して術前化学療法
12 の有無を比較した際に, 「生存期間」, 「再発率」, 「R0 切除率」, 「術後合併症」の 4 項目をア
13 ウトカムとして設定し, システマティックレビューを行った。また, 推奨に際しては「生存
14 期間」を重要視したが, 海外と日本の胃癌診療の違いを考慮した。

15 以下に解説する 10 編のメタアナリシスでは, 最も重要である生存期間においてハザード
16 比が 0.763 (95% CI : 0.686-0.848, $p < 0.0001$) と有意に術前補助化学療法の益が示されて
17 いるが, 下記に示すように厳密に同じ術後補助化学療法 (未施行を含む) をベースとして術
18 前補助化学療法の有無を比較したものでは一貫した結果がえられておらず, また, 国内から
19 の報告は 1 つのみであり, 切除可能な胃癌における手術単独で治癒可能な早期胃癌の割合
20 や手術成績の海外と本邦との差を鑑みると, 海外からのエビデンスの解釈には注意を要す
21 る。そのため, エビデンスレベルは C (効果の推定値に対する確信は限定的である) とした。

22 手術単独をコントロールアームとして, 術前補助化学療法の有無だけを比較したものが 2
23 編あった。1 つは術前に 5-fluorouracil/leucovorin + cisplatin 併用療法が 2 コース行われた
24 が, ハザード比 0.84 (95% CI : 0.52-1.35, $p = 0.466$) であった^[9]。もう 1 つは FAMTX 療法
25 が 4 コース行われたが, むしろ手術単独群の方が良好な生存期間を示した (ハザード比記
26 載なし, 5 年生存率 : 21% vs 34%)^[10]。この 2 つの試験では, 術前補助化学療法 (術後な
27 し) の有効性には一貫した結果が得られていない。

28 同様に, 手術単独をコントロールアームとして, 術前後ともに化学療法行う周術期補助化
29 学療法の有無を比較したものが 3 編あった。術前後に 3 コースずつ ECF 療法を行う MAGIC
30 試験^[6]では, 手術単独と比較して全生存期間でのハザード比は 0.75 (95%CI : 0.60-0.93,
31 $p = 0.009$) であり, 5 年生存率は 36% vs 23%であった。次に, FP 療法を術前に 2-3 コース,
32 術後に 3-4 コース行うことにより, 手術単独と比較して全生存期間のハザード比は 0.69
33 (95%CI : 0.50-0.95, $p = 0.02$) であり, 5 年生存率も 38% vs 24%であった^[11]。このように,
34 術前後の周術期補助化学療法を 1 つの治療戦略と考えると, 手術単独に対する生存期間の
35 優越性は一貫性をもって示されている。さらには, 周術期補助化学療法の治療レジメン間を
36

1 比較した、FLOT4 試験^[12]では、MAGIC 試験で優越性を示した ECF 療法に対して FLOT
2 療法のハザード比は 0.77 (95%CI : 0.63-0.94, p=0.012) であり、FLOT 療法の優越性が示
3 され、欧米では FLOT 療法を用いた周術期補助化学療法が標準治療とされている。しかし、
4 術後に同じ補助化学療法を行った群との比較ではないため、手術+術後補助化学療法と比
5 較して術前化学療法の有用性を示したとはいえない。

6 2 群間で同じ術後補助化学療法を行い、術前補助の有無を比較した報告が 3 つあった。1
7 つ目は中国で行われた比較試験^[13]であり、術前補助化学療法群では SOX 療法を術前に行
8 い、手術先行群とともに術後に SOX 療法を行ったものであるが、術前補助化学療法群の方が
9 良好な生存期間を示した(ハザード比記載なし, 2 年生存率は 86.7% vs 70.0%, p<0.0001)。
10 2 つ目は韓国で行われた PROGIDY 試験^[14]であり、術前に DOS 療法を 3 コース行い、手
11 術先行群とともに S-1 による術後補助化学療法が行われたが、プライマリーエンドポイント
12 である無増悪生存期間におけるハザード比 0.700 (95% CI : 0.52-0.95, p=0.023) であった。
13 また、追加解析では、全生存期間のハザード比 0.72 (95% CI : 0.54-0.96, p=0.027) と報告
14 されている。しかし、2 剤併用の術後補助化学療法を行った場合の術前補助化学療法の意義
15 は不明である。3 つ目は国内で行われた JCOG0501 試験^[15]であり、スキルスまたは大型 3
16 型胃癌に限定したものであるが、S-1 による術後補助化学療法群と比較して術前に SOX 療
17 法を 2-3 コース行う群での治療成績の向上は示されなかった (ハザード比 0.916, 95% CI
18 0.679-1.236, one-sided p = 0.28)。さらに、中国で行われた RESOLVE 試験^[16]では、術後
19 に CapeOx 療法を行う群をコントロールとして、術前後に SOX 療法を行う群と術後 SOX
20 による補助化学療法を行う群の 3 群が比較された。術前後の SOX 群と術後 SOX 群の直接
21 比較はなされていないが、論文公表時点での全生存期間における術前後 SOX 群 vs 術後
22 CapeOx 群のハザード比は 0.81(95%CI:0.63-1.04)であり、術前後 SOX 群 vs 術後 CapeOx
23 群ではハザード比は 0.77 (95%CI : 0.60-1.00) であったことより、観察期間が短く全生存
24 期間がプライマリーエンドポイントではないものの、術前後 SOX 群と術後 SOX 群の間
25 には大きな差がないことが推測される。

26 術前補助化学療法の意義は、厳密には同じ術後補助化学療法をベースにして検討される
27 べきではあるが、その意味において術前補助化学療法の益を示したのは、術前の DOS 療法
28 を評価した PROGIDY 試験^[16]と中国で行われた術前に SOX 療法を行う試験^[13]の 2 つであ
29 る。このようにアジアからの 2 つの試験結果で術前補助化学療法の優越性を示したことの
30 インパクトとは大きく、Pan-Asian adapted ESMO Clinical Practice Guidelines^[17]では、選択
31 された症例に対して 2 剤または 3 剤併 (FLOT 療法または DOS 療法) 用の周術期補助化学
32 療法が推奨されている。しかし、2 剤と 3 剤のどちらを選択すべきか不明である。また、ど
33 のような症例に対して術前補助化学療法を行うかについては試験間で異なっており、明確
34 な診断基準もない。国内では、前向き研究によって「短径 8 mm 以上あるいは長径 10 mm
35 以上」をリンパ節転移陽性とする診断規準が設けられて、現在進行中の適格基準の判断に用
36 いられている^[18]。

1 海外からのエビデンスを受けて、本邦においても術前後の周術期補助化学療法を行うべき
2 きではないかとの意見がある。一方、これまで標準治療とされている 2 剤併用の術後補助
3 化学療法に対して優越性を示した術前補助化学療法のエビデンスがないため、術前補助化
4 学療法は試験治療との考えもあり、局所進行胃癌における術後補助化学療法に対する周術
5 期化学療法の優越性を検証することを目的としたランダム化比較第 III 相試験(JCOG1509)
6 において、経口摂取可能、cM0 (CY1 を除く)、Bulky N2 以外、大型 3 型・4 型以外、20-
7 79 歳、PS 0-1、未治療の cT3-4N1-3 胃癌を対象として、同じ術後補助化学療法を用いて
8 SOX 療法による術前補助化学療法の有無が比較されている。また、術前後の周術期補助化
9 学療法を 1 つの治療戦略として考えた場合に、FLOT4 試験で FLOT 療法による周術期補
10 助化学療法が優越性を示し、韓国で行われた PROGIDY 試験で DOS 療法を用いた術前補
11 助化学療法によって全生存期間の改善が得られたが、両者ともにフルオロピリミジン+プラ
12 チナ製剤+ドセタキセルの 3 剤併用療法であることは注目され、国内では現在、胃癌に比
13 して比較的予後不良な食道胃接合部腺癌を対象に、切除+術後補助化学療法をコントロール
14 として DOS および FLOT による術前補助化学療法を比較する 3 アームのランダム化第
15 II/III 相試験 (JCOG2203) が行われている。

16 益と害のバランスを考慮すると、今回おこなったメタアナリシスでは、益の最も重要なア
17 ウトカムである生存期間についてはハザード比 0.763 (95%CI: 0.686-0.848) であり、再発
18 についてはハザード比 0.738 (95%CI: 0.673-0.809) と益が示されている。一方、R0 切除
19 率のハザード比は 1.055 (95%CI: 1.011-1.100) であった。また、害のアウトカムとしての
20 術後合併症率のハザード比は 1.035 (95%CI: 0.933-1.148) と明らかな増加は見られなかつ
21 た。欧米では益と害のバランスは確実であるといえるが、国内ではエビデンスが不明確であ
22 るため、益と害のバランスが確実であるとはいえない。

23 また、患者の好みについては、術前に補助化学療法を行うことによって患者の負担が増え
24 ることは確実である。特に、術前の進行度診断が不確実な胃癌においては、補助化学療法を
25 受ける必要のない早期胃癌の患者が少なからず含まれる。診断時に早期がんが少なく手術
26 単独での成績の不良な欧米では術前に補助化学療法が行われることが標準治療として患者
27 に受け入れられると思われるが、国内ではエビデンスが不明確であるため、患者の価値観や
28 好みについては言及できない。

29 さらに、コストについては、欧米では術前の補助化学療法の利益がコストや資源に十分見
30 合ったものであると言えるが、国内では試験的治療であるため、その結果が得られるまでは、
31 益とコストについて言及できない。

32 以上より、海外では術前術後を含めた周術期補助化学療法が標準とされているが、国内で
33 も術前補助化学療法による治療成績の向上が期待され比較試験が進行中であり、それらの
34 結果が得られるまでは明確な推奨はできない。

