

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 24 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 濱口 哲弥

平成 25 年 (2013) 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 24 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 濱口 哲弥

平成 25 年 (2013) 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 11

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 12

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 13

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 17

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 19

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 21

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）

小森 康司 22

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 24

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）

能浦 真吾 26

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 28

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	----- 30
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	----- 32
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	----- 34
Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表	-----	36
Ⅳ. 研究成果の刊行物・別刷り	-----	40

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 II 相部分の登録が進んでいる。参加 46 施設中 42 施設で IRB 承認され、平成 25 年 1 月 31 日現在で 27 例の登録が得られている。月 1.3 例ペースの登録は当初の月 0.8 例を上回るペースである。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、新しい CR 判定規準で効果中央判定を行ったところ、10 例中 9 例で CR が得られた。また non-CR 例は救済手術が行われたが病理では pathological CR であった。さらに放射線治療の品質管理 (QA) を行い、「遵守」83.3%、「逸脱」16.7%、「違反」0 であった。本結果は登録施設へのフィードバックし、問題点があれば、参加施設のメーリングリストで情報共有している。

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
消化器外科副部長
齋藤 典男：国立がん研究センター東病院
大腸外科長
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 准教授
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 講師
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
消化器外科部長
小森 康司：愛知県がんセンター中央病院
消化器外科部長
山口 高史：国立病院機構京都医療センター
外科部長
能浦 真吾：大阪府立病院機構大阪府立成人病
センター 消化器外科副部長
久保 義郎：国立病院機構四国がんセンター
消化器外科部長
白水 和雄：久留米大学医学部 教授
北野 正剛：大分大学 学長
伊藤 芳紀：国立がん研究センター中央病院
医長

A. 研究目的

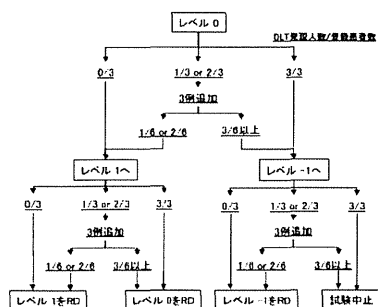
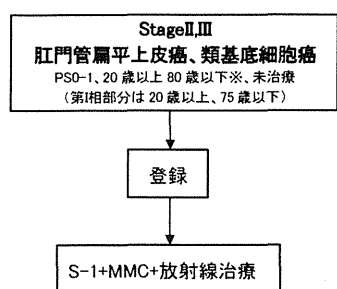
肛門扁平上皮癌に対する国内標準治療の確立を目的とする。今日の国際標準治療は化学放射線療法 (5-FU+MMC+RT 療法) となっているが、我が国で開発された経口抗がん剤 S-1 は、含まれる CDHP が放射線増感作用を有することから、5-FU を S-1 に置換することで 5-FU を上回る治療成績が得られると期待されている。また、入院治療が必要な 5-FU 持続静注を S-1 内服に置換することで入院が不要となることから、高い利便性も期待できる。そこで、S-1+MMC+RT 療法が、標準治療である 5-FU+MMC+RT 療法と比べて同等以上の有効性と安全性を有するか否かを評価することで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 相部分にて計 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。第 I 相部分において、用量制限毒性 (DLT) は発熱性好中球減少であり、第 II 相部分の推奨投与量は S-1 80mg/m²/day と決定した。ま

た効果中央判定会議にて CR 判定規準の問題点が明らかになったためにプロトコル改訂を行い、第 I 相部分の 10 例について効果中央判定会議を開催した。現在、改訂プロトコルに準じて第 II 相部分の症例登録をおこなっている。第 I 相部分よりも施設数を増やして約 60 名の登録を目指している。

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。QA の調査項目は、回線量、総線量、分割(週 5 回法)、総治療期間、X 線エネルギー、治療門数、全門照射の有無、腫瘍・所属リンパ節領域の輪郭の囲み、GTV/CTV/PTV/照射野との位置関係、線量分布、位置決め写真と照準写真との照合、リスク臓器の線量、とした。



