

201119078A

厚生労働科学研究費補助金
がん臨床研究事業

肛門扁平上皮癌に対する新規化学放射線療法の確立に関する研究

(H23-がん臨床-一般-012)

平成 23 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 濱口 哲弥

平成 24 年 (2012) 年 3 月

厚生労働科学研究費補助金
がん臨床研究事業

肛門扁平上皮癌に対する新規化学放射線療法の確立に関する研究

(H23-がん臨床-一般-012)

平成 23 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 濱口 哲弥

平成 23 年 (2012) 年 3 月

目 次

I. 総括研究報告

肛門扁平上皮癌に対する新規化学放射線療法の確立（総括）

濱口 哲弥 ----- 1

II. 分担研究報告

1. 肛門扁平上皮癌に対する新規化学放射線療法の確立（分担）

佐藤 敏彦 ----- 5

2. 肛門扁平上皮癌に対する新規化学放射線療法の確立（分担）

八岡 利昌 ----- 7

3. 肛門扁平上皮癌に対する新規化学放射線療法の確立（分担）

齋藤 典男 ----- 9

4. 肛門扁平上皮癌に対する新規化学放射線療法の確立（分担）

正木 忠彦 ----- 12

5. 肛門扁平上皮癌に対する新規化学放射線療法の確立（分担）

高橋 慶一 ----- 13

6. 肛門扁平上皮癌に対する新規化学放射線療法の確立（分担）

長谷川 博俊 ----- 14

7. 肛門扁平上皮癌に対する新規化学放射線療法の確立（分担）

杉原 健一 ----- 20

8. 肛門扁平上皮癌に対する新規化学放射線療法の確立（分担）

佐藤 武郎 ----- 22

9. 肛門扁平上皮癌に対する新規化学放射線療法の確立（分担）

絹笠 祐介 ----- 24

10. 肛門扁平上皮癌に対する新規化学放射線療法の確立（分担）

金光 幸秀 ----- 25

11. 肛門扁平上皮癌に対する新規化学放射線療法の確立（分担）

山口 高史 ----- 28

12. 肛門扁平上皮癌に対する新規化学放射線療法の確立（分担）

大植 雅之 ----- 30

13. 肛門扁平上皮癌に対する新規化学放射線療法の確立（分担）

久保 義郎 ----- 31

14. 肛門扁平上皮癌に対する新規化学放射線療法の確立（分担）		
	白水 和雄	----- 33
15. 肛門扁平上皮癌に対する新規化学放射線療法の確立（分担）		
	北野 正剛	----- 35
16. 肛門扁平上皮癌に対する新規化学放射線療法の確立（分担）		
	伊藤 芳紀	----- 37
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	-----	39
IV. 研究成果の刊行物・別刷り	-----	43

I . 総括研究報告

厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）
総括研究報告書
肛門扁平上皮癌に対する新規化学放射線療法の確立

研究代表者 濱口 哲弥 国立がん研究センター中央病院 医長

研究要旨

肛門扁平上皮癌に対する国内標準治療の確立を目指し、JCOG 大腸癌グループにおいて S-1+5-FU+RT 療法の臨床第 I/II 相試験の第 I 相部分が終了した。用量制限毒性(DLT)は血小板減少と肝機能障害であり、第 II 相部分の推奨投与量はレベル 1 の S-1 80mg/m²/day、MMC 10mg/m²に決定した。また効果中央判定会議において CR 判定規準に不備があったため、プロトコール改訂をおこない CR 判定規準を修正した。現在、第 II 相部分の登録を進めているところである。

研究分担者氏名・所属研究機関名及び職名

佐藤敏彦：山形県立中央病院 手術部副部長
八岡利昌：埼玉県立がんセンター 消化器外科
医長
齋藤典男：国立がん研究センター東病院 下部
消化管外科長
正木忠彦：杏林大学医学部 教授
高橋慶一：がん・感染症センター都立駒込病院
外科部長
長谷川博俊：慶應義塾大学医学部 専任講師
杉原健一：東京医科歯科大学 教授
佐藤武郎：北里大学東病院 助教
絹笠祐介：静岡県立静岡がんセンター 大腸
外科部長
金光幸秀：愛知県がんセンター中央病院
消化器外科部医長
山口高史：国立病院機構京都医療センター
外科医長
大植雅之：大阪府立病院機構大阪府立成人病
センター 消化器外科部長
久保義郎：国立病院機構四国がんセンター
消化器外科医長
白水和雄：久留米大学医学部 教授
北野正剛：大分大学医学部附属病院 学長
伊藤芳紀：国立がん研究センター中央病院
医長

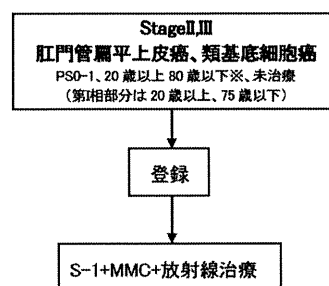
CDHP が放射線増感作用を有することから、5-FU を S-1 に置換することで 5-FU を上回る治療成績が得られると期待されている。また、入院治療が必要な 5-FU 持続静注を S-1 内服に置換することで入院が不要となることから、高い利便性も期待できる。そこで、S-1+MMC+RT 療法が、標準治療である 5-FU+MMC+RT 療法と比べて同等以上の有効性と安全性を有するか否かを評価することで新しい国内標準治療とできるかどうかを検証する。

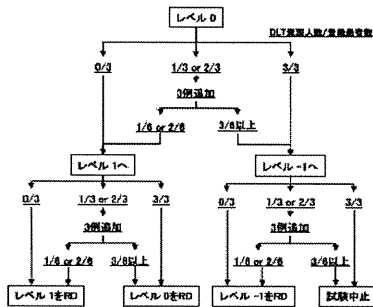
B. 研究方法

臨床病期 II/III 期肛門管扁平上皮癌患者を対象とし、JCOG 大腸がんグループによる第 I/II 相試験 (JCOG0903) として現在第 I 相部分を行い、S-1 の推奨用量を決定する。その後、第 II 相部分を行い計 65 例を集積する。Historical control である 5-FU+MMC+RT と比べて同等以上の有効性が示されれば、本治療法を標準治療とみなす。つまり、肛門がんは稀少疾患であるため、非ランダム化単アーム試験であるが、本試験を検証的試験と位置付けた。また放射線治療の品質管理(QA)・品質保証活動(QC)も並行して行う。

A. 研究目的

肛門扁平上皮癌に対する国内標準治療の確立を目的とする。今日の国際標準治療は化学放射線療法(5-FU+MMC+RT療法)となっているが、我が国で開発された経口抗がん剤 S-1 は、含まれる





(倫理面への配慮)

肛門管癌の登録が見込め、化学療法を専門とする腫瘍内科医がいるか化学療法の経験を十分持つ外科医のいる、さらには放射線治療専門医がいる基幹施設のみが参加する。化学療法および放射線が安全に行える全身状態を適格規準として設定することで、患者の安全性は確保される。「臨床研究に関する倫理指針」およびヘルシンキ宣言等の国際的倫理原則に従い以下を遵守する。

- 1) 研究実施計画書の IRB 承認が得られた施設からしか患者登録を行わない。
- 2) すべての患者について登録前に十分な説明と理解に基づく自発的同意を本人より文書で得る。
- 3) データの取扱い上、患者氏名等直接個人が識別できる情報を用いず、かつデータベースのセキュリティを確保し、個人情報保護を厳守する。
- 4) 研究の第三者的監視：JCOG (Japan Clinical Oncology Group) は国立がん研究センターがん研究開発費 A 枠 7 班 (23-A-16~22) を中心に、同計画研究班および厚生労働科学研究費がん臨床研究事業研究班、合計 33 研究班の任意の集合体であり、JCOG に所属する研究班は共同で、Peer review と外部委員審査を併用した第三者的監視機構としての各種委員会を組織し、科学性と倫理性の確保に努めている。本研究も、JCOG のプロトコル審査委員会、効果・安全性評価委員会、監査委員会、放射線治療委員会などによる第三者的監視を受けることを通じて、科学性と倫理性の確保に努める。

C. 研究結果

第 I 相部分の登録が平成 23 年 4 月 14 日に終了し (レベル 0 : 3 例、レベル 1 : 7 例)、第 I 相部分最終登録例の用量制限毒性 (DLT: dose

limiting toxicity) の観察期間が平成 23 年 6 月 21 日に終了した。第 I 相部分では、S-1 と Mitomycin C (MMC) と放射線照射同時併用療法の各投与レベルでの DLT 発生割合を評価し、第 II 相部分における推奨用量 (RD: recommended dose) を決定することが主目的である。第 I 相部分の DLT 観察期間終了後、登録例の症例報告用紙を回収し、DLT 発生割合および有害事象発生割合を解析した。

レベル 1 の 2 例目に DLT を認めたため 3 例追加登録された。また 6 例目を登録する際に、ほぼ同時期に 2 施設で 2 例の患者から試験参加の同意が得られたため、レベル 1 は 7 例が登録された。登録された 7 例の DLT の観察期間が終了した時点で、3 例が DLT 規準に該当した。DLT を認めた 3 例のうち 2 例 (#5、#6) は、2 コース目の化学療法中に AST/ALT の上昇を来したため S-1 内服休止となり、規定期間内に化学療法再開規準を満たさなかった。ただし、その間、放射線治療は継続できおり予定照射線量を完了した。#9 は骨髄抑制が遷延したためにプロトコル治療期間内に放射線治療が終了せず DLT となった。なお、レベル 1 の他の 4 例はプロトコル治療を完遂した。また、レベル 1 に登録された 7 例における Garde3 以上の主な有害事象は、白血球 4 例、好中球 4 例、血小板 1 例、発熱性好中球減少 1 例、放射線皮膚炎 1 例であった。

プロトコルで事前に決めていた RD の決定手順では、レベル 1 では 7 例中 3 例に DLT を認めたため、レベル 0 が RD となる。しかし、以下に記載した理由により、レベル 1 を RD とするのが妥当であると判断した。レベル 1 において、当初懸念された骨髄抑制による重篤な感染は認められず、発熱性好中球減少は 1 例 (#9) のみで 2 日目には回復した。また肝障害が原因で DLT と判断された #5 は脂肪肝を合併しており、登録時より AST/ALT 上昇を認めていた。よってプロトコル治療のみが肝障害の原因とは言い難い状況であった。さらに、#6 も ALT が 113 IU/L とコース開始規準を満たさず DLT と判断した。日常診療では ALT が 113 IU/L であっても化学放射線療法は行っているが、本試験は試験治療であり安全性を重視し、より厳格な規準を設けたため化学療法を開始・継続することができなかったと考えた。このようななかで、本試験治療は根治を目指した治療であり、S-1 の用量を下げることで有効性が落ち

ることが懸念されるため、上記の DLT 症例をもとに化学療法の用量を下げるべきではないと考えた。ただし、用量をあげることで、毒性が強くなる可能性があるため、肝障害時の減量規準をより厳格に設定するようにプロトコル改訂をおこなうことで、安全性を担保することとした。

一方、第 I 相試験登録例の効果中央判定会議において効果判定規準の問題点が明らかになった。肛門管癌を対象とした臨床試験は我が国初であり、海外でも内視鏡所見を加味した CR 判定規準が存在しないため、本試験では CR 判定規準として、同じ管腔臓器である食道癌の CR 判定規準に準じて設定した。しかし、直腸・肛門では便通の刺激による粘膜びらん、浅い潰瘍の所見が残存するために、正確な効果判定ができないことが判明した。そこで CR 規準の「潰瘍（白苔）、びらんの消失」の項目は削除した。また直腸・肛門管内の隆起の有無や管腔外の腫瘍の評価もするために、直腸診、骨盤 MRI の所見を追加するなど CR 規準を修正した。

D. 考察

今回、S-1 の推奨用量を決定するために第 I 相試験をおこなった。当初予想された骨髄抑制は想定内であったが、レベル 1 で肝障害 2 例が出現した。肝障害に関しては用量相関がないと考えられていることから、レベル 1 を第 II 相試験の推奨用量と決定した。第 I 相試験登録例での効果中央判定会議が今後予定されているが、主治医報告では 1 例のみ遺残が推察され救援手術に回っているが、それ以外の 6 例はすべて CR と報告されており、また救援手術にまわった症例も病理学的には完全消失であったことから有効性も十分期待できると思われる。稀少疾患であるゆえ、患者リクルートを工夫し、早急に本試験を完遂させたいと考えている。

E. 結論

第 I 相部分が終了し、DLT は骨髄抑制（血小板減少）と肝障害（AST/ALT 上昇）であり、第 II 相部分の推奨投与量はレベル 1 の S-1 80mg/m²/day、MMC 10mg/m²となった。現在、第 II 相部分の登録を継続しているところである。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Hamaguchi T, Shirao K, Moriya Y, Yoshida S, Kodaira S, Ohashi Y; The NSAS-CC Group. Final results of randomized trials by the National Surgical Adjuvant Study of Colorectal Cancer (NSAS-CC). *Cancer Chemother Pharmacol* 67(3): 587-596, 2011
- 2) Takashima A, Shimada Y, Hamaguchi T, Ito Y, Nakano A, Nakamura K, Shibata T, Fukuda H, Moriya Y, Colorectal Cancer Study Group of the Japan Clinical Oncology Group. A phase II trial of chemoradiotherapy concurrent with S-1 plus Mitomycin C in patients with clinical stage II/III squamous cell carcinoma of anal canal (JCOG0903: SMART-AC). *Jpn J Clin Oncol* 41(5): 713-717, 2011
- 3) Maekawa K, Hamaguchi T, Saito Y, Tatewaki N, Kurose K, Kaniwa N, Nakajima TE, Kato K, Yamada Y, Shimada Y, Yoshida T, Kamatani N, Ura T, Saito M, Muro K, Fuse N, Yoshino T, Doi T, Ohtsu A, Saijo N, Sawada JI, Okuda H, Matsumura Y. Genetic variation and haplotype structures of the glutathione S-transferase genes, GSTA1 and GSTA2, in Japanese colorectal cancer patients. *Drug Metab Pharmacokinet* 26(6): 646-658, 2011
- 4) Watanabe T, Itabashi M, Shimada Y, Tanaka S, Ito Y, Ajioka Y, Hamaguchi T, Hyodo I, Igarashi M, Ishida H, Ishiguro M, Kanemitsu Y, Kokudo N, Muro K, Ochiai A, Oguchi M, Ohkura Y, Saito Y, Sakai Y, Ueno H, Yoshino T, Fujimori T, Koinuma N, Morita T, Nishimura G, Sakata Y, Takahashi K, Takiuchi H, Tsuruta O, Yamaguchi T, Yoshida M, Yamaguchi N, Kotake K, Sugihara K; Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum. Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum (JSCCR) guidelines 2010 for the treatment of colorectal cancer. *Int J Clin Oncol* 17(1): 1-29, 2012
- 5) Hirashima Y, Yamada Y, Tateishi U, Kato K, Miyake M, Horita Y, Akiyoshi K, Takashima A, Okita N, Takahari D, Nakajima T, Hamaguchi T, Shimada Y, Shirao K. Pharmacokinetic parameters from 3-Tesla DCE-MRI as surrogate biomarkers of antitumor effects of bevacizumab plus FOLFIRI in colorectal cancer with liver metastasis. *Int J Cancer* [Epub ahead of print]

- 6) Yamada Y, Yamaguchi T, Matsumoto H, Ichikawa Y, Goto A, Kato K, Hamaguchi T, Shimada Y. Phase II study of oral S-1 with irinotecan and bevacizumab (SIRB) as first-line therapy for patients with metastatic colorectal cancer. Invest New Drugs [Epub ahead of print]
- 7) Horita Y, Yamada Y, Kato K, Hirashima Y, Akiyoshi K, Nagashima K, Nakajima T, Hamaguchi T, Shimada Y. Phase II clinical trial of second-line FOLFIRI plus bevacizumab for patients with metastatic colorectal cancer: AVASIRI trial. Int J Clin Oncol [Epub ahead of print]

該当なし

3. その他

該当なし

2. 学会発表

- 1) Y. Hirashima, Y. Yamada, U. Tateishi, K. Kato, M. Miyake, K. Akiyoshi, Y. Horita, K. Nagashima, T. Hamaguchi, Y. Shimada, K. Shirao. Does Bevacizumab have an influence on normal blood vessels? –Analysis of renal vessel permeability using 3-Tesla dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging. 第9回日本臨床腫瘍学会: O2-101, 2011
- 2) S. Iwasa, Y. Yamada, K. Kato, A. Goto, T. Hamaguchi, Y. Shimada. Long-term results of a phase II study of first-line therapy with S-1 and irinotecan in metastatic colorectal cancer. 第9回日本臨床腫瘍学会: O1-070, 2011
- 3) N. Okita, K. Kato, S. Tokunaga, T. Esaki, E. Baba, H. Takiuchi, N. Mizunuma, T. Kato, Y. Inaba, Y. Kanemitsu, H. Yasui, N. Fuse, T. Hamaguchi, Y. Yamada, Y. Shimada. Is there a relationship between tumor size before treatment and bevacizumab efficacy? 第9回日本臨床腫瘍学会: P1-057, 2011
- 4) 高和 正、赤須孝之、稲田 涼、山本聖一郎、伊藤芳紀、山田康秀、濱口哲弥、島田安博、藤田 伸、森谷亘皓. 局所高度進行直腸癌に対する治療戦略 R0 手術の難しい高度局所進行直腸癌に対する放射線化学療法. 第66回日本大腸肛門病学会: 2011

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

該当なし

2. 実用新案登録

II. 分担研究報告

分担研究者 佐藤 敏彦 山形県立中央病院 手術部副部長

研究要旨

肛門扁平上皮癌に対して当科で行った化学放射線療法例7例を検討したところ、CR 4例、PR 1例、PD 2例であった。PDの2例はいずれもT4症例であり、この治療法だけでは不十分と考えられた。CR、PR症例はT1あるいはT2症例であり、T1、T2において化学放射線療法は有効な治療法であり、治療後患者の生活の質の向上につながると考えられた。

A. 研究目的

肛門扁平上皮癌に対する欧米での標準治療は、現在化学放射線療法となっている。しかし、本邦においては未だ、標準治療としての確立はなされておらず、本研究において検討されているのが実情である。

今回、当科で経験した肛門扁平上皮癌、化学放射線療法施行例を検討、報告し本研究の一助としたい。

B. 研究方法

2003年6月～2012年2月までに当科で化学放射線療法を行った肛門扁平上皮癌は7例であった。各々について治療法、予後について検討した。

（倫理面への配慮）

患者様にはこの治療法が本邦では標準治療とはなっていないこと、治療による危険性についてインフォームドコンセントを行い、承諾を得、治療をおこなった。

症例報告に際してはプライバシーの保護に充分配慮した。

C. 研究結果

（症例1）

54才女性 T1N0M0 総線量 65Gy/35fr
CDDP(10mg/m²x5d)+UFT(800mg/m²x5d)x3回
総合効果CR 無再発生存(105ヶ月)。

（症例2）

58才男性 T4N3M0 総線量 54Gy/35fr
CDDP(75mg/m²x1d)+5FU(800mg/m²x4d)x2回
総合効果PD 原癌死(13ヶ月)肺転移出現。

（症例3）

84才女性 T1N0M0 総線量 59.4Gy/33fr
CDDP(75mg/m²x1d)+5FU(800mg/m²x4d)x2回
総合効果CR 無再発生存(91ヶ月)。

（症例4）

85才女性 T2N0M0 総線量 59.4Gy/33fr
CDDP(75mg/m²x1d)+5FU(800mg/m²x4d)x2回
総合効果PR 無再発生存(86ヶ月)
(CRT後、残存腫瘍2カ所を切除1カ所に癌の遺残あり)。

