

## 胃癌術後の補助化学療法 of 臨床試験における インフォームド・コンセントと諸問題

癌研究会附属病院外科

太田 恵一朗 中島 聰 総

進行胃癌術後の補助化学療法における臨床試験非登録の理由は、informed consent (I.C.) の問題、主治医の不注意と不賛成および術前診断の誤りによるもので過半数を占めた。患者、家族のみならず、主治医を含めた医療従事者への啓蒙、教育および環境作りの必要性が示唆された。また、臨床試験非登録例の化療施行率は低く、再発後の治療施行率も登録例より低い傾向にあり、経過観察には十分な注意が必要である。進行胃癌の術後補助化学療法 of 有用性を正しく評価できる、適正な臨床試験の完遂が待たれる。

**Key words:** informed consent, clinical trial, adjuvant chemotherapy of gastric cancer

### はじめに

癌の臨床試験は、癌告知から始まり、informed consent (以下、I.C. と略す)、さらには試験開始後の follow up にいたるまで、多くの諸問題を含んでいる。社会問題化しているにもかかわらず、医療を提供する側の対処は必ずしも十分ではなく、日本癌治療学会を中心として、臨床試験のあり方を検討しているのが現状である<sup>1)</sup>。現在、胃癌の術後補助化学療法 (補助化療) の臨床試験においては、手術単独群を対照とした臨床試験を施行中であるが、必ずしも、適応症例が臨床試験に登録される頻度は高くない。どこにその問題点があるかを調査し、I.C. に関する諸問題を解決し、適正な臨床試験を遂行していく必要がある。

本稿では、われわれが行っている、胃癌術後の補助化療の臨床試験についての登録の実態や過去の症例の転帰などから、I.C. とそれに関係する諸問題につき論ずる。

### 対象および方法

1993年1月から1995年12月までに癌研究会附属病院外科で切除された胃癌のうち、術後補助化学療法 (補助化療) の臨床試験の適応症例であるにもかかわらず、臨床試験に登録されなかった症例の非登録の理由と、

主治医別の登録状況を調査した。また、1960年から1994年までに切除された組織学的深達度 mp 以深の進行胃癌のうち、根治度 C を除く、Stage II, III, IV (胃癌取扱い規約第11版による) の根治切除例3,256例を対象として、術後補助化療の臨床試験に登録された症例と非登録例の化療施行率、再発例の治療施行率、死亡症例の死因および予後などを調べた。

### 成績

#### 1. 臨床試験非登録の理由

1993年以降、当科における胃癌術後補助化学療法は、厚生省がん研究助成金「固形がんの集学的治療の研究」班 (JCOG) の一環として、漿膜浸潤陰性例 (M・SM & N<sub>1-2</sub>, MP・SS & N<sub>0-2</sub>) に対しては MFC (iv) + 5-FU (po) を、漿膜浸潤陽性例 (SE・SI & N<sub>0-2</sub> & cy (-)) に対しては CDDP (ip) + CDDP/5-FU (iv) + UFT (po) を、おのおの手術単独群を対照とした無作為化比較試験を施行している (前者は1994年末で症例の集積を終了、後者は現在継続中)。1993年1月から1995年12月までの胃癌切除例のうち、上記の深達度とリンパ節転移程度および細胞診の条件を満たした症例は200例であり、そのうち85例 (42.5%) が臨床試験に登録された。非登録となった115例の理由は、機能的不適格および高齢者: 23例 (20.0%)、患者からの I.C. が得られず: 21例 (18.3%)、主治医の不注意および不賛成: 21例 (18.3%)、過大侵襲: 20例 (17.4%)、術前診断の誤りのため十分な I.C. ができず: 19例 (16.5%)、他臓器重複癌・その他: 11例 (9.6%) であった。この中で、臨

