

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。Grade 3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。3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 $1500/\text{mm}^3$ 、好中球数 $830/\text{mm}^3$ と共にGrade 3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 $59.4\text{ Gy}/33\text{ fr}$ の放射線照射を行った。非血液学的毒性としてGrade 3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。2014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。Grade 3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を用いた根治的化学放射線療法は安全

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実立

分担研究者 杉原 健一 東京医科歯科大学大学院 腫瘍外科学 教授

研究要旨

東京医科歯科大学大腸肛門外科において放射線化学療法を行った肛門扁平上皮癌 3 例の治療成績を検討した。CR：1 例、PR：1 例、有害事象による治療中止：1 例であった。併用化学療法レジメンとして 2 例に CDDP+5-FU 療法を、1 例に MMC+S-1 療法を併用した。MMC+S-1 療法を施行した症例は 22 か月間 CR を維持している。MMC+S-1 療法は外来で施行できる点で CDDP+5-FU 療法より優れており、JCOG0903 試験の成果が期待される。

A. 研究目的

肛門扁平上皮癌はまれな疾患である。欧米では放射線化学療法が標準治療であり、我が国でも MMC+5-FU を併用した放射線化学療法の有用性を検討する臨床試験（JCOG0903 試験）が行われている。これまでに当科で施行した放射線化学療法の治療成績を検討した。

B. 研究方法

2005 年 1 月から 2011 年 12 月までに当科で治療した肛門扁平上皮癌 5 例のうち放射線化学療法を行った 3 例について治療効果と有害事象を検討した。

（倫理面への配慮）

東京医科歯科大学医学部附属病院の倫理審査委員会に承認された研究としてインフォームドコンセントを得て行った。

C. 研究結果

<症例 1> 72 歳女性。治療前診断：T3 N0 M0, Stage II。化学療法は CDDP (80 mg/m²): day 1, day 29, 5-FU (800 mg/m²): day 1~5, day 29~33、放射線療法は 2 Gy/回、合計 50 Gy を照射した。有害事象として、悪心 grade 2, 口内炎 grade 3, 下痢 grade 3, 放射線性膀胱直腸障害 grade 2, 放射線性皮膚炎 grade 3, 好中球減少 grade 3 が合併した。治療後 3 か月の CT で PR とであったが、病変が遺残するため、腹会陰式直腸切断術を行った。病理診断は T3N0M0, Stage II であった。術後 7 か月に他病死したが、再発はなかった。

<症例 2> 75 歳男性。治療前診断：T1N0M0, Stage

I。放射線化学療法を希望し、化学療法は CDDP (80 mg/m²): day 1, day 29, 5-FU (800 mg/m²): day 1~5, day 29~33、放射線療法は 2 Gy/回、合計 50 Gy を予定した。口内炎 grade 2, 食欲低下 grade 2, 下痢 grade 1, 放射線性皮膚炎 grade 3、好中球減少 grade 3 であり、Day 28 で患者は有害事象により本治療を拒否したため 2 か月後に、腹会陰式直腸切断を行った。病理診断は TisN0M0, Stage 0。術後 3 年 6 か月に他病死したが、再発はなかった。
<症例 3> 62 歳女性。肛門部腫瘍と肛門痛を主訴に受診した。肛門周囲皮膚への浸潤および鼠径リンパ節転移を認め、T4N1M0, Stage IIIB と診断した。同意を得て臨床試験（JCOG0903 試験）に登録して放射線化学療法を行った。化学療法は MMC (10 mg/m²): day 1, day 29, S-1 内服 (100 mg/日): day 1~14, day 29~42、放射線照射は 1.8 Gy/1 回、総線量 59.4 Gy を予定した。Day 17 より下痢 grade 2 が出現したが、day 21 まで来院せず、下痢 grade 3 で入院した。入院後、白血球減少 grade 3 と好中球減少 grade 3 が出現した。3 週間後に有害事象は回復した。プロトコルに従い、化学療法を中止し、放射線照射を再開した。以後、重篤な有害事象はなく放射線療法を完遂した。照射終了後 8 週目の CT と MRI、下部内視鏡検査で原発巣の縮小および鼠径リンパ節腫大の消失を認め PR と判定した。照射終了 12 週間および 16 週間後の検査では病変は消失しており CR と判定した。治療開始から 22 か月経過したが、再燃は認めず、CR を維持している。

D. 考察

症例 1 と症例 2 は海外の標準治療に準じて放射線

療法（50 Gy）と CDDP+5-FU 療法を施行した。症例 3 は JCOG0903 試験のプロトコールに従い、放射線照射（59.4 Gy）と MMC+S-1 療法を施行した。治療成績は CR：1 例、PR：1 例、治療中止：1 例であった。PR 例と治療中止例には腹会陰式直腸切断術を行い、治癒切除が可能であった。MMC+S-1 療法を併用した症例 3 は CR となり、22 か月再燃を認めていない。現在、治療による有害事象を認めず、肛門機能も維持されている。

肛門管 SCC に対する放射線化学療法は治療後の治癒切除も可能であり、CR も期待できることから有用な治療法である。しかし、有害事象による患者 QOL の低下は著しく、有害事象のコントロールおよび治療の負担軽減が重要である。MMC+S-1 療法を併用した放射線化学療法は外来で施行できる点で CDDP+5-FU 療法より患者負担が少ないと考えられた。

E. 結論

肛門扁平上皮癌に対する放射線化学療法は有用である。MMC+S-1 療法を併用した放射線化学療法は本邦の新しい放射線化学療法となることが期待される。肛門扁平上皮癌はまれな疾患であり、多施設共同の臨床試験により有用性を明らかにすることが重要であり、JCOG0903 試験の成果が期待される。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表
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 佐藤 武郎 北里大学医学部外科 講師