35
36

1 参考文献

- 2 [1] Sakuramoto S, Sasako M, Yamaguchi T, et al. Adjuvant chemotherapy for gastric cancer
3 with S-1, an oral fluoropyrimidine. *N Engl J Med.* 2007 Nov 1;357(18):1810-
4 20.(G1F10047H)
- 5 [2] Yoshida K, Kodera Y, Kochi M, et al. Addition of Docetaxel to Oral Fluoropyrimidine
6 Improves Efficacy in Patients With Stage III Gastric Cancer: Interim Analysis of
7 JACCRO GC-07, a Randomized Controlled Trial. *J Clin Oncol.* 2019;37(15):1296-
8 1304.(G1F10040H)
- 9 [3] Bang YJ, Kim YW, Yang HK, et al. Adjuvant capecitabine and oxaliplatin for gastric
10 cancer after D2 gastrectomy (CLASSIC): a phase 3 open-label, randomised controlled
11 trial. *Lancet.* 2012;379(9813):315-21.(G1F10041H)
- 12 [4] Park SH, Lim DH, Sohn TS, et al. A randomized phase III trial comparing adjuvant
13 single-agent S1, S-1 with oxaliplatin, and postoperative chemoradiation with S-1 and
14 oxaliplatin in patients with node-positive gastric cancer after D2 resection: the ARTIST
15 2 trial. *Ann Oncol.* 2021;32(3):368-374.(G7C00118)
- 16 [5] Kang YK, Terashima M, Kim YW, et al. Adjuvant nivolumab plus chemotherapy versus
17 placebo plus chemotherapy for stage III gastric or gastro-oesophageal junction cancer
18 after gastrectomy with D2 or more extensive lymph-node dissection (ATTRACTION-
19 5): a randomised, multicentre, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*
20 *Gastroenterol Hepatol.* 2024;9(8):705-717.(G7F02477H)
- 21 [6] Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, et al.: Perioperative chemotherapy versus
22 surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N Engl J Med* 2006; 355: 11-20.
23 (G1F10077H)
- 24 [7] Tsuburaya A, Mizusawa J, Tanaka Y, et al : Neoadjuvant chemotherapy with S-1 and
25 cisplatin followed by D2 gastrectomy with para-aortic lymph node dissection for gastric
26 cancer with extensive lymph node metastasis. *Br J Surg* 2014;101:653–60.(G1F02203)
- 27 [8] Wang XL, Wu GX, Zhang MD, et al.: A favorable impact of preoperative FPLC
28 chemotherapy on patients with gastric cardia cancer. *Oncol Rep* 2000; 7: 241-4.
29 (G1F10073H)
- 30 [9] Schuhmacher C, Gretschel S, Lordick F, et al.: Neoadjuvant chemotherapy compared
31 with surgery alone for locally advanced cancer of the stomach and cardia: European
32 Organisation for Research and Treatment of Cancer randomized trial 40954. *J Clin*
33 *Oncol* 2010; 28: 5210-8. (G1F10071H)
- 34 [10] Hartgrink HH, van de Velde CJ, Putter H, et al.: Neo-adjuvant chemotherapy for
35 operable gastric cancer: long term results of the Dutch randomised FAMTX trial. *Eur J*
36 *Surg Oncol* 2004; 30: 643-9. (G1F10067H)

- 1 [11] Ychou M, Boige V, Pignon JP, et al.: Perioperative chemotherapy compared with surgery
2 alone for resectable gastroesophageal adenocarcinoma: an FNCLCC and FFCD
3 multicenter phase III trial. *J Clin Oncol* 2011; 29: 1715-21. (G1F10072H)
- 4 [12] Tian Y, Yang P, Guo H, et al.: Neoadjuvant docetaxel, oxaliplatin plus capecitabine
5 versus oxaliplatin plus capecitabine for patients with locally advanced gastric
6 adenocarcinoma: long-term results of a phase III randomized controlled trial.
7 *International journal of surgery (London, England)* 2023; 109: 4000-4008. (G7C00494)
- 8 [13] Zhao Q, Lian C, Huo Z, et al.: The efficacy and safety of neoadjuvant chemotherapy on
9 patients with advanced gastric cancer: a multicenter randomized clinical trial. *Cancer*
10 *medicine* 2020; 9: 5731-5745. (G7C00228)
- 11 [14] Kang YK, Yook JH, Park YK, et al.: PRODIGY: a Phase III Study of Neoadjuvant
12 Docetaxel, Oxaliplatin, and S-1 Plus Surgery and Adjuvant S-1 Versus Surgery and
13 Adjuvant S-1 for Resectable Advanced Gastric Cancer. *Journal of clinical oncology* 2021;
14 39: 2903-2913. (G7C00611)
- 15 [15] Iwasaki Y, Terashima M, Mizusawa J, et al.: Gastrectomy with or without neoadjuvant S-
16 1 plus cisplatin for type 4 or large type 3 gastric cancer (JCOG0501): an open-label,
17 phase 3, randomized controlled trial. *Gastric cancer* 2021; 24: 492-502. (G7C00882)
- 18 [16] Zhang X, Liang H, Li Z, et al.: Perioperative or postoperative adjuvant oxaliplatin with
19 S-1 versus adjuvant oxaliplatin with capecitabine in patients with locally advanced gastric
20 or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma undergoing D2 gastrectomy
21 (RESOLVE): an open-label, superiority and non-inferiority, phase 3 randomised
22 controlled trial. *The lancet. Oncology* 2021; 22: 1081-1092. (G7C00824)
- 23 [17] Shitara K, Fleitas T, Kawakami H, et al. Pan-Asian adapted ESMO Clinical Practice
24 Guidelines for the diagnosis, treatment and follow-up of patients with gastric cancer.
25 *ESMO Open.* 2024;9(2):102226.(G7F02474H)
- 26 [18] Fukagawa T, Katai H, Mizusawa J, et al. A prospective multi-institutional validity study
27 to evaluate the accuracy of clinical diagnosis of pathological stage III gastric cancer
28 (JCOG1302A) . *Gastric Cancer* 2018;21:68–73.(G1F10093H)
- 29
30

1 CQ16-2

2 R0手術が施行された Stage IV 胃癌に対して術後補助化学療法は推奨されるか？

3

4 推奨文

5 R0手術が施行された Stage IV 胃癌に対して術後補助化学療法を行うことを弱く推奨す
6 る。(合致率 94.7% (18/19), エビデンスレベル C)

7

8 解説

9 大腸癌においては、切除可能な遠隔転移を切除することによって 40%以上の 5 年生存率
10 が得られており^[1]、切除可能な場合には遠隔転移の切除が標準的治療と認識されている。同
11 様に、胃癌においても遠隔転移を伴う IV 期のうち外科的切除術または放射線治療などによ
12 り制御可能な病変に限ったものを oligo-meta に対して、積極的に局所療法を加える治療戦
13 略が近年注目されている^[2]。

14

15 胃癌では、転移部位として肝、遠隔リンパ節、腹膜が多いが、同時に複数の遠隔転移を伴
16 うことが少なくないこと、JCOG9501 試験^[3]により D2 郭清が標準術式とされたことなど
17 を受けて拡大切除が控えられるになったこと、さらには、JCOG0405 試験^[4]により傍大動脈
18 リンパ節転移を含む高度リンパ節転移を有する症例に対しては術前補助化学療法を行うこ
19 とが標準治療とみなされていることなどにより、画像検査で cStage IV と診断された胃癌に
20 対して、Up Front に外科的切除が施行されることは少ない。一方、リンパ節転移および腹
21 膜転移の画像診断は困難であるため、術中に原発巣近傍に単発または少数の腹膜転移を認
22 めたために合併切除した CY0/P1 症例や、cStage III の診断で定型的な切除術を施行したが
23 傍大動脈リンパ節をサンプリングしたところ転移を認めた症例が、Stage IV の R0 切除例と
24 してしばしば経験される。切除可能な遠隔転移を伴う胃癌症例に対して外科的切除により
25 治癒が得られたとの報告も少なくないが^[5]。R0手術が施行された Stage IV 胃癌は予後不良
26 であり、その治療成績向上は重要な課題である。

27 本 CQ に対する推奨の作成を行ううえで、臨床病期IV期胃癌の R0 切除症例を対象として
28 術後補助化学療法を行った場合の、生存率、再発率、有害事象・コストをアウトカムとして
29 設定した。

30 重要臨床課題として“周術期化学療法”を設定し、MEDLINE で“Gastric cancer”,
31 “Stomach neoplasms”, "Gastro-oesophageal junction cancer", "Resectable", "Resected",
32 "Conversion", "Stage IV", "Metastatic", "Advanced", "Oligo metastasis", "Post-operative",
33 "Adjuvant", "Perioperative", "Chemotherapy"のキーワードで検索した。Cochrane Library も
34 同様のキーワードで検索した。検索期間は 2019 年 9 月 1 日～2024 年 1 月 31 日までとし
35 た。上記のキーワードにて 434 編 (Cochrane Library 31 編, MEDLINE 297 編) が抽出さ
36 れた。これにハンドサーチで加えた文献はなく、一次スクリーニングで 32 編, 二次スクリ

1 ニングで 2 編の論文が抽出された。以下にその 2 編について解説する。拡大手術は侵襲
2 が大きいため術後補助化学療法の負担は小さくないが、推奨に関連しては生存率や再発率
3 を優先した。

4 本ガイドラインでは CQ5 において、「cStage IV 胃癌に対する治療」について議論され
5 ている。しかし、CQ5-1 で抽出された 3 編の文献の全てで術前に化学療法が入っており、
6 CQ5-2 は化学療法後の Conversion Surgery である。また、CQ5-4 では CY1 症例に対する
7 胃切除術では明らかに腫瘍の残存があるため、その術後の化学療法は補助化学療法とはい
8 えない。今回 2 つの文献が抽出されたが、1 つは術前に化学療法が試行されているため、
9 厳密には、cStage IV 胃癌に対して治癒切除（R0 または R1）がなされた後の術後補助化学
10 療法についての報告は、日本からの後ろ向きの研究の 1 編だけである。

11 1 つは日本の 20 施設の共同研究の後ろ向きな研究結果の報告^[6]である。2007 年～2012
12 年に単独臓器に転移（肝転移 39 例，遠隔リンパ節転移 55 例）を有し治癒切除された 110
13 例中 94 例が解析対象であり，84 例に術後補助化学療法（S-1 単独療法 55 例，S-1+シスプ
14 ラチン 22 例，他 7 例）が施行され，10 例が手術単独であった。94 例全例の 5 年無再発生
15 存率は 21.3%，5 年生存率は 31.4%であった。術後補助化学療法を受けた 84 例の生存期間
16 の中央値は 35.2 カ月であったのに対して，受けなかった 10 例では 11.1 カ月であり，多変
17 量解析でも術後補助化学療法は独立した予後因子であった。また，術後補助化学療法のレジ
18 メン別には差がなかった。この報告は，外科的切除単独による治癒が最も期待できる単独臓
19 器に転移を有する IV 期胃癌を対象としているが，治癒切除後の補助化学療法の有用性を示
20 唆する結果である。一方，切除可能な遠隔転移の切除が標準治療とされている大腸癌におい
21 て，肝転移切除後の補助化学療法については，JCOG0603 試験^[7]で術後に FOLFOX 療法を
22 行うことによって有意に無再発生存を改善したが，全生存はむしろ手術単独群の方が良好
23 であった。これに対して，観察期間が短いことが指摘されており，また，再発後の再手術の
24 影響が大きいと考えられているが，再手術の頻度が低い胃癌においては，IV 期胃癌の治癒
25 切除後の補助化学療法の意義は，大腸癌よりも大きいことが推測される。

26 他の 1 つはドイツの単独施設からの 48 例の報告^[8]であり，2009 年～2018 年に診断時，
27 術前化学療法中，または術中に Oligo-meta と診断され（腹膜転移 30 例，遠隔リンパ節転
28 移 7 例，肝転移 7 例，他の臓器転移 4 例），全例が術前に FLOT 療法を各 4 コース施行さ
29 れたが，83%の症例が術前の 4 コースを完遂し，65%の症例が術後の補助化学療法を完遂
30 した。術後に補助化学療法を受けた 31 例の 5 年生存率は 21%であり，受けなかった 9 例の
31 5 年生存率は 30%とむしろ術後補助化学療法を受けなかった方が良好であった。このよう
32 に，対象の 48 例中 40 例のみにおいて術後補助化学療法の有無別の 5 年生存率が報告され
33 ているが，この 40 例がどのように選択されたのかも不明である。術前に化学療法が行われ
34 ていることを含めて，この報告により術後補助化学療法の意義をみることはできないと考
35 えられる。なお，本論文では，術前補助化学療法により Tumor regression grade 1a 以上の
36 症例や ypM0 の症例の良好な予後が報告されており，術前補助化学療法を含めた治療戦略

1 の開発が待たれる。

2 上記のように、cStage IV 胃癌に対する術後補助化学療法についての比較試験や前向きな
3 研究の報告がないため、有効性の度合いは明確ではなく、エビデンスの強さは C (効果の
4 推定値に対する確信は限定的である)である。また、2 編ともに術後補助化学療法料の有害
5 事象についての結果が記載されておらず、国内からの報告では術後補助化学療法のレジメ
6 ンも統一されていないため、害については評価できない。さらに、その QOL への影響も
7 明らかではなく「患者の価値観や好み」や「正味の利益がコストや資源に十分見合ったも
8 のかどうか」については言及できない。しかし、R0 手術が施行された Stage IV 胃癌は予
9 後不良であるため、本邦では術後補助化学療法が行われることが一般的であり、その比較
10 的良好的な 5 年生存率が報告されていることより、R0 手術が施行された Stage IV 胃癌対
11 して術後補助化学療法を行うことを弱く推奨する。

12 今後の研究の方向性として、1) 術前に cStage IV と診断された症例に対する術前後の周
13 術期補助化学療法と、2) cStage III と診断されたが、術中に発見された腹膜転移や肝転移な
14 どの微小かつ少数の遠隔転移を軽微な侵襲で切除できた症例およびサンプリングしたリン
15 パ節に病理学的に転移が陽性であった症例などに対する手術先行後の補助化学療法は、別
16 の対象として検討される必要があると考えられる。

17 18 19 引用文献

- 20 [1] Tsalis K, Vasiliadis K, Christoforidis E et al. Current treatment of colorectal liver
21 metastases. *Tech Coloproctol.* 2004;8;Suppl 1:s174-s176.(G7F02476H)
- 22 [2] Gutiontov SI, Pitroda SP, Tran PT, et al. (Oligo)metastasis as a Spectrum of Disease.
23 *Cancer Res.* 2021;81(10):2577-2583.(G7F02472H)
- 24 [3] Sasako M, Sano T, Yamamoto S, et al. D2 lymphadenectomy alone or with para-aortic
25 nodal dissection for gastric cancer. *N Engl J Med.* 2008;359(5):453-62.(G1C00447)
- 26 [4] Tsuburaya A, Mizusawa J, Tanaka Y, et al. Neoadjuvant chemotherapy with S-1 and
27 cisplatin followed by D2 gastrectomy with para-aortic lymph node dissection for gastric
28 cancer with extensive lymph node metastasis. *Br J Surg.* 2014;101:653-60.(G1F02203)
- 29 [5] Yasufuku I, Tsuchiya H, Fujibayashi S, et al. Oligometastasis of Gastric Cancer: A
30 Review. *Cancers (Basel).* 2024;16(3):673.(G7F02473H)
- 31 [6] Yamaguchi Toshifumi, Takashima Atsuo, Nagashima Kengo, et al.: Evaluating the
32 efficacy of post-operative chemotherapy after curative resection of stage IV gastric cancer
33 with synchronous oligo metastasis: a multicenter retrospective study. *Gastric cancer :*
34 *official journal of the International Gastric Cancer Association and the Japanese Gastric*
35 *Cancer Association* 2023; 26: 307-316. (G7F00855)

- 1 [7] Kanemitsu Y, Shimizu Y, Mizusawa J, et al. Hepatectomy Followed followed by
2 mFOLFOX6 Versusversus Hepatectomyhepatectomy Alonealone for Liverliver-Onlyonly
3 Metastaticmetastatic Colorectalcolorectal Cancercancer (JCOG0603): A Phase II or III
4 Randomizedrandomized Controlledcontrolled Trialtrial. J Clin Oncol.Oncol.
5 2021;39:3789–3799.(G7F02475H)
- 6 [8] Runkel Mira, Verst Rasmus, Spiegelberg Julia, et al.: Perioperative FLOT chemotherapy
7 plus surgery for oligometastatic esophagogastric adenocarcinoma: surgical outcome and
8 overall survival. BMC Surg 2021; 21: 35. (G7F00801)
- 9
10

胃癌治療ガイドライン改訂第7版(案)

重要臨床課題 17 抗血栓薬服用者

CQ17

抗血栓薬服用者に対して内視鏡的切除術を行う場合、抗血栓薬の継続は、抗血栓薬の一時的休薬に比べ推奨できるか？

推奨文

抗血栓薬服用者に対して内視鏡的切除術を行う場合、抗血栓薬の一時的休薬に比べて、抗血栓薬の継続することの有用性について推奨を決定することはできない。(合意率 78.9% (15/19) , エビデンスの強さ C)

解説

Gastric cancer, Endoscopic resection, Antithrombotic agents, Bleeding, thromboembolic event をキーワードとした Cochrane, MEDLINE による文献検索により 1010 編が抽出され、一次スクリーニングで 49 編、二次スクリーニングで 34 編の論文が抽出され、定性的システマティックレビューを行った。

早期胃癌の診断後、6 カ月以上無治療であった 71 例の予後を 10 年目以降に検討した研究によると、5 年後の進行癌移行率が 63% [95% 信頼区間 (CI) : 48~78%] であったことから^[1]、抗血栓薬服用者であっても早期胃癌と診断されれば治療介入を考慮する必要がある。また、内視鏡的切除では胃が温存されることから、比較試験を待たずしても内視鏡的切除は外科手術より術後 QOL が良好であることが推察される。

ただし、抗血栓薬の継続と一時休薬を比較して生存期間の延長に繋がるかどうかを評価した研究は存在せず、抗血栓薬のうち、低用量アスピリン (LDA) を継続しても一時休薬しても断端陰性 (R0) 切除率に有意差を認めなかったことから (44/50 vs 47/50 例 ($p=0.315$)^[2]、重篤な有害事象である、継続による出血性合併症の増加と休薬による血栓塞栓症の発症リスクを天秤にかけて、抗血栓薬の取り扱いを決めるべきである^[2]。

胃 ESD の主な偶発症は術中穿孔と術後出血であり、抗血栓薬服用者は非服用者に比べ ESD 後出血の増加が危惧される。ESD 後出血について検討したメタアナリシスによると^[3]、全 ESD 症例における後出血率は 5.1% (95% CI, 4.5-5.7) であり、抗血栓薬服用はオッズ比 1.63 (95% CI, 1.3-2.03) と有意な危険因子であった。

抗血栓薬服用者を、服用継続者、ヘパリン置換者、および服用休薬者に分けて検討した研究によると^[4]、後出血率は、それぞれ 9.3% (5/54) , 10.8% (4/37) , および 9.4% (26/276) であり、いずれの後出血率の間にも有意差がみられなかった。

抗血小板薬服用者のみを対象とした研究によると^[5]、後出血は抗血小板薬の多剤使用 (オッズ比 2.41 (1.01-5.76)) , 切除径 5.5cm 以上 (オッズ比 2.84 (1.04-7.73)) が有意な後出血の危険因子であった。

1 もう一つの抗血小板薬服用者のみを対象とした研究によると^[6]、アスピリン単剤服用
2 者においては、アスピリン継続者の後出血率は10.7% (6/56) であり、同体薬者の10.3%
3 (4/39) とほぼ同等であった (P>0.99)。アスピリン服用者のみを対象とした研究におい
4 ても^[7]、後出血率は継続者で3.6%(1/28)、休薬者で4.8%(3/66)と有意差はみられなかつ
5 た。

6 抗凝固薬服用者97例を対象とした研究によると^[8]、後出血率は直接経口抗凝固薬
7 (DOAC) 20.8%(5/24)とワルファリン24.6%(18/73)の間では有意差はみられなかった
8 が、DOACのうち、ダビガトラン0%(0/12)はリバーロキサバン45%(5/11)より有意に低
9 値であった。本研究では、ヘパリン置換(オッズ比10.7(1.20-95.2))、リバーロキサバ
10 ン(オッズ比6.00(1.30-27.6))、抗血栓薬の多剤使用(オッズ比4.35(1.33-14.3))が有
11 意な後出血の危険因子であった。また、抗凝固薬服用者728例を対象とした研究によると
12 ^[9]、後出血率はダビガトラン7.6%(7/92)、ダビガトラン以外のDOAC17.2%(29/169)と
13 ワルファリン17.6%(82/467)であり、ダビガトランで有意に低値であった。本研究では、
14 全症例での多変量解析で、高齢者(≥65 years)(オッズ比2.96(1.13-7.73))、男性(オ
15 ッズ比2.12(1.01-4.45))、抗血小板薬の併用(オッズ比2.70(1.74-4.21))、大型病変
16 (>20 mm)(オッズ比1.67(1.08-2.59))が有意な後出血の危険因子、ヘパリン置換
17 をせずに抗凝固薬の一時休薬(オッズ比0.32(0.14-0.76))が有意な後出血の低減因子で
18 あった。また、DOAC服用者のみでの多変量解析では、ダビガトラン(オッズ比0.40
19 (0.16-0.97))、ヘパリン置換をせずに抗凝固薬の一時休薬(オッズ比0.40(0.18-0.87))
20 が有意な後出血の低減因子であった。また、本邦25施設より10,320例を集積した研究で
21 は、ワルファリン、DOAC服用者4点、透析患者3点、LDA、P2Y12受容体拮抗薬服用
22 者2点、シロスタゾール服用者、多発病変、腫瘍サイズ3cm超、胃下部領域病変1点と
23 し、各抗血栓薬を一時休薬する場合1点ずつ減じるスコアリングシステムを用いると、術
24 後出血低リスク(0-1点)、中間リスク(2点)、高リスク(3-4点)、超高リスク(5
25 点以上)に層別化でき、それぞれ2.8%、6.1%、11.4%、29.7%となることを報告した
26 ^[10]。また、ESD後出血を内視鏡的止血術で止血した後の再出血率は11.2%(55/489)で
27 あり、再出血の独立した危険因子はワルファリン(OR, 2.71; 95% CI, 1.26-5.84)、切除サ
28 イズ4cm超(OR, 1.99; 95% CI, 1.08-3.67)であった^[11]。血栓塞栓症の発症の発症につ
29 いて言及している論文が6編みられた。抗血栓薬服用例のうち1.1%(1/90)に脳梗塞
30 ^[12]、1.3%(4/317)に血栓塞栓症(2例は脳梗塞、1例はTIA、1例は狭心症)^[4]、抗血小
31 板薬服用例のうち0.5%(1/215)に脳梗塞^[5]、6.1%(4/66)に血栓塞栓症(2例の脳梗
32 塞、術後に2例の心筋梗塞(うち1例は死亡))^[7]、抗凝固薬服用例のうち1.0%
33 (1/97)に脳梗塞^[8]、抗血栓薬服用例のうち0.03%(3/10,320)に血栓塞栓症(2例の脳梗
34 塞、1例のTIA)^[13]というもので、いずれも休薬した症例で発症がみられていた。

35 なお、抗血栓薬内服患者において内視鏡的切除術を行うにあたり、抗血栓薬を継続した
36 場合、一時休薬した場合に比較してコストの増加がないか評価した研究は見られなかった

1 が、抗血栓薬服用者に対する消化器内視鏡診療ガイドライン発刊前（一時休薬が原則）79
2 例と発刊後（継続も症例により許容）80例の入院期間の比較ではそれぞれ9.7±2.0日、
3 9.6±3.7日であり、有意差を認めなかった^[14]。これらの研究では全身状態が比較的良好と
4 判断された抗血栓薬服用者を対象にESDが行われているという選択バイアスが存在する
5 ことに留意する必要がある。