\*第47回日消外会総会シンポ1・消化器癌におけるインフォームド・コンセントの実態

<1996年6月12日受理>別刷請求先: 太田恵一朗

〒170 東京都上池袋1-37-1 癌研究会附属病院外科

**Table 1** Registration condition according to physician in charge

|       | Reasons for unregistration |                                      |                                  | Registration rate |
|-------|----------------------------|--------------------------------------|----------------------------------|-------------------|
|       | I.C. not acquired          | Carelessness of physicians in charge | Incorrect preoperative diagnosis |                   |
| A     | 4 (12.5%)                  |                                      |                                  | 87.5% (28/32)     |
| B     |                            | 1 ( 11.1%)                           | 1 (11.1%)                        | 77.8% ( 7/ 9)     |
| C     | 2 ( 5.9%)                  | 2 ( 15.9%)                           | 5 (14.7%)                        | 73.5% (25/34)     |
| D     |                            | 3 ( 25.0)                            | 1 ( 8.3%)                        | 66.7% ( 8/12)     |
| E     | 7 (16.7%)                  | 2 ( 8.3%)                            | 6 (25.0%)                        | 50.0% (12/24)     |
| F     | 3 (37.5%)                  | 2 ( 25.0)                            |                                  | 37.5% ( 3/ 8)     |
| G     | 8 (42.1%)                  | 6 ( 31.6%)                           | 3 (15.8%)                        | 10.5% ( 2/19)     |
| H     |                            | 3 ( 60.0%)                           | 2 (40.0%)                        | 0 ( 0/ 5)         |
| I     |                            | 1 ( 50.0%)                           | 1 (50.0%)                        | 0 ( 0/ 2)         |
| J     |                            | 1 (100.0%)                           |                                  | 0 ( 0/ 1)         |
| Total | 21 (14.4%)                 | 21 ( 14.4%)                          | 19 (13.0%)                       | 58.2% (85/146)    |

床試験の登録上、問題とすべき項目は、I.C. が得られず、主治医の不注意、不賛成および術前診断の誤りの3者であり、非登録理由の53.1%を占めた。また、登録率は58.2% (85/146) となった。

**Table 1** に主治医別の登録状況を示す。主治医により、登録率に大きな差のあることが分かる。

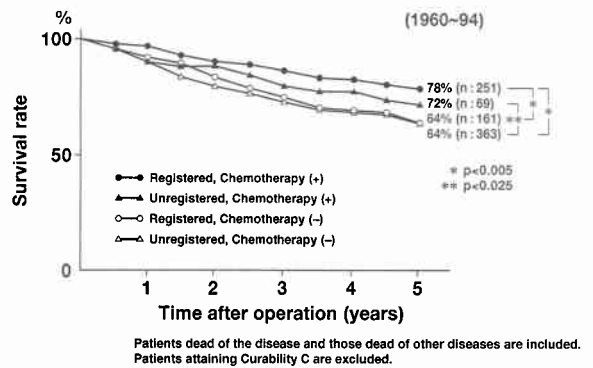
2. 過去の臨床試験の登録例と非登録例の比較

過去35年間に11種類の術後補助化療の臨床試験を施行してきた。臨床試験登録率は44.6% (1,452/3,256) であり、Stage 別では、II : 48.8% (412/844), III : 48.8% (752/1,540), IV : 33.0% (288/872) であった (Stage II およびIIIと Stage IV との間に有意差あり,  $p < 0.0001$ )。

補助化療施行率は、Stage ごとに、登録例、非登録例の順に、II : 60.9% (251/412), 16.0% (69/432), III : 67.8% (510/752), 31.1% (245/788), IV : 60.8% (175/288), 42.8% (250/584) であり、登録例と非登録例との間に全ての Stage で有意差を認めた ( $p < 0.0001$ )。

以下、再発後の治療の施行率を、各 Stage ごとに登録例、非登録例の順に示した。再発後の化療施行率は、Stage II : 5.3% (22/412), 2.3% (10/432) ( $p = 0.034$ ), III : 14.0% (105/752), 11.2% (82/788) (n.s.), IV : 12.5% (36/288), 16.3% (95/584) (n.s.) であり、再発後の再手術施行率は、Stage II : 3.4% (14/412), 2.5% (11/432) (n.s.), III : 9.0% (68/752), 5.5% (43/788) ( $p = 0.0088$ ), IV : 9.4% (27/288), 8.7% (51/584) (n.s.) であり、再発後の放射線療法施行率は、Stage II : 1.0% (4/412), 0.9% (4/432) (n.s.), III :

**Fig. 1** Stage II



4.7% (35/752), 1.8% (14/788) ( $p = 0.0021$ ), IV : 3.8% (11/288), 2.4% (14/584) (n.s.) などであった。

死亡症例は登録例969例、非登録例1,361例であったが、その死因は登録例、非登録例の順に、再発死 : 646例 (66.7%), 688例 (50.6%), 不明 : 142例 (14.7%), 432例 (31.7%), 非癌死 : 134例 (13.8%), 156例 (11.5%), 他癌死 : 30例 (3.1%), 39例 (2.9%), 直死 : 17例 (1.8%), 46例 (3.4%) であった ( $p < 0.0001$ )。