研究要旨

S-1/CPT-11 併用・NCRT の長期成績と予後因子を、2005 年から 2010 年までに NCRT 後、手術を行った直腸癌 115 症例で検討した。45 Gy を直腸周囲に分割照射し、S-1 (80 mg/m²) と CPT-11 (80 mg/m²) を併用投与した。【結果】観察期間中央値は 60 か月 (20-96)。NCRT 完遂率は 87% (100 例) で、Grade 3 以上の有害事象は 6% (7 例) に認められた。ypCR 率は 24% (28 例) であった。S-1/CPT-11 併用・NCRT は、安全に施行可能で、奏効率が高く、良好な長期成績であった。

A. 研究目的

欧米では、局所進行直腸癌に対して、肛門温存率の向上や局所再発率の低下、さらには生存率向上を目的として、術前化学放射線療法 (NCRT) が施行されているが、本邦ではその治療適応や方法、長期成績、予後因子については明らかにされていない。手術単独の治療成績としてはいまだ満足いくものではなく、今後新たな補助療法を加えた集学的治療の確立が必要と考えられる。本施設で局所進行直腸癌に対して施行した、S-1 と CPT-11 を用いた NCRT の臨床試験を検討して、本法の長期成績と予後因子を明らかにする。

B. 研究方法

2005 年から 2010 年までに S-1/CPT-11 併用 NCRT 後に TME を施行した局所進行直腸癌 115 症例 (cT3/T4 n=104/11) を対象とした。適応基準は、組織学的に腺癌と診断された cT3/T4, cN0-N2, cM0, cStage II/III の下部直腸癌症例とした。男性 77 例 (67%)、女性 38 例 (33%)、年齢 62 歳 (32-82)。放射線治療は 1.8 Gy を 25 日間、計 45 Gy を直腸周囲 1cm に分割照射した。化学療法は S-1 (80 mg/m²/day) と CPT-11 (80 mg/m²/week) の併用投与を行った。手術は NCRT 後の約 10 週間以内に TME を施行した。

(倫理面への配慮)

口頭および文書を用いた説明を行った上で、書面で同意を得られた症例のみを対象とした。また、症例を同定できる項目は削除して発表を行なった。

C. 研究結果

観察期間中央値は 60 か月 (20-96)。NCRT 完遂率は 87% (100 例) で、全例 (115 例) に R0 切除が施行された。Grade 3 以上の有害事象は 6% (7 例) に認められた。病理学的な完全奏効率 (ypCR 率) は 24% (28 例) であった。組織学的効果判定 (Histological grade) は Grade 3: 32 例 (28%)、Grade 2: 38 例 (33%)、Grade 1: 41 例 (36%)、Grade 0: 4 例 (3%) であった。術後再発は 23 例 (20%) に認められた。Local recurrence-free survival (LFS) は 97% で、Disease-free survival (DFS) は 79%、Overall survival (OS) は 80% であった。多変量解析では、ypN2 が DFS と OS の単独予後因子として抽出された (p=0.0019, p=0.0064)。ypN2 症例 (9 例) の DFS, OS は 11%, 22% と極めて予後不良であり、母集団を ypN0/N1 症例 (106 例) に限定し再度検討を行った。ypN0/N1 症例の多変量解析では、Lower portion と ypT3/T4 が DFS の予後因子として、ypT3/T4 が OS の予後因子として抽出された (p=0.003, p=0.0065, p=0.0158)。ypN0/N1 症例 (DFS: 85%) のうち、ypT3/T4, Lower portion 症例は他症例と比較し予後不良で、DFS は 51% であった。ypT3/T4, Lower portion 症例の 10 再発例のうち 7 例に肺再発を認め、9 例が 2 年以内の再発であった。

D. 考察

局所進行直腸癌に対する S-1/CPT-11 併用 NCRT は安全に施行可能であり、高い奏効率とともに良好な長期成績であった。ypN2 および ypN0/1 症例の Rb, ypT3/4 が予後不良因子として抽出された。

E. 結論

本法は有用であるが、多施設共同臨床試験を行う validation study を行う必要がある。

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) T. Yamanashi, T. Sato, T. Nakamura, K. Yamashita, M. Naito, N. Ogura, H. Miura, A. Tsutsui, M. Watanabe; Neoadjuvant preoperative chemoradiotherapy with concurrent S-1 and irinotecan in patients with locally advanced rectal cancer: long-term clinical outcomes and prognostic factors. the 1st International Conference of Federation of Asian Clinical Oncology, 2013.9.26, Xiamen.
- 2) 中村隆俊, 佐藤武郎, 三浦啓壽, 筒井敦子, 内藤正規, 山梨高広, 小倉直人, 渡邊昌彦: 進行下部直腸癌に対する術前化学放射線療法の治療評価と再発危険因子. 第 51 回日本癌治療学会学術集会, 2013.10.25, 京都.
- 3) 山梨高広, 佐藤武郎, 筒井敦子, 三浦啓壽, 小倉直人, 内藤正規, 中村隆俊, 渡邊昌彦: 局所進行直腸癌に対する術前化学放射線療法-長期成績と予後の検討-. 第 80 回大腸癌研究会, 2014.1.24, 東京.
- 4) 山梨高広: 術前化学放射線療法症例の腹腔鏡下手術における注意点. 第 53 回神奈川大腸疾患研究会, 2014.2.27, 横浜.

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 絹笠 祐介 静岡県立静岡がんセンター 大腸外科部長

研究要旨

JCOG0903 は、臨床病期（c-stage）II/III の肛門管扁平上皮癌患者を対象として、S-1+Mitomycin C（MