

「胃カルチノイド RindiⅢ型(Neuroendocrine Tumor Grade 1,2; NET G1,2)の  
リンパ節転移危険因子に関する多施設共同後ろ向き研究」  
に関する研究計画書

申請者 (実施責任者)  
所属 埼玉医科大学総合医療センター 消化管・一般外科  
氏名 持木彫人

## 1. 背景, 意義, 目的

近年の上部消化管内視鏡検査の普及に伴い、日常診療で無症状の小さな胃カルチノイドを発見する機会が増加している。しかしその頻度は胃癌に比べて圧倒的に少なく、胃カルチノイドは全胃腫瘍の0.4%とされており、その病態については未だに不明な点も多い。

本邦の胃癌取扱い規約第14版では、神経内分泌腫瘍はカルチノイド腫瘍 (WHO 分類の NET G1、G2) と内分泌細胞癌 (WHO 分類の NEC) に二分されている。一方、胃カルチノイドは他の消化管カルチノイドと違い、Rindi分類でⅠ-Ⅲ型に分類され、生物学的悪性度にも違いがあるとされている。Rindi分類Ⅰ、Ⅱ型は高ガストリン血症の反応性により発生するとされ、Ⅰ型は自己免疫性胃炎(A型胃炎)による胃体部の強い萎縮性胃炎を伴い、Ⅱ型はMEN1やZollinger-Ellison症候群を伴うものである。Rindi分類のⅢ型は散発性に発生するものであり、悪性度が高いとされている。

本邦の疫学的調査としては2005年に伊藤らがNeuroendocrine Tumor Workshop Japan (NET Work Japan)として報告しており[1]、消化管NETの年間発症者率は人口10万人あたり2.1人と推測されている。消化管NETのうちカルチノイド症候群を伴うものが3.4%、リンパ節転移を認めるものが4%、遠隔転移を認めるものが6%であった。また、消化管NETのうち15.1%が胃原発であり、胃原発NETの87.1%がA型胃炎に伴うRindiⅠ型と報告されている。

胃カルチノイドはRindi分類により治療方針が異なる[2, 3]。ガストリンの反応性に生じるRindiⅠ型、Ⅱ型では、経過観察、内視鏡治療、antrectomyが推奨されているが、悪性度の高いRindiⅢ型ではリンパ節郭清を伴う胃切除を推奨しているものが多い。しかし、特に本邦では上部消化管内視鏡検査の普及に伴い、日常診療で無症状の小さなRindiⅢ型の胃カルチノイドを発見する機会が増加しており、小さなものに対しては内視鏡的切除が行われることもある。

前述したようにカルチノイドの疾患概念が変遷してきており、一言で“カルチノイド”と言っても、その時代により、対象とする病変が違っており、これまでの“カルチノイド”の症例も新しい疾患概念により見直す必要がある。今回の研究では病理の中央判定を行い、胃カルチノイドの診断を確実にし、悪性度のより高い内分泌細胞癌は除外する。更に、細胞分裂像ないしKi67指数による細胞増殖能をもってNETのGrade 1、2に細分類することにより、詳細な病理データを得ることができる。また、Rindi分類を行い、悪性度の比較的高いとされるRindiⅢ型のみデータを集積し、それらの結果から胃カルチノイドRindiⅢ型のリンパ節転移の危険因子を検証することにより、リンパ節転移の可能性が極めて低い病変を特定できれば内視鏡的切除を含めた局所切除が許容される可能性がある。また、リンパ節転移のリスクが高く、リンパ節郭清が必要であると結論ができれば、胃カルチノイドRindiⅢ型の内視鏡的切除を含めた局所切除に警鐘を鳴らすことができる。

## 2. 対象, 方法

**対象:** 胃癌取扱い規約第 14 版のカルチノイド腫瘍 (WHO 分類 NET G1 または G2) のうち RindiⅢ型で倫理審査委員会の承認を得た日より過去に外科手術及び内視鏡治療を受けた症例を対象とする. RindiⅠ型、Ⅱ型及び内分泌細胞癌は除外する. なお RindiⅢ型の定義は下記の①から⑤のすべてを満たすものとする.

- ①単発である
- ②A 型胃炎の合併を認めない
- ③ガストリンを測定している場合は 800pg/ml 以下である
- ④抗壁細胞抗体、抗内因子抗体を測定している場合は、それぞれ陰性である
- ④多発性内分泌腺腫症(multiple endocrine neoplasia;MEN) type I の合併を認めない
- ⑤背景の粘膜にECL細胞の過形成や内分泌細胞微小胞巣(endocrine cell nest)を認めない.

**方法:** 上記対象症例のデータアンケート調査 (下記) を行う. 病理学的評価については全例プレパラートを事務局に郵送し、中央判定してもらう. 病理の中央判定ではHE染色Ki67、D2-40、VBHEを評価してもらう. Ki67、D2-40、VBHEのプレパラートがない場合は、未染のプレパラートを3枚事務局に郵送し、事務局でKi67、D2-40、VBHE の特殊染色を行ってもらう. 中央判定の診断結果については各症例に対して通知され、その後の臨床的な対応は当科に一任される.

### 収集するデータアンケート調査項目 (太字は必須項目)

- ① 臨床情報: **性別、治療時年齢**、カルチノイド症候群の有無、抗内因子抗体の有無、抗壁細胞抗体の有無、血清ガストリン値
- ② 内視鏡所見: **部位(U、M、L・Ant,Post,Less,Gre)**、**最大腫瘍径**、**中心陥凹の有無**、**潰瘍の有無**、背景粘膜の萎縮(萎縮なし、通常**の萎縮性胃炎**、胃体部の萎縮のみ (A 型胃炎))、**生検結果 (カルチノイド、カルチノイド以外の腫瘍、表層粘膜のみ)**  
※病変の内視鏡写真を最低 1 枚添付
- ③ EUS 所見: **EUS 診断の有無**、**深達度**、**最大腫瘍径**
- ④ 術前総合診断: **深達度**、**最大腫瘍径**、**リンパ節転移の有無**、**肝転移の有無**、**他臓器転移の有無**、**胃癌合併の有無**、**同時性多発の有無**
- ⑤ 治療法: **治療日**、**治療方法 (EMR、ESD、腹腔鏡下胃切除、開腹胃切除)**、**リンパ節郭清の有無**、**幽門洞切除の有無**
- ⑥ 病理: **最大腫瘍径(mm)**、**深達度**、**脈管侵襲(ly, v)**、**特殊染色(D2-40 および VBHE)の有無**、**細胞分裂像 (10 視野中)**、**Ki67 または MIB-1 指数 (%)**、**内分泌細胞微小細巣 (ECM)の有無**、**リンパ節転移の有無**
- ⑦ 術後補助療法: **術後補助療法の有無**、**内容**、**期間**
- ⑧ 再発: **再発の有無**、**再発確認日**、**再発部位 (局所、肝、肺、リンパ節、骨、その他)**
- ⑨ 異時性多発: **異時性多発の有無**  
生存: **生死 (生存、死亡)**、**死因 (原病死、他癌死、他病死、不明)**、**最終生存確認日**

### 3. 研究期間

調査対象期間：2005年4月 – 2014年9月

研究期間：倫理委員会承認後～2016年12月25日

今回は初回のデータ収集であり、今後も後ろ向きデータ収集が予定されている。今後、改めて調査対象期間、研究期間が延期した場合は改めて倫理委員会に計画書を提出する。

### 4. 予定症例数

対象症例は全体で 200 例を登録する予定。当科では 5 例を登録する予定。

### 5. 研究実施場所

消化管・一般外科医局・研究室、病理部。

### 6. 期待される利益及び不利益，危険性

胃カルチノイド RindiⅢ型症例の詳細情報を収集してデータベースを構築し、収集した情報を学術的に検討・活用することで、胃カルチノイド患者の医療・福祉に貢献することである。また、本研究は後方視的研究であり、患者への侵襲を伴わない。従って研究の実施による危険（不利益，有害事象）はない。

### 7. 有害事象への対応

本研究は後方視的研究であり、患者への侵襲を伴わない。従って研究の実施による有害事象はない。

### 8. 費用について

研究の実施による医療費は生じない。そのため、患者の金銭的利益，不利益は一切生じない。

### 9. 資料の取扱い

病理の中央判定のためのプレパラートには、患者データや名前は使用せず、施設ごとの通し番号を付けた匿名化データベース（エクセルファイル）を研究事務局に着払いで郵送し、データは匿名化したまま保管する。中央判定が終了次第、プレパラートは速やかに郵送返却され、事務局での保管期間は 6 か月を超えないものとする。研究終了後、データは研究事務局内で厳重に保管し、第三者に開示することがないようにする。紙媒体による情報はその必要性が無くなった時点で速やかに破棄（裁断または焼却）する。

未染のプレパラートの免疫染色のための費用およびデータ取扱いの人件費については研究事務局が日本胃癌学会から研究資金の援助を受けるが、研究協力施設への資金提供はない。プレパラートの郵送費は着払いとして、研究事務局が負担する。

## 10. 人権への配慮と個人情報の保護

「ヘルシンキ宣言」、「臨床研究に関する倫理指針」に従って人権擁護の配慮に努める。データベースを作成時に連結可能匿名化处理（対応表を作成）を消化管・一般外科内で行う。匿名化はデータマネージャーの資格を有する医局秘書2名が、本研究に参加しない石橋敬一郎准教授の監督のもとで行い、（対応表はインターネットと接続されていないコンピューター内で厳重に管理する）。研究で得られたデータは、当院の個人情報保護責任者である病理部 田丸淳一教授のもとで厳重に管理される。

## 11. 利益相反

本試験の計画・実施・報告において、研究の結果および結果の解釈に影響を及ぼすような「起こりえる利益の衝突」は存在しない。

## 12. 知的財産権

本研究に関して生じた知的財産権は消化管・一般外科に帰属する。本研究成果は消化管・一般外科を介して日本胃癌学会に帰属する。

## 13. 対象者に理解を求め同意を得る方法

本研究は後ろ向き研究である。倫理委員会の承認を得ることで各患者への臨床情報使用に関する同意所得は行わない。研究の意義、目的、方法、研究期間名、連絡先に関する情報を倫理委員会ホームページ上で公開する。また本研究については、日本胃癌学会のホームページで参加施設名が公表される。本研究のために自分の標本材料やデータを使用して欲しくない場合は主治医に伝えていただくか、掲載する連絡先に連絡をいただく。尚、本研究に協力いただけない場合でも、今後の診療に不利益が生じることはない。

## 14. 医学上の貢献の予測

胃カルチノイドRindiⅢ型症例の詳細情報を収集してデータベースを構築し、収集した情報を学術的に検討・活用することで、胃カルチノイドRindiⅢ型患者については胃腫瘍患者全体の医療・福祉に貢献することが予測される。

## 15. 研究代表者、当センター研究責任者・実施者

### 研究代表者

佐野 武 がん研有明病院 消化器外科

〒135-8550 東京都江東区有明 3-8-31

TEL: 03-3520-0111 FAX: 03-3570-0343

### 研究事務局（データセンター）

平澤 俊明 がん研有明病院 消化器内科

〒135-8550 東京都江東区有明 3-8-31

**当センター研究責任者：**

埼玉医科大学総合医療センター 消化管・一般外科 教授 持木 彫人

**実施者：**

総合医療センター	消化管・一般外科	教授	石田 秀行
総合医療センター	消化管・一般外科	准教授	熊谷洋一
総合医療センター	消化管・一般外科	講師	福地 稔
総合医療センター	消化管・一般外科	助教	傍島 潤
総合医療センター	消化管・一般外科	助教	石畝 亨
総合医療センター	消化管・一般外科	助教	松澤岳晃
総合医療センター	消化管・一般外科	助教	今泉英子
総合医療センター	消化管・一般外科	助教	鈴木興秀
総合医療センター	消化管・一般外科	助教	渡辺雄一郎
総合医療センター	消化管・一般外科	助教	小野澤寿志
総合医療センター	消化管・一般外科	助教	田島雄介
総合医療センター	消化管・一般外科	助教	近 範泰
総合医療センター	消化管・一般外科	助教	山本 梓
総合医療センター	消化管・一般外科	助教	牟田 優
総合医療センター	消化管・一般外科	助教	小泉和恵
総合医療センター	消化管・一般外科	非常勤医師	桑原公亀

**連絡先：**

〒350-8550

埼玉県川越市鴨田 1981 埼玉医科大学総合医療センター 消化管・一般外科

担当者：持木 彫人

TEL：049 - 228 - 3618

**15. 参考文献**

- 1) Ito T, Tanaka M, Sasano H, Osamura YR, et al. Preliminary results of a Japanese nationwide survey of neuroendocrine gastrointestinal tumors. J Gastroenterol 42:497-500, 2007
- 2) Ramage JK, Davies AH, Ardill J, et al. Guidelines for the management of gastroenteropancreatic neuroendocrine (including carcinoid) tumours. Gut 54:iv1-16, 2005
- 3) Janson ET, Sørbye H, Welin S, et al. Nordic Guidelines 2010 for diagnosis and treatment of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. Acta Oncol 49:740-56, 2010