遠隔成績を Stage ごとに、登録例、非登録例で化療の有無別に表した (Fig. 1, 2, 3)。各 Stage で、化療例、無化療例の間に有意差を認めた。

考 察

胃癌術後の補助化学療法 (補助化療) の臨床試験の歴史は長いですが、統計学的に明らかに有用性を証明した臨床試験は少ない。当科における、過去3年間の術後

Fig. 2 Stage III

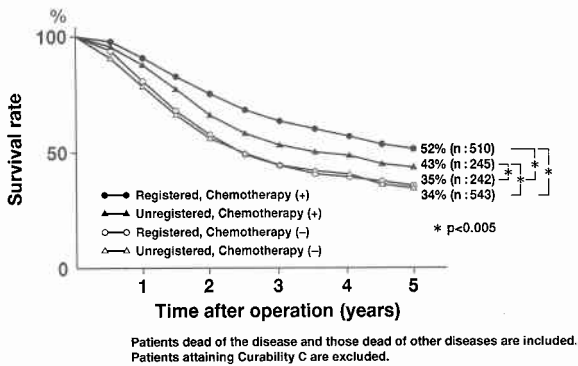
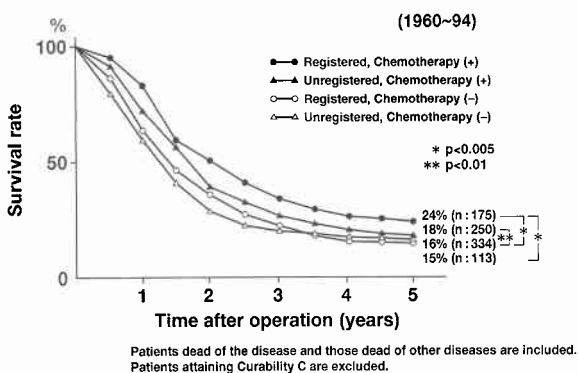


Fig. 3 Stage IV



補助治療の臨床試験非登録の理由は、適格条件に合致しないものを除くと、適応症例のうち、I.C.の問題、主治医の不注意、不賛成および術前診断の誤りの3者で非登録例の53.1%を占めていた。そして、その割合を主治医別にみると、登録率や非登録理由に大きな差のあることがわかる。臨床試験に対する主治医や患者の考え方は多様化しており、臨床試験に協力できないという考え方も尊重されなければならない。しかし、一方で医学の進歩のためには、臨床試験は不可欠な手段であり、今後とも推進されなければならない。臨床試験の目的、意義、内容などが十分理解されない限り、正しくI.C.を行うことはもちろんのこと、術前診断をもとに、様々な可能性を説明することや臨床試験の適応症例であることを判断することは不可能である。I.C.が得られるか否かの問題以前に、医療従事者、特に、患者を受持っている主治医への臨床試験についての啓蒙や教育、I.C.の技術指導を含めた環境作りをしていかなければならない<sup>2)</sup>。現在、日本癌治療学会において、臨床試験コーディネーティングシステムの体制作

りが進んでいるが<sup>1)</sup>、施設コーディネーターが指導的立場をとり、主治医および医療従事者に対して啓蒙や教育を推進していく必要がある。また、それぞれの施設で、それを支援していく体制作りも必要となる。

癌の告知に始まり、特に臨床試験に関係したI.C.を行い、正しくfollow upしていくためには、担当の医師のみでなく、その患者に係わる全ての医療従事者が、共通の認識をもつことが大切である。そのために、われわれは、説明内容に一貫性をもたせ、医療従事者がいつでもそれを確認できるように、カルテのなかにI.C. Recordを入れ、これを活用することによって情報を共有している<sup>3)</sup>。

厚生省がん研究助成金による班研究の報告<sup>4)</sup>によると、癌の臨床試験でのI.C.に対する医師の認識度を調査するアンケートで、臨床試験に参加する患者のメリットは45%が試験の内容次第だと答えていた。また、臨床試験についての完全なI.C.を危惧する意見が24%で見られた。「同意が得られそうにない、信頼関係に悪影響を及ぼす、説明が難しい」などの具体的な意見が出された。果たして、臨床試験に参加することが本当に患者にとってメリットがないことなのか、I.C.を行う際に、十分に主治医が理解したうえで、患者に説明がなされなければならない。一方、臨床試験に参加しない患者に対しては、いわゆる一般医療が施行されることになる。臨床試験のI.C.を行う際の開示文書には、必ず、臨床試験に参加であっても不利益を被ることがない旨、書かれている。しかし、実際に一般医療を受ける患者のデメリットはないのかという問題もI.C.の場で明らかにしなければならない。こうした観点からの検討は、今までほとんど報告がない。

1960年以来、癌研外科で行ってきた術後補助治療の臨床試験の登録例と非登録例を比較することでこの問題を検討した。もちろん、I.C.という概念のなかった時代からの症例であるので、現在と同等に考えることは難しいが、非登録例がどのような転帰をたどったのかを知ることは、今後の臨床試験のI.C.を行っていく上で十分参考となる事象と思われる。