（症例5）

55才男性 T4N2M0 総線量 65Gy/35fr
MMC(10mg/m²x1d)+TS-1(100mg/dx2w)x2回
総合効果PD 有病生存(53ヶ月)。

（症例6）

49才男性 T1N3M0 総線量 59.4Gy/33fr
MMC(10mg/m²x1d)+TS-1(100mg/dx2w)x2回
総合効果CR 無再発生存(35ヶ月)
(CRT後、残存腫瘍とリンパ節摘出、組織で癌の遺残なし)。

（症例7）

55才女性 T2N2M0 総線量 59.4Gy/33fr
MMC(10mg/m²x1d)+TS-1(100mg/dx2w)x2回
総合効果CR 無再発生存(19ヶ月)
(CRT後、小腫瘍を残すが増大なし、切除なし)。

観察期間は2012年2月時点で13～105ヶ月(中央値53ヶ月)で、無再発生存5例、有病生存1例、原癌死1例であった。

無再発生存例のうち、症例1と症例3では化学放射線療法で腫瘍は消失した。症例4では化学放射線療法後3ヶ月経ても2カ所に約1cmの腫瘍が残り局所切除したところ1カ所の腫瘍から癌の遺残が認められたが、切除後の再発は認めていない。症例6では化学放射線療法後3ヶ月経ても腫瘍およびそのけい部のリンパ節腫大が残存したため、局所切除並びにリンパ節摘出を行ったが、組織学的に癌の遺残は認めなかった。症例7は化学放射線療法後より約

8mm 大の腫瘍残存があったが表面不整なく、増大も認めないためCRとし治療後 19 ヶ月経過観察している。また、腸骨動脈領域のリンパ節腫大も縮小している。

有病生存例の症例5では治療前約5cmだった腫瘍が治療後2.5cmまで縮小したが、その後徐々に増大。現在約10cmに達しているが、明らかな遠隔転移は認めていない。根治手術を勧めているが同意が得られず、TS-1の内服のみ継続し53ヶ月経過している。

原癌死の症例2は放射線化学療法を行っている期間に多発性肺転移が出現。13ヶ月で原癌死となった。

D. 考察

急性期有害事象は全例に認められた。多くは肛門周囲の放射線皮膚炎や食欲低下であったが、CTCAE v3.0(JCOG版)によるGrade3の有害事象を3例に認めた。内訳は、症例2で食欲低下・下痢、症例3で白血球減少、症例5で白血球減少であり、いずれも軽快した。

行われた化学療法は、CDDP+5FUあるいはMMC+TS-1であったが、有害事象に大きな差はないと思われた。MMC+TS-1療法は経口剤との組み合わせであり、持続静注を要するCDDP+5FU療法に比べ簡便であった。

T4の症例が2例あり、1例は肺転移を併発。1例は腫瘍の残存を認め、この化学放射線療法だけでは不十分と考えられた。

他の5症例はT1あるいはT2症例で、2例で腫瘍消失した。腫瘍の残存を認めた3症例では、2例で局所切除がなされ、1例のみで癌の遺残が認められていた。T1、T2のみでの総合治療効果はCR:80%(4/5)、PR:20%(1/5)となり、化学放射線療法は有効な治療法と考えられる。これらの症例では照射野内の腫大したリンパ節にも効果が認められていた。腫瘍が残存した症例でも腫瘍を局所切除で完全に切除なされており、肛門機能温存の面からも有用であったと考えられた。

E. 結論

今回、当院での化学放射線療法を行った肛門扁平上皮癌7例を検討したところ、T4の症例では遠隔転移や原発腫瘍の残存を認め、この治療法だけでは不十分であると考えられた。T3症例は経験していないため評価不能であった。T1、T2症例においては、1例で原発腫瘍に癌の遺残を認めたものの、局所切除のみでR0切除がなされ、いずれも無再発生存(観察期間19~105ヶ月)しており、この化学放射線療法は有効な治療法と考えられた。

肛門扁平上皮癌に対して、本邦では直腸切断術が

主として行われてきた。その際には人工肛門造設が余儀なくなされ、術後患者の生活に支障を来していた。今回の検討から肛門扁平上皮癌のうち、T1、T2においては、化学放射線療法が有効と思われ、直腸切断術が回避できるものと考えられた。

化学放射線療法の内容については未定の部分が多く、今後の臨床試験などの結果により決めていく必要があると思われる。

F. 健康危険情報 なし

G. 研究発表

1. 論文発表 なし

2. 学会発表

1) 須藤剛、佐藤敏彦、他：大腸癌における腹腔内洗浄細胞診の臨床病理学的検討。第111回日本外科学会定期学術集会、誌上、2011年

2) 須藤剛、佐藤敏彦、他：当科における直腸局所切除術例の検討。第74回大腸癌研究会、福岡、2011年

3) 須藤剛、佐藤敏彦、他：大腸SM癌における先進部低分化胞巣の臨床病理学的検討。第75回大腸癌研究会、東京、2011年

4) 須藤剛、佐藤敏彦、他：当科における大腸癌洗浄細胞診と腹膜転移例の臨床病理学的検討。第66回日本消化器外科学会、名古屋、2011年

5) 須藤剛、佐藤敏彦、他：XELOX±ベバシツマブ療法における注射部位反応と血管痛についての検討。第49回日本癌治療学会学術集会、名古屋、2011年

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 なし

2. 実用新案登録 なし

3. その他 なし

厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）

分担研究報告書

肛門扁平上皮癌に対する新規化学放射線療法の確立

分担研究者 八岡利昌 埼玉県立がんセンター 消化器外科医長

研究要旨

2012年1月31日までに本臨床研究に登録した肛門扁平上皮癌自験例について検討する。さらに1999年7月から2011年12月までに当センターで治療した肛門扁平上皮癌の長期成績について報告する。

A. 研究目的

当センターにおける本臨床研究の施行状況について報告する。また最近10数年間に当センターで治療した肛門扁平上皮癌についても検討する。

B. 研究方法

2010年1月5日、当センターのIRBで本研究が承認された。2012年1月31日までに登録した1例について検討する。さらに1999年7月から2011年12月までの原発性大腸癌2539例における肛門扁平上皮癌の長期成績について報告する。

（倫理面への配慮）

ヘルシンキ宣言および「臨床研究に関する倫理指針」に従って研究を実施した。担当医による口頭の説明と同時に、十分なインフォームドコンセント(IC)を行い、説明同意書で同意を取得した。

C. 研究結果

第I相レベル1として埼玉県立がんセンターから肛門扁平上皮癌1例を登録することができた。Stage IIの女性症例である。十分な説明を行い、ICを取得した。一方、これまでの症例検討で、消化器外科で治療を行った大腸癌2539例中18例が肛門管を主座とする癌腫であり、肛門扁平上皮癌は4例であった。stage Iの2例に対して切除術を施行し（経肛門的局所切除およびMiles手術）、5年以上経過したがそれぞれ再発は認められない。stage IIIの1例に対して化学放射線療法(CRT)を施行したが、照射後に局所再発をきたしMiles手術を追加施行した。3年9ヶ月後、原癌死した。stage IVの1例に対しては人工肛門増設後にCRTを施行したが、照射終了半年後に癌死した。