(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

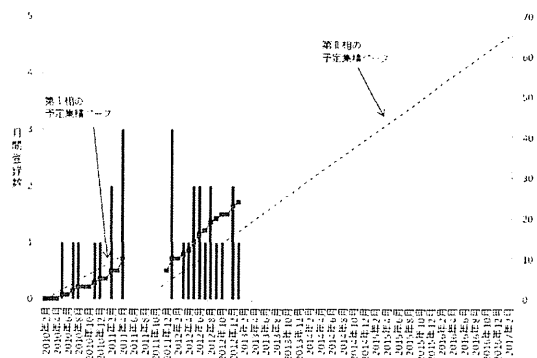
明と理解に基づく自発的同意を本人より文書で得る。

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

以後、第 II 相部分での登録が進んでおり、平成 25 年 1 月 31 日時点での登録数は 27 例(第 I 相：10 例、第 II 相：17 例)であり、第 II 相部分は月 1.3 名と、当初の予定の月 0.8 名ペースを上回っている。



登録施設別には、北は山形県立中央病院、西は高知医療センターと” All Japan” で登録が進んでいる。

有害事象については通常報告および急送報告を必要とする有害事象はこれまで発現していない。一方、有効性評価については、第 I 相部分に登録された 10 名において、プロトコル改訂後の新 CR 規準で中央判定会議をおこなったと。” CR” 判定が 9 例であり、” nonCR/nonPD” が 1 例であった。そのため当該施設において救済手術が施行されたところ” pathological CR” で

あった。以上より、本レジメンは標準治療である5-FU+MMC+RT 療法に遜色のない効果が得られることが期待できると考えている。症例数を増やしてさらなる検討が必要である。

放射線治療の品質管理(QA)をおこなった。登録施設よりQA資料を回収し、放射線治療内容を評価した。2013年1月28日までに18例のQA評価が完了しており、「遵守」83.3%、「逸脱」16.7%、「違反」0%であった。逸脱の内容は、所属リンパ節領域の囲みが2例で、1例が鼠径リンパ節領域の囲みが小さめであり、他の1例は放射線治療規定で設定していない総腸骨リンパ節領域を含めて囲んでいた。また、所属リンパ節領域への予防照射線量において、規定では36Gyですが、一部の領域に対し45Gyまで照射されている例が1例あった。その他、boost照射時の線量が小腸を含む場合には50.4Gyまで照射し、その後小腸を照射体積から外して59.4Gyまで照射することに規定していますが、小腸への線量を配慮して48.6Gy後に照射体積を変更していました。逸脱の内容はいずれも臨床的には許容できる範囲内であり、登録施設へフィードバックし、問題点があれば参加施設のメーリングリストで連絡、情報共有するようにしている。

D. 考察

第II相部分の症例登録を進めるとともに、放射線治療の品質管理をおこなった。現時点では報告すべき重篤な有害事象の発現はみとめていない。また、有効性評価に関しても第I相部分の中央判定会議においてCRが9例、nonCR/nonPDが1例であった。このnonCR/nonPD例も救済手術においてpathological CRが得られていたことから十分期待できるレジメンであると考えている。昨年のASCO年次会議において、英国の臨床試験例での検討から、nonCR/nonPD例でも治療終了6か月にてCRになる症例があることが報告された。これまでは術後3ヶ月の経過観察でCRが得られなかった場合には救済手術を検討することが標準的であったが、当該試験の結果から治療終了後6か月間は増悪がないかぎり救済手術をせずに経過観察すべきとフォローアップに関する考え方が大きく変わった。よって参加施設に本エビデンスを周知し、同様の症例が出現した場合は、研究事務局に相談し、注意して経過観察を継続することとした。

放射線治療QAに関しては、当研究グループで初の放射線治療を用いた臨床試験であったが、十

分満足できるものであった。引き続き放射線治療医で密に連絡を取り合って質の向上に努めていきたいと考えている。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) 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
- 2) 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* 30(4): 1690-1696, 2012
- 3) Iwasa S, Yamada Y, Kato K, Goto A, Honma Y, Hamaguchi T, Shimada Y. Long-term results of a phase II study of S-1 plus irinotecan in metastatic colorectal cancer. *Anticancer Res* 32(9): 4157-4161, 2012
- 4) Tada M, Ishii-Watabe A, Maekawa K, Fukushima-Uesaka H, Kurose K, Suzuki T, Kaniwa N, Sawada JI, Kawasaki N, Nakajima TE, Kato K, Yamada Y, Shimada Y, Yoshida T, Ura T, Saito M, Muro K, Doi T, Fuse N,

Yoshino T, Ohtsu A, Saijo N, Okuda H, Hamaguchi T, Saito Y, Matasumura Y. Genetic polymorphisms of FCGR2A encoding Fcγ receptor IIa in a Japanese population and functional analysis of the L273P variant. Immunogenetics 64(12): 869-877, 2012

2. 学会発表

- 1) 高和 正、赤須孝之、大城泰平、山本聖一郎、伊藤芳紀、山田康秀、濱口哲弥、藤田 伸、島田安博、森谷亘皓. 高度局所進行直腸癌に対する Oxaliplatin Based 術前化学放射線療法の有効性. 第 77 回大腸癌研究会 : O2-10, 2012

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

II. 分担研究報告

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 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

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、報告する

B. 研究方法

2003年6月～2013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。

2012年3月～2013年2月までで当科で新たに経験した肛門扁平上皮癌の症例はなく、昨年と同様の症例での検討となった。

（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(117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(103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(98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(65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(47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(31ヶ月)

（CRT後、小腫瘍を残すが増大なし、切除なし）。

観察期間は2013年2月時点で13～117ヶ月（中央値65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。

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12cm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の内服のみ継続し以前同様に65ヶ月経過している。

D. 考察

この1年間で新たな症例がなく、肛門扁平上皮癌はまれな症例あると考えられた。昨年と同様で、T

1, T2症例では、再発なく経過しており、化学放射線療法は有効であると考えられた。また、放射線療法による晩期の有害事象は認められず。現時点では安全な治療法と考えられた。

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例のさらなる経過観察を行ったところ、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。

当院において、この1年間で経験した肛門扁平上皮癌は1例もなく、まれな疾患であり標準治療を決定するには多施設共同研究が必須と考えられた。

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) 佐藤敏彦、須藤剛：実地臨床からみた切除不能・再発大腸癌の治療について。第17回日本外科病理学会、ランチョンセミナー、仙台、2012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、2012年

3) 須藤剛、佐藤敏彦、他：腹膜転移を伴うStageIV大腸癌症例の臨床病理学的検討と治療方針についての検討。第67回日本消化器外科学会、富山、2012年

4) 須藤剛、佐藤敏彦、他：リンパ節転移陽性大腸SM癌の臨床病理学的検討。第67回日本大腸肛門病学会、福岡、2012年

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 八岡 利昌 埼玉県立がんセンター 消化器外科副部長

研究要旨

2012年12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。また1999年7月から2012年12月までに当センターで治療した肛門扁平上皮癌の治療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数年間に治療した肛門扁平上皮癌について検討する。

B. 研究方法

2012年12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2012年12月までの原発性大腸癌2743例における肛門扁平上皮癌の治療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を行い、説明同意書で同意を取得した。

C. 研究結果

当施設から肛門扁平上皮癌1例を第I相レベル1として登録した。2コース開始後4日目に化学療法休止規準に該当した（AST:122 IU/L、ALT:153 IU/L）。放射線治療の最終照射日まで化学療法再開規準満たさず、2コース内のS-1内服回数が7回となったものの、その後は有害事象を認めない。