旧 Stage II 以上、深達度 mp 以深の根治度 C を除く進行胃癌を対象としたが、全体の臨床試験登録率は44.6%であり、現行の適格条件を考慮しない場合の登録率42.5%とほとんど差はなかった。Stage IV で登録率が33.0%と Stage II および III と比較して有意に ( $p < 0.0001$ ) 登録率が低かったが、Stage IV の登録例と非登録例の背景因子の違いをみると、非登録例に高

年齢が多く ( $p < 0.0001$ )、根治度が低く ( $p < 0.0001$ )、腹膜播種、肝転移が多い (共に  $p < 0.0003$ ) ことから、適格条件に合致しない症例が多かったためだと考えられる。いずれの Stage でも、非登録例の補助化療施行率は登録例より有意に低く ( $p < 0.0001$ )、問題なのは、再発後の治療が、非登録例で施行されないことが多い傾向にあったことである。これは、非登録例の死亡原因が登録例と比較して、不明となることが有意に多かった ( $p < 0.0001$ ) ことから明らかなように、臨床試験に登録されなかったがために、プロトコルに従った follow up ができず、不十分な経過観察となってしまう可能性がある。言い換えれば、登録例は非登録例よりも、より厳密な follow up を受けたことになる。今後の臨床試験においては、このような過去の事実を良く理解し、公正な立場で I.C. を行い、特に、非登録となり一般医療となる場合、経過観察には十分な配慮が必要になる。

登録例と非登録例の背景因子は、Stage IV では上記のような違いがあったが、Stage II では、非登録例に高齢者が多く ( $p < 0.0001$ )、上、下部癌が多く ( $p = 0.0182$ )、長径4cm 以上が多く ( $p = 0.0154$ )、限局型が多い ( $p = 0.0084$ ) という違いがあり、Stage III では、同じく非登録例に高齢者が多く ( $p < 0.0001$ )、術前合併疾患が多く ( $p = 0.0103$ )、噴門側切除が多く ( $p = 0.01$ )、郭清程度が低く ( $p = 0.004$ )、根治度が低く ( $p = 0.0222$ )、上、下部癌が多く ( $p = 0.0002$ )、限局型が多

く ( $p = 0.0034$ )、分化型が多い ( $p < 0.0001$ ) という違いがあった。各 Stage でこのような背景因子の違いがありながら、Fig. 1~3 に示すように、登録例も非登録例も無化療例にはほとんど予後に差はなく、登録例の化療例、非登録例の化療例、無化療例の順になった。化療例と無化療例に統計学的有意差を認めることから、meta-analysis の結果同様<sup>9)</sup>、進行胃癌の術後補助化療の有用性を示唆する結果である。今後、適正な臨床試験を完遂し、有用性を正しく評価していかなければならない。そのためにも、適正な I.C. の普及が望まれる。

#### 文 献

- 1) 日本癌治療学会「臨床試験実施ガイドライン—第3相試験を中心として」(改定案). 日癌治療会誌 31: 55-97, 1996
- 2) 浜島信之: がん臨床研究におけるインフォームドコンセント: 私論. 日癌治療会誌 31: 99-106, 1996
- 3) 太田恵一郎, 中島聡總, 大山繁和ほか: 胃癌治療のプロトコル(4). 臨外 49: 64-72, 1994
- 4) 江口研二: がん治療におけるインフォームドコンセントの在り方とそれに関連する諸問題の検討. 平成6年度厚生省がん研究助成金による研究報告書. 国立がんセンター, 東京, 1995, p279-282
- 5) 中島聡總, 太田恵一郎, 石原 省ほか: Meta-analysis による胃癌術後補助化学療法の再評価. 癌と化療 21: 1800-1805, 1994

#### Informed Consent and Some Problems in Clinical Trials of Postoperative Adjuvant Chemotherapy for Gastric Cancer

Keiichiro Ohta and Toshifusa Nakajima  
Division of Surgery, Cancer Institute Hospital

Reasons for lack of registration for clinical trials of postoperative adjuvant chemotherapy for gastric cancer are problems concerning informed consent, carelessness of physicians in charge, and incorrect preoperative diagnosis in more than half of the cases. It is consequently suggested that it is necessary to enlighten and educate personnel engaged in medical care including physicians in charge as well as patients and their family and to create an appropriate environment. Sufficient attention should be paid to patients with advanced gastric cancer undergoing postoperative chemotherapy during a follow-up observation period, since the rate of patients receiving chemotherapy is low and that of patients receiving therapy after recurrence is sometimes lower, that compared with registered patients, for unregistered patients. It is expected that results showing the usefulness of postoperative adjuvant chemotherapy in the treatment of advanced gastric cancer will be attained through adequate clinical trials.

**Reprint requests:** Keiichiro Ohta Division of Surgery, Cancer Institute Hospital  
1-37-1 Kamiikebukuro, Toshima-ku, Tokyo, 170 JAPAN