D. 考察

肛門管扁平上皮癌の標準治療は欧米においても

1980年頃までは外科切除であったが、Stage II以上の肛門管扁平上皮癌に対してCRTが開発され、治療成績は手術と同等以上という報告がなされた。当センターでもstage Iを除く肛門管扁平上皮癌に対してCRTを取り入れた治療を行ったが、その成績は満足いくものではない。ただし今後、人工肛門造設を必要としない新しいCRTが標準治療として確立できれば患者の受ける恩恵は大きいと考えられる。化学療法や放射線照射法の進歩した現時点で実施されている本研究は重要な意義をもつ。

E. 結論

Stage II、III 肛門管扁平上皮癌に対する化学放射線療法の長期予後は本邦でまだ十分解明されたわけではない。本研究でその意義を明らかにすることが期待されている。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

野津 聡, 西村洋治, 八岡利昌. CT コロノグラフィにおける鎮痙剤の必要性和体位変換の方向. 日本大腸検査学会雑誌 . 28(2) 22-26, 2011

八岡利昌, 西村洋治, 坂本裕彦, 田中洋一, 山口研成. 直腸癌術後傍大動脈リンパ節再発に対してFOLFIRI療法が奏功した1例. 癌と化学療法 38(12) 2057-2059, 2011

2. 学会発表

八岡利昌, 赤木究, 西村洋治, 他. 大腸癌におけるPredictive & Prognostic markerとしてのマイクロサテライト不安定性とMAP kinase経路の解析. 第

66 回日本消化器外科学会総会. 23.7, 名古屋

八岡利昌, 西村洋治, 坂本裕彦, 他. 大腸癌に対する Reduced Port Surgery の利点、欠点. 第 73 回日本臨床外科学会総会. 2011. 11, 東京

八岡利昌, 西村洋治, 坂本裕彦, 他. 右側結腸癌の標準術式 -OS・HALS・LAC-. 第 66 回日本大腸肛門病学会学術集会. 2011. 11, 東京

八岡利昌, 西村洋治, 坂本裕彦, 他. 癌専門施設における大腸癌の Reduced Port Surgery の現況. 第 24 回日本内視鏡外科学会総会. 2011.12, 大阪

Toshimasa Yatsuoka, Yoji Nishimura, Hirohiko Sakamoto, et al. A NEW PORT ENTRY DEVICE (EZ ACCESS) FOR SINGLE INCISION LAPAROSCOPIC COLECTOMY. SAGES 2011. 2011,3. サンアントニオ

Toshimasa Yatsuoka, Yoji Nishimura, Hirohiko Sakamoto, et al. SINGLE INCISION LAPAROSCOPIC COLECTOMY FOR COLON CANCER: TECHNICAL ASPECTS AND FEASIBILITY. 19th International Congress of the EAES, 2011.6, トリノ

Toshimasa Yatsuoka, Kiwamu Akagi, Yoji Nishimura, et al. Microsatellite instability status in colon cancer and adjuvant chemotherapy for Stage II disease. International Surgical Week ISW2011. 23.8, 横浜

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定も含む。）

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）
分担研究報告書
肛門扁平上皮癌に対する新規化学放射線療法の確立

分担研究者 齋藤典男 国立がん研究センター東病院 下部消化管外科長

研究要旨

肛門管扁平上皮癌の新たな化学放射線療法（CRT）である、S-1,MMC,および放射線（59.4Gy）併用の安全性と有効性を検討する臨床試験を実施した。Clinical Stage III B の 1 症例を施行したが化学療法は未完遂、放射線療法は完遂であった。腫瘍の一部が残存と判定し救済手術を行ったが、組織学的に Complete response であった。本 CRT の有効性を認めるが、今後症例を重ね改善する余地がある。

A. 研究目的

肛門管扁平上皮癌は希少疾患であり、その Stage II/III 標準治療は化学放射線療法（CRT）である（5Fu+MMC+RT）。本臨床試験では、CRT として S-1+MMC+RT（59.4Gy）の併用を行い、薬剤の至適投与量の確立、および本治療法の安全性と有用性を検討するものである。

B. 研究方法

72 歳、男性、clinical Stage III B (T3,N3,M0) の肛門管癌（亜全周、2 型病変）で組織型が扁平上皮癌の症例をインフォームドコンセント終了後に登録し、本プロトコールの化学放射線療法を実施して経過を観察した。（JCOG0903:SMART 試験）

（倫理面への配慮）

本研究においては、ヘルシンキ宣言および臨床試験に関する倫理指針を厳守した。

患者に十分な理解が得られるように説明し、同意には同意書を併用して説明した医師の署名と患者本人の署名を得た。同意書の一部は患者本人で、他の一部はカルテに保管した。同意者のみに本手術を施行した。

C. 研究結果

CRT 前の MRI では、直腸 Rb-肛門縁の壁肥厚、左～後壁で外肛門括約筋と腫瘍の境界が不明瞭、#251,E#2630 に転移を疑わせる腫大リンパ節像、などの所見を認めた。S-1(60mg/m²)、MMC(10mg/m²) の投与と Radiation を開始した。その後好中球減少 (<1000/mm³) のため S-1 を休薬し、Radiation は継続した。2 回目の S-1+MMC を投薬後、再度好中球数の減少を認めたため S-1 の休薬、Radiation も休止をした。その後 S-1 投

薬を再開したが、血小板の減少 (<5 万/mm³) のため、S-1 の投薬を中止した。Radiation も休止した。血小板数の改善を待って、Radiation を再開し、59.4Gy の照射を終了した。終了後の内視鏡による腫瘍の評価では、肛門管内の腫瘍は消失し生検でも癌細胞は証明されなかったが、肛門管外苑へ突出する約 6 cm 大の腫瘍の残存を認めた。MRI ではリンパ節の腫大も認めなかった。このため non-CR と判断され、救済手術がある腹会陰式直腸切断術（APR）を実施した。切除標本の病理組織学的所見では、肉眼的腫瘍部に一致して高度の粘膜下組織の繊維性肥厚を認めるが明らかな腫瘍性病変を認めなかった。リンパ節にも腫瘍病変を認めなかった(0/14)。病理組織学的に抗腫瘍効果は Grade3 と考えられた。

D. 考察

1980 年代まで、肛門平上皮癌の標準治療は外科切除であった。現在で一部の施設で、外科切除が実施されている。一方近年の欧米の CRT による治療で、外科切除と同等以上の Overall survival の報告がある。本症例のように病理学 CR 例が実在するため、今後の最良の CRT 療法の開発が望まれる。

E. 結論

今回の登録症例において、プロトコール治療の完遂が不可能であったが、救済手術において病理学的 CR が得られた。今後の改善された CRT 療法が期待される。

F. 健康危険情報
なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- Kobayashi S, Ito M, Sugito M, Kobayashi A, Nishizawa Y, Saito N. Association between incisional surgical site infection and the type of skin closure after stoma closure. *Surg Today* 2011,41(7):941-945.
- Shirouzu K, Akagi Y, Fujita S, Ueno H, Takii Y, Komori K, Ito M, Sugihara K; Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum (JSCCR) on Clinical Significance of the Mesorectal Extension of Rectal Cancer. Clinical significance of the mesorectal extension of rectal cancer: a Japanese multi-institutional study. *Ann Surg.* 2011,543(4):704-710.
- Nishizawa Y, Kobayashi A, Saito N, Nagai K, Sugito M, Ito M, Nishizawa Y. Surgical management of small bowel metastases from primary carcinoma of the lung. *Surg Today.* 2012,42(3):233-237.
- 西澤祐吏、伊藤雅昭、西澤雄介、小林昭広、杉藤正典、齋藤典男、直腸癌に対する腹腔鏡下前方切除における助手の役割、日鏡外会誌 2011,16:125-130.
- 門田一晃、後藤田直人、杉藤正典、木下敬弘、齋藤典男、木下平、同じ4ポートで腹腔鏡下S状結腸切除および肝部分切除術を同時施行した結腸癌同時性肝転移の1例、日鏡外会誌 2011,16:607-611.
2. 学会発表
- 横田満、小林昭広、永井完治、杉藤正典、伊藤雅昭、西澤雄介、中嶋健太郎、甲田貴丸、神山篤史、錦織英知、齋藤典男、：大腸癌肺転移切除後の残肺再発に対する再切除の意義、第111回日本外科学会定期学術集会、紙上開催、第112巻臨時増刊号(1.2);425, 2011.5/26-28.
- 高橋進一郎、木下平、小西大、後藤田直人、加藤祐一郎、齋藤典男、杉藤正典、伊藤雅昭、小林昭広、西澤雄介、木下敬弘、：切除不能同時性大腸癌感転移に対する化学療法奏効後切除の成績と至適治療順序の検討、第111回日本外科学会定期学術集会、紙上開催、第112巻臨時増刊号(1.2);425, 2011.5/26-28.
- 錦織英知、伊藤雅昭、中嶋健太郎、西澤祐吏、大柄貴寛、佐藤雄、邑田悟、横田満、神山篤史、甲田貴丸、西澤雄介、小林昭広、杉藤正典、齋藤典男、：直腸癌手術における経肛門式減圧ドレーンの臨床的意義を検討するためのPilot study、第111回日本外科学会定期学術集会、紙上開催、第112巻臨時増刊号(1.2);849, 2011.5/26-28.
- 錦織英知、齋藤典男、大柄貴寛、佐藤雄、邑田悟、横田満、神山篤史、甲田貴丸、中嶋健太郎、西澤雄介、小林昭広、伊藤雅昭、杉藤正典、：前立腺・精囊・尿道浸潤下部直腸癌手術における機能温存手術、第21回骨盤外科機能温存研究会、神戸;32, 2011.6/18.
- 肥田侯矢、坂井義治、金城洋介、吉村健一、猪股雅史、伊藤雅昭、福長洋介、金澤旭宣、井谷史嗣、渡邊昌彦、：根治切除不能StageIV大腸癌に対する腫瘍切除後の予後因子、第75回大腸癌研究会、東京;34,2011.7/8.
- 錦織英知、伊藤雅昭、西澤祐吏、神山篤史、甲田貴丸、中嶋健太郎、西澤雄介、小林昭広、杉藤正典、齋藤典男、：治癒切除不能Stage4大腸癌に対する腹腔鏡下手術の有用性、第75回大腸癌研究会、東京;90,2011.7/8.
- 西澤雄介、杉藤正典、小林昭広、伊藤雅昭、甲田貴丸、中嶋健太郎、齋藤典男、：横行結腸に対する腹腔鏡下手術の適応、定型化への取り組み、第66回日本消化器外科学会総会、名古屋;374,2011.7/13-15.
- 佐藤雄、伊藤雅昭、井尻敬、甲田貴丸、中嶋健太郎、西澤雄介、小林昭広、杉藤正典、横田秀夫、齋藤典男、：コンピューターグラフィック技術を老いよした三次元肛門管イメージングの開発、第66回日本消化器外科学会総会、名古屋;422,2011.7/13-15.
- 戸田孝祐、高橋進一郎、加藤祐一郎、後藤田直人、木下敬弘、小西大、齋藤典男、大津敦、木下平、：切除可能大腸癌肝転移に対する周術期化学療法法の適応、第66回日本消化器外科学会総会、名古屋;506,2011.7/13-15.
- 錦織英知、伊藤雅昭、西澤祐吏、神山篤史、甲田貴丸、中嶋健太郎、西澤雄介、小林昭広、杉藤正典、齋藤典男、：治癒切除不能Stage4大腸癌に対する腹腔鏡下姑息的原発巣切除の有用性、第66回日本消化器外科学会総会、名古屋;819,2011.7/13-15.
- 神山篤史、伊藤雅昭、西澤雄介、小林昭広、杉藤正典、齋藤典男、西澤祐吏、：腹腔鏡下低位前方切除術を定型化するためのコツ、第62回千葉県外科医会、千葉;2011.7/2.
- Sato Y, Ijiri T, Kobayashi T, Yokota H, Ito M.: Semi-automatic segmentation tool for anal sphincter muscles. 23rd SMIT, Tel Aviv, Israel;46,2011.9/13-16.
- 横田満、小嶋義寛、神山篤史、中嶋健太郎、小林昭広、西海雄介、伊藤雅昭、杉藤正典、落合淳志、齋藤典男、：結腸癌漿膜弾性板浸潤の判定がStageに及ぼす影響、第49回日本治療学会、名古屋,46(2);476,2011.10/27-29.
- 西澤雄介、神山篤史、錦織英知、小林昭広、伊藤雅昭、杉藤正典、齋藤典男、：鏡視下横行結腸癌手術のpitt fall、第49回日本治療学会、名古屋,46(2);565,2011.10/27-29.
- 佐藤雄、中嶋健太郎、池松弘朗、神山篤史、錦織英知、甲田貴丸、西澤雄介、小林昭広、伊藤雅昭、杉藤正典、齋藤典男、：内肛門括約筋切除術後難治性瘻孔に対するヒストアクリル注入の経験、JDDW2011 第19回消化器関連学会週

間, 福岡 ;2011.10/20-23.

伊藤雅昭、齋藤典男、西澤雄介、杉藤正典、小林昭広、: Needis-Clip Surgery による窮極の内視鏡下肛門温存手術, 第 73 回日本臨床外科学会総会, 東京, 72 (増刊) ;348, 2011.11/17-19.

横田満、小林昭広、西澤雄介、伊藤雅昭、杉藤正典、齋藤典男、: 大腸癌肺転移切除の意義, 第 73 回日本臨床外科学会総会, 東京, 72 (増刊) ;363, 2011.11/17-19.

西澤雄介、神山篤史、錦織英知、小林昭広、伊藤雅昭、杉藤正典、齋藤典男、: 当科における横行結腸癌に対する内視鏡下手術の knack & Pitfalls, 第 73 回日本臨床外科学会総会, 東京, 72 (増刊) ;418, 2011.11/17-19.

邑田悟、小林昭広、西澤雄介、伊藤雅昭、杉藤正典、齋藤典男、: 当科における GIST に対する戦略, 第 73 回日本臨床外科学会総会, 東京, 72 (増刊) ;454, 2011.11/17-19.

塚田祐一郎、小林昭広、齋藤典男、杉藤正典、伊藤雅昭、西澤雄介、神山篤史、錦織英知、大柄貴寛、佐藤雄、邑田悟、横田満、河野眞吾、合志健一、山崎信義、: 両側上膀胱動脈・内腸骨動静脈を合併切除し膀胱を温存し得た直腸癌の 1 例, 第 73 回日本臨床外科学会総会, 東京, 72 (増刊) ;695, 2011.11/17-19.

河野眞吾、小林昭広、合志健一、塚田祐一郎、吉福清二郎、大柄貴寛、佐藤雄、邑田悟、横田満、神山篤史、錦織英知、西澤雄介、伊藤雅昭、杉藤正典、齋藤典男、: 直腸癌術後に発症した独立性脳転移の 1 例, 第 73 回日本臨床外科学会総会, 東京, 72 (増刊) ;1028, 2011.11/17-19.

西澤雄介、神山篤史、錦織英知、小林昭広、伊藤雅昭、杉藤正典、齋藤典男、: 腹視下横行結腸切除術の pitfall とその対策, 第 66 回日本大腸肛門病学会学術集会, 東京, 64(9) ;605, 2011.11/25-26.

神山篤史、杉藤正典、伊藤雅昭、小林昭広、西澤雄介、錦織英知、齋藤典男、: 大腸癌術後の大動脈周囲リンパ節再発に対するリンパ節郭清の有効性の検討, 第 66 回日本大腸肛門病学会学術集会, 東京, 64(9) ;745, 2011.11/25-26.

伊藤雅昭、大平猛、橋爪誠、齋藤典男、: Needle、Clip、Magnet を用いた新たな内視鏡手術手技の開発, 第 24 回日本内視鏡外科学会総会, 大坂, 16(7) ;337, 2011.12/7-9.

神山篤史、伊藤雅昭、杉藤正典、小林昭広、西澤雄介、錦織英知、齋藤典男、: 細径鉗子を用いた腹腔鏡下大腸癌手術の治療成績, 第 24 回日本内視鏡外科学会総会, 大坂, 16(7) ; 343, 2011.12/7-9.

小林昭広、杉藤正典、伊藤雅昭、西澤雄介、錦織英知、神山篤史、佐藤雄、邑田悟、大柄貴寛、山崎信義、塚田祐一郎、合志健一、河野眞吾、

齋藤典男、: 腹腔鏡下大腸切除術における腸管展開の工夫, 第 24 回日本内視鏡外科学会総会, 大坂, 16(7) ;511, 2011.12/7-9.

山崎信義、伊藤雅昭、河野眞吾、合志健一、塚田祐一郎、吉福清二郎、神山篤史、錦織英知、西澤雄介、小林昭広、杉藤正典、齋藤典男、: 腹腔鏡下大腸癌手術における膈稼窩部切除の妥当性, 第 24 回日本内視鏡外科学会総会, 大坂, 16(7) ;511, 2011.12/7-9.

横田満、伊藤雅昭、小林昭広、西澤雄介、杉藤正典、齋藤典男、: 腹腔鏡下手術習熟度と exposing time/dessecting time ratio (E/D ratio) との関連, 第 24 回日本内視鏡外科学会総会, 大坂, 16(7) ;517, 2011.12/7-9.

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定も含む。)

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）
分担研究報告書
肛門扁平上皮癌に対する新規化学放射線療法の確立

分担研究者 正木 忠彦 杏林大学医学部 消化器外科 教授

研究要旨

肛門管扁平上皮癌に対する S-1+MMC 併用化学放射線療法における薬剤の至適投与量は確立していない。よって用量設定部分を含んだ第 I / I I 相試験が全国規模で開始された。当院からは第 I 相部分において 1 症例を登録した。有害事象として Grade 3 の白血球減少を認めたが、加療後現在に至るまで再発兆候を認めていない。

A. 研究目的

第 I 相部分：S-1 と Mitomycin C (MMC) と放射線照射同時併用療法の最大耐用量 (Maximum Tolerated Dose: MTD)、用量制限毒性 (Dose Limiting Toxicity: DLT) を推定し、推奨用量 (Recommended Dose: RD) を決定する。

第 II 相部分：第 I 相部分での RD Level に登録された患者を含めた全適格例における有効性および安全性を評価する。

B. 研究方法

臨床病期 (c-stage) II/III の肛門管扁平上皮癌患者を対象に、放射線治療開始と同時に、以下の化学療法を行う。S-1 40-80 mg/m²/day 1 日 2 回内服、day 1-14, day 29-42, MMC 10 mg/m² 急速静注、day 1, 29 RT 1 回 1.8 Gy、1 日 1 回、週 5 日、計 33 回、総線量 59.4 Gy

第 I 相部分では Primary endpoint を各投与レベルでの DLT 発生割合とし、Secondary endpoint では有害事象発生割合を明らかにする。第 II 相部分では Primary endpoint を 3 年無イベント生存割合とし、Secondary endpoint は完全奏効割合、無増悪生存期間、無イベント生存期間、全生存期間、無人工肛門生存期間、有害事象発生割合、発熱性好中球減少発生割合を明らかにする。

(倫理面への配慮)

本試験に関係するすべての研究者はヘルシンキ宣言および「臨床研究に関する倫理指針」（平成 20 年厚生労働省告示第 415 号）に従って本試験を実施する。

C. 研究結果

第 I 相部分において当院からは 1 症例を登録した。有害事象として Grade 3 の白血球減少を認めた。加療後現在に至るまで再発兆候を認めていない。

D. 考察

有害事象を認めているが放射線治療は完遂しており試験継続可能と考えられる。

E. 結論

検討期間が短く症例数も少ないため、結論的なことはいえない。今後も精力的に症例集積を継続する予定である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表
該当なし