6 以上より、抗血栓薬多剤使用の場合は、リスクベネフィットを考え可能な限り単剤（ア
7 スピリン、シロスタゾール、もしくは、ダビガトラン）とし、ヘパリン置換は極力避け
8 る、単剤使用の場合は、血栓塞栓症発症リスクが高い場合は抗血小板薬（アスピリンもし
9 くはシロスタゾール）継続、抗凝固薬はダビガトラン置換、低い場合は休薬の上、ESDを
10 行うことが望ましい可能性があり、今後の臨床研究の集積が求められる。

11 推奨決定投票を実施し、19票中15票(78.9%)が推奨なし（推奨を提示できない）、3票
12 (15.8%)が行うことを弱く推奨する、1票（5.3%）が行わないことを弱く推奨するに投票
13 し、70%以上の合意を得て推奨の方向・強さを、推奨なし（推奨を提示できない）に決定
14 した。

15
16
17

18 引用文献

- 19 [1] Tsukuma H, Oshima A, Narahara H, et al: Natural history of early gastric cancer: a
20 non-concurrent, long term, follow up study. *Gut* 2000; 47: 618-21. (G1F10113H)
- 21 [2] Horikawa Yohei, Mizutamari Hiroya, Mimori Nobuya, et al. Effect of Continued
22 Administration of Low-dose Aspirin for Intraoperative Bleeding Control in Gastric
23 Endoscopic Submucosal Dissection. *Digestion* 2019;100(2):139-146. (G7F02346)
- 24 [3] Libanio D, Costa MN, Pimentel-Nunes P, et al: Risk factors for bleeding after gastric
25 endoscopic submucosal dissection: a systematic review and meta-analysis. *Gastrointest*
26 *Endosc* 2016; 84: 572-86. (G1F02394)
- 27 [4] Igarashi K, Takizawa K, Kakushima N, et al: Should antithrombotic therapy be stopped
28 in patients undergoing gastric endoscopic submucosal dissection? *Surg Endosc* 2017;
29 31: 1746-53. (G1F02421)
- 30 [5] Oh S, Kim SG, Kim J, et al: Continuous Use of Thienopyridine May Be as Safe as Low-
31 Dose Aspirin in Endoscopic Resection of Gastric Tumors. *Gut Liver* 2018; 12: 393-401.
32 (G7F02350)
- 33 [6] Harada H, Suehiro S, Murakami D, et al: Feasibility of gastric endoscopic submucosal
34 dissection with continuous low-dose aspirin for patients receiving dual antiplatelet
35 therapy. *World J Gastroenterol* 2019; 25: 457-68. (G1F02435)
- 36 [7] Sanomura Y, Oka S, Tanaka S, et al: Continued use of low-dose aspirin does not

- 1 increase the risk of bleeding during or after endoscopic submucosal dissection for early
2 gastric cancer. *Gastric Cancer* 2014; 17: 489-96. (G1F02385)
- 3 [8] Yoshio T, Tomida H, Iwasaki R, et al: Effect of direct oral anticoagulants on the risk of
4 delayed bleeding after gastric endoscopic submucosal dissection. *Dig Endosc* 2017; 29:
5 686-94. (G1F02375)
- 6 [9] Tomida H, Yoshio T, Igarashi K, et al: Influence of anticoagulants on the risk of
7 delayed bleeding after gastric endoscopic submucosal dissection: a multicenter
8 retrospective study. *Gastric Cancer*. 2021; 24:179-189. (G7F02363)
- 9 [10] Hatta Waku, Tsuji Yosuke, Yoshio Toshiyuki, et al. Prediction model of bleeding after
10 endoscopic submucosal dissection for early gastric cancer: BEST-J score. *Gut*
11 2021;70(3):476-484. (G7F02368)
- 12 [11] Hashimoto Minami, Hatta Waku, Tsuji Yosuke, et al. Rebleeding in patients with
13 delayed bleeding after endoscopic submucosal dissection for early gastric cancer.
14 *Digestive endoscopy : official journal of the Japan Gastroenterological Endoscopy*
15 *Society* 2021;33(7):1120-1130. (G7F02352)
- 16 [12] Takeuchi T, Ota K, Harada S, et al: The postoperative bleeding rate and its risk factors
17 in patients on antithrombotic therapy who undergo gastric endoscopic submucosal
18 dissection. *BMC Gastroenterol* 2013; 13: 136. (G1F02358)
- 19 [13] Shiroma Sho, Hatta Waku, Tsuji Yosuke, et al. Timing of bleeding and
20 thromboembolism associated with endoscopic submucosal dissection for gastric cancer
21 in Japan. *Journal of gastroenterology and hepatology* 2021;36(10):2769-2777.
22 (G7F02381)
- 23 [14] Terasaki Kei, Dohi Osamu, Naito Yuji, et al. Effects of Guidelines for
24 Gastroenterological Endoscopy in Patients Undergoing Antithrombotic Treatment on
25 Postoperative Bleeding after Endoscopic Submucosal Dissection for Early Gastric
26 Cancer: A Propensity Score-Matching Analysis. *Digestion* 2021;102(2):256-264.
27 (G7F02347)
- 28
- 29