当院で外科治療を行った大腸癌2743例中24例が肛門管を主座とする癌腫であり（0.9%）、肛門扁平上皮癌は4例であった（Stage 0 1例、Stage I 1例、Stage III 1例、Stage IV 1例）。Stage 0に対しては肛門の局所切除を施行、Stage I に対しては超低位前方切除を施行、5年以上経過したがいずれも再発は認められない。Stage III と IV の2例に対しては人工肛門増設後に放射線化学療法を施行したが、それぞれ癌死した。

D. 考察

肛門管癌の60～80%は扁平上皮癌であり、比較的

放射線に対し感受性が良好である。当センターでも肛門管扁平上皮癌に対して放射線化学療法を取り入れた治療を行っているが、現時点での治療成績は満足いくものではない。今後、人工肛門造設を必要としない新しい放射線化学療法が標準治療として確立されれば患者の受ける恩恵は大きいと考えられる。

E. 結論

進行肛門扁平上皮癌の治療成績は不良である。Stage II および III の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解明されておらず、本研究の意義は大きいと考える。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

Kikuchi I, Nishimura Y, Yatsuoka T. A case report of surgical treatment for axillary lymph node metastasis from descending colon cancer. Gan To Kagaku Ryoho. 39(12):2252-4. 2012

Yatsuoka T, Nishimura Y, Sakamoto H. Long-term outcome of local excision for lower rectal cancer. Gan To Kagaku Ryoho. 39(12):2176-8. 2012

2. 学会発表

横山 康行, 八岡 利昌, 西村 洋治:腹膜播種を伴うStage IV 大腸癌切除例における非治癒因子数別の治療成績. 第112回日本外科学会定期学術集会, 2012年4月12日（千葉）

網倉 克己, 坂本 裕彦, 八岡 利昌:大腸癌肝肺転移に対する外科治療 前化療および補助化療の効果. 第112回日本外科学会定期学術集会, 2012年4月13日（千葉）

菊地 功, 八岡 利昌, 西村 洋治:腎周囲脂肪厚による腹腔内脂肪量の予測と腹腔鏡下結腸切除術において腹腔内脂肪が手術の難易度に与える影響の検討. 第 112 回日本外科学会定期学術集会, 2012 年 4 月 13 日 (千葉)

八岡 利昌, 横山 康行, 菊地 功:大腸癌に対する Reduced port surgery の治療成績と展望 Needle instrument を応用した単孔式大腸切除および 3 port surgery. 第 112 回日本外科学会定期学術集会, 2012 年 4 月 14 日 (千葉)

菊地 功, 西村 洋治, 八岡 利昌:大腸癌術後 5 年以降再発症例の検討. 第 67 回日本消化器外科学会総会 (富山), 2012 年 07 月 18 日

横山 康行, 西村 洋治, 八岡 利昌: Stage IV 大腸癌の細分類および治療戦略. 第 67 回日本消化器外科学会総会 (富山), 2012 年 07 月 19 日

網倉 克己, 坂本 裕彦, 八岡 利昌:大腸癌肝転移に対する外科治療—前化療および補助化療の効果と肝切除のタイミング. 第 67 回日本消化器外科学会総会 (富山), 2012 年 07 月 19 日

八岡 利昌, 西村 洋治, 横山 康行:超高齢者大腸癌治療の現況と問題点—歴史的変遷と展望. 第 67 回日本消化器外科学会総会 (富山), 2012 年 07 月 20 日

野津 聡, 西村 洋治, 八岡 利昌: S 状結腸癌術後の横行結腸転移の診断に造影 CT コロノグラフィーが有効であった症例. 第 67 回日本大腸肛門病学会学術集会. 2012 年 11 月 16 日 (福岡)

八岡 利昌, 野津 聡, 西村 洋治:直腸癌画像診断の進歩と治療への応用 最近の画像診断の進歩を取り入れた直腸癌治療戦略. 第 67 回日本大腸肛門病学会学術集会. 2012 年 11 月 16 日 (福岡)

横山 康行, 西村 洋治, 八岡 利昌:ISR(括約筋切除を伴う肛門温存術)の knack and pitfall 当科における ISR の工夫. 第 67 回日本大腸肛門病学会学術集会. 2012 年 11 月 16 日 (福岡)

西村 洋治, 横山 康行, 八岡 利昌:大腸癌に伴う多重癌の実態. 第 67 回日本大腸肛門病学会学術集会. 2012 年 11 月 17 日 (福岡)

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 齋藤 典男 国立がん研究センター東病院 大腸外科科長

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。また salvage 手術後も慎重な経過観察を要する。

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#263D 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評価では、肛門管内腫瘍の消失、生検で癌細胞陰性であったが、肛門外へ突出する 6cm 大の腫瘍残存を認めた。Non-CR と判断し、2011 年 12 月 15 日に直腸切断術を施行した。切除標本の病理所見は、肉眼的腫瘍部に一致し粘膜下の高度な線維性肥厚変化を示したが悪性所見を認めず、またリンパ節転移も認めなかった。病理組織学的効果は Grade3 と判定された。その後定期的観察を行っているが、術後 1 年 2 ヶ月経過した現在、画像検査や臨床所見で再発所見は認められない。しかし会陰部の皮膚は硬化しており、長期間の座位は不可能である。これは CRT による皮膚炎と理解していたが、念のためその一部を摂取し病理組織学検査を行った。その結果、腫瘍成分を認められず、間質には好中球浸潤を含む肉芽組織が認められ慢性炎症と診断された。今後も慎重な経過観察を要する。

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。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。また、術後合併症を少なくするような改良も必要である。

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、術後1年以上再発はなく経過している。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

Murata S, Koga Y, Moriya Y, Akasu T, Fujita S, Yamoto S, Kakugawa Y, Ohtake Y, Saito N, Matsumura Y. Application of miRNA expression analysis on exfoliated colonocytes for diagnosis of colorectal cancer, *Gastrointestinal Cancer: Targets and Therapy* 2:11-18, 2012.

Nishigori H, Ito M, Nishizawa Y, Koyama A, Koda T, Nakajima K, Minagawa N, Nishizawa Y, Kobayashi A, Sugito M, Saito N. Postoperative chylous ascites after colorectal cancer surgery, *Surg Today*. 42:724-728, 2012.

Fujita S, Akasu T, Mizusawa J, Saito N, Kinugasa Y, Kanemitsu Y, Ohue M, Fujii S, Shiozawa M, Yamaguchi T, Moriya Y; Colorectal Cancer Study Group of Japan Clinical Oncology Group. Postoperative morbidity and mortality after mesorectal excision with and without lateral lymph node dissection for clinical stage II or stage III lower rectal cancer (JCOG0212): results from a multicentre, randomised controlled, non-inferiority trial, *Lancet Oncol*. 13(6):616-621, 2012.

Nishizawa Y, Saito N, Fujiib S, Ito M, Sugito M, Kobayashi A, Nishizawa Y. Association between Anal Function and Therapeutic Effect after Preoperative Chemoradiotherapy followed by Intersphincteric Resection, *Dig Surg* 29:439-445, 2012.

Nakajima K, Sugito M, Nishizawa Y, Ito M, Kobayashi A, Nishizawa Y, Suzuki T, Tanaka T, Etsunaga T, Saito N. Rectoseminal vesicle fistula as a rare complication after low anterior resection: a report of three cases., *Surg Today*. Epub :, 2012.

神山篤史、齋藤典男、杉藤正典、伊藤雅昭、小林昭広、西澤雄介、進行直腸癌における肛門温存手術, *手術* 66(2):179-184, 2012.

伊藤雅昭、齋藤典男、杉藤正典、小林昭広、西澤雄介、腹腔鏡下ISR, *手術* 66(6):901-908, 2012.

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 正木 忠彦 杏林大学医学部 消化器外科 教授

研究要旨

臨床病期 II/III 肛門管扁平上皮癌に対する S-1+MMC を同時併用する根治的化学放射線療法の臨床第 I/II 相試験

A. 研究目的

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/II 相試験として計画した。

B. 研究方法

Stage II、III 肛門管扁平上皮癌、類基底細胞癌症例において放射線治療開始と同時に、以下の化学療法を行う。

S-1 40-80mg/m²/day 1 日 2 回内服、day1-14、day29-42。MMC 10mg/m² 急速静注、day1、29。RT 1 回 1.8Gy、1 日 1 回、週 5 日、計 33 回、総線量 59.4Gy。

（倫理面への配慮）

JCOG プライバシーポリシー、個人情報の保護に関する法律・ヘルシンキ宣言（日本医師会訳）・臨床研究に関する倫理指針を厳守する。患者登録では姓名は用いず番号にて登録を行っている。

C. 研究結果

当院では 1 症例を登録した。経過中、発熱を伴う白血球減少を認めたが治療を終了し、約 14 か月間、現在まで CR が得られている。

D. 考察

本試験結果で良好な結果が得られた場合、次試験は 5-FU+MMC+RT をスタンダードアームとした S-1+MMC+RT との非劣性試験が考えられるが、欧米よりもさらに少ない日本国内の年間罹患数を考えると第 I/II 相試験でも長時間かかることが予想され、第 III 相試験を行うことは現実的ではない。よって、本治療レジメンが安全かつ有効であると判断できれば、本試験結果をもって JCOG 大腸がんグループにおける標準治療とみなす。すなわち、本試験の第 II 相部分を検証的試験と位置付ける。

E. 結論

自験例の短期成績は良好であるが、今後長期にわたる経過観察が必要である。また登録症例をふやす努力も必要である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表
特記事項なし

2. 学会発表
特記事項なし

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定も含む。）

1. 特許取得
特記事項なし

2. 実用新案登録
特記事項なし

3. その他

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。2年6ヶ月間、再燃・再発を認めていない。

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。2013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った。

E. 結論

S-1+MMCを用いた根治的放射線療法は安全性と有効性に優れており、有用な治療法と考える。

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

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外科

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 を行い、次に phase II study を登録中である。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 1 例に対し、5-FU + MMC+ 放射線療法を施行した。治療後の PET で原発巣への集積を認めたため、手術を施行したが、術後の病理検査ではがん細胞を認めず、リンパ節転移も認めなかった。

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、Phase II 部分を施行中である。

(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 1 例存在したが、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ため、5-FU + MMC+ 放射線を施行した。治療後の内視鏡生検ではがん細胞を認めなかったが、PET にて原発巣への集積を若干認めたため、腹会陰式切断術+鼠径リンパ節郭清を施行した。術後病理検査では、がん細胞を認めず、異型細胞を数個

認めるのみで、リンパ節転移も認めなかった。術後下腿リンパ浮腫を認めたが、現在は軽快傾向である。

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

- Ochiai H, Ohishi T, Osumi K, Tokuyama J, Urakami H, Seki S, Shimada A, Matsui A, Isobe Y, Murata Y, Endo T, Ishii Y, Hasegawa H, Matsumoto S, Kitagawa Y. Reevaluation of serum p53 antibody as a tumor marker in colorectal cancer patients. Surg Today. 2012; 42(2): 164-168.

2. Ono Y, Hayashida T, Konagai A, Okazaki H, Miyao K, Kawachi S, Tanabe M, Shinoda M, Jinno H, Hasegawa H, Kitajima M, Kitagawa Y. Direct inhibition of the transforming growth factor- β pathway by protein-bound polysaccharide through inactivation of Smad2 signaling. *Cancer Sci.* 2012; 103(2): 317-324.
3. Iida S, Hasegawa H, Okabayashi K, Moritani K, Mukai M, Kitagawa Y. Risk factors for postoperative recurrence in patients with pathologically T1 colorectal cancer. *World J Surg.* 2012; 36(2): 424-430.
4. Okabayashi K, Hasegawa H, Watanabe M, Ohishi T, Hisa A, Kitagawa Y. Usefulness of the Preoperative Administration of Tegafur Suppositories as Alternative Adjuvant Chemotherapy for Patients with Resectable Stage II or III Colorectal Cancer: A KODK4 Multicenter Randomized Control Trial. *Oncology.* 2012; 83(1): 16-23.
5. Hoshino Y, Hasegawa H, Ishii Y, Endo T, Ochiai H, Okabayashi K, Kaneko G, Mikami S, Mukai M, Oya M, Kitagawa Y. Two cases of bowel perforation associated with sunitinib treatment for renal cell carcinoma. *Int J Clin Oncol.* 2012; 17(4): 412-416.
6. Okabayashi K, Ashrafian H, Hasegawa H, Yoo JH, Patel VM, Harling L, Rowland SP, Ali M, Kitagawa Y, Darzi A, Athanasiou T. Body Mass Index Category as a risk factor for Colorectal Adenomas: a systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol.* 2012; 107(8): 1175-1185.
7. Hayashi R, Ishii Y, Ochiai H, Matsunaga A, Endo T, Hasegawa H, Kitagawa Y. Suppression of heat shock protein 27 expression promotes 5-fluorouracil sensitivity in colon cancer cells in a xenograft model. *Oncol Rep.* 2012; 28(4): 1269-1274.
2. 学会発表
 1. Seo Y, Ishii Y, Ochiai H, Fukuda K, Hayashida T, Endo T, Hasegawa H, Kitagawa Y. Relationship between cell surface expression level of EGF-R and cetuximab-mediated ADCC activity in human colorectal cancer cells. AACR, 2012, Chicago.
 2. Hasegawa H. Colonic Stents. ASCRS, 2012, San Antonio, Texas.
 3. Shigeta K, Ishii Y, Hasegawa H, Endo T, Ochiai H, Mukai M, Kitagawa Y. Identification of Predictive Factors for the Effectiveness and the Adverse Events of Fluoropyrimidine-based Adjuvant Chemotherapy in Stage II / III Colorectal Cancer. ASCRS, 2012, San Antonio, Texas.
 4. Hoshino Y, Hayashida T, Hirata A, Okabayashi K, Ochiai H, Endo T, Ishii Y, Jinno H, Hasegawa H, Kitagawa Y. Homeobox B9: A potential surrogate marker for bevacizumab in combination with chemotherapy in colorectal cancer. 48th Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology, 2012, Chicago, Illinois.
 5. Seo Y, Hasegawa H, Ishii Y, Endo T, Ochiai H, Shigeta K, Hoshino G, Ishida T, Kikuchi H, Sagae S, Seishima R, Kitagawa Y. Risk Factors Affecting Postoperative Recurrence of Patients with Pathological Stage II Colonic Cancer: An Institutional Study. ASCRS, 2012, San Antonio, Texas.
 6. Seishima R, Ishii Y, Hasegawa H, Endo T, Ochiai H, Kitagawa Y. EVALUATION OF LATERAL LYMPH NODE DISSECTION IN THE PATIENTS WITH PATHOLOGICAL STAGE II / III LOWER RECTAL CANCER. Asian Clinical Oncology Society, 2012, Korea.
 7. Hasegawa H, Ishii Y, Endo T, Okabayashi K, Ochiai H, Hirata A, Matsunaga A, Seishima R, Kitagawa Y. Mid-term oncological outcome of restorative proctocolectomy for ulcerative colitis. 25th International Society of University Colon & Rectal Surgeons congress (ISUCRS), 2012, Bologna,