2. 学会発表
該当なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
該当なし

2. 実用新案登録
該当なし

3. その他
該当なし

厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）
分担研究報告書
肛門扁平上皮癌に対する新規化学放射線療法の確立

分担研究者 高橋 慶一 がん・感染症センター都立駒込病院 外科部長

研究要旨

S-1+MMC による根治的化学放射線療法により CR が得られた肛門管扁平上皮癌の一例を経験した。Grade3 の白血球数減少、好中球数減少、放射線皮膚炎を認めず、安全性と有効性に優れていた。

A. 研究目的

肛門管扁平上皮癌に対する S-1+MMC を用いた根治的
化学放射線療法の推奨投与量の決定および安全性、
有効性について検討を行った。

B. 研究方法

当院からは 50 代の初発肛門管扁平上皮癌の女性を
登録。プロトコールに従って、S-1+MMC を用いた根
治的化学放射線療法を行った。

（倫理面への配慮）

研究計画は当院の倫理委員会で審議され、承認を受
けている。

C. 研究結果

2010 年 7 月より S-1+MMC を用いた根治的化学放射線
療法を開始。経過中、白血球数 1500/mm³、好中球
数 830/mm³ と共に Grade3 の有害事象を認め、化
学療法の延期を要した。8 月下旬までに 59.4Gy/33fr
の放射線照射を行った。非血液学的毒性として
Grade3 の放射線皮膚炎を認めたが、用量制限毒性
は認めなかった。

初回の治療効果判定において病変の存在を認めず、
一ヶ月後の再検査で CR を確認した。2012 年 1 月現
在、病変の再燃・再発を認めていない。

D. 考察

S-1+MMC による根治的化学放射線療法により CR
が得られた肛門管扁平上皮癌の一例を経験した。
Grade3 の白血球数減少、好中球数減少、放射線皮
膚炎を認めたが、用量制限毒性の発現は認めなかつ
た。

E. 結論

S-1+MMC を用いた根治的化学放射線療法は安全性
と有効性に優れていた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

Watanabe T, Itabashi M, Shimada Y, Tanaka S, Ito Y,
Ajioka Y, Hamaguchi T, Hyodo I, Igarashi M, Ishida
H, Ishiguro M, Kanemitsu Y, Kokudo N, Muro K,
Ochiai A, Oguchi M, Ohkura Y, Saito Y, Sakai Y,
Ueno H, Yoshino T, Fujimori T, Koinuma N, Morita
T, Nishimura G, Sakata Y, Takahashi K, Takiuchi H,
Tsuruta O, Yamaguchi T, Yoshida M, Yamaguchi N,
Kotake K, Sugihara K, Japanese Society for Cancer of
the Colon and Rectum. Japanese Society for Cancer of
the Colon and Rectum. Japanese Society for Cancer of
the Colon and Rectum (JSCCR) guidelines 2010 for
the treatment of colorectal cancer. Int J Clin Oncol 17:
1-29, 2011

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）
分担研究報告書
肛門扁平上皮癌に対する新規化学放射線療法の確立

分担研究者 長谷川 博俊 慶應義塾大学 医学部 専任講師

研究要旨

臨床病期 II/III の肛門管扁平上皮癌患者を対象に、S-1 と Mitomycin C (MMC) と放射線照射同時併用療法の最大耐用量 (Maximum Tolerated Dose: MTD)、用量制限毒性 (Dose Limiting Toxicity: DLT) を推定し、推奨用量 (Recommended Dose: RD) を決定する Phase I study を行った。当院では研究期間中、適格基準を満たした症例はおらず、登録できなかったが、肛門管癌では腺扁平上皮癌が 2 例あった。2 例とも 5-FU + MMC+ 放射線療法を施行し、1 例は未だ治療中、もう 1 例は一時腫瘍の消失を認めたが、再発し salvage surgery を施行した。

A. 研究目的

Phase I 部分では、臨床病期 II/III の肛門管扁平上皮癌患者を対象に、S-1 と Mitomycin C (MMC) と放射線照射同時併用療法の最大耐用量 (Maximum Tolerated Dose: MTD)、用量制限毒性 (Dose Limiting Toxicity: DLT) を推定し、推奨用量 (Recommended Dose: RD) を決定する。

Phase II 部分では、Phase I 部分での RD Level に登録された患者を含めた全適格例における有効性および安全性を評価する。

B. 研究方法

腫瘍が肛門管に存在し、組織学的に扁平上皮癌、類基底細胞癌のいずれかと診断されている、臨床病期 II または III の患者に対し、S-1 + MMC + 放射線療法を行い S-1 の MTD, DLT, RD を決定した。

今後 Phase II 部分を施行予定である。

(倫理面への配慮)

本研究は Phase I/II であるため、本研究に同意されない患者に対しては、5-FU + MMC+ 放射線を標準治療として行う。

C. 研究結果

研究期間中、これまでに肛門管癌は 2 例存在したが、どれも組織型が腺扁平上皮癌であり、本研究の適格基準を満たさなかった。

1 例目は食道癌術後、肛門管癌を合併した 70 歳台女性で、5-FU + MMC+ 放射線を施行した。治療後腫瘍は縮小し、一時消失したが、治療終了後の follow up CT、内視鏡にて、腫瘍の regrowth を認め、salvage surgery として腹会陰式直腸切断術を施行した。

術後経過は問題なかったが、食道癌術後再発により死亡した。

2 例目は現在、5-FU + MMC+ 放射線を施行中である。

D. 考察

残念ながら、研究期間中には適格症例は存在しなかったため、本研究に登録はできなかった。また、扁平上皮成分も認めるため、化学放射線療法が最適と思われたが、本研究では Phase I 施行中であるため、S-1 + MMC の臨床研究のレジメンを、実地臨床に用いることはしなかった。今後、RD が決定された際に、5-FU + MMC の代わりに、S-1 + MMC を施行することも可能であるが、教室としてはあくまでも臨床研究に参加してのみ、S-1 + MMC を可能とする policy である。

E. 結論

今回の Phase I 部分に関しては、症例がなく明確な結論を得ることはできなかった。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. 長谷川博俊, 岡林剛史, 平田玲, 代永和秀, 森谷弘乃介, 星野好則, 星野大樹, 松永篤志, 落合大樹, 遠藤高志, 石井良幸, 北川雄光: クロウン病に対する腹腔鏡下手術の適応と問題点, *Mebio* Vol. 28 No. 3: 96-102, 2011
2. 石井良幸, 長谷川博俊, 北川雄光: 合併切除と血行再建 拡大手術を安全・確実に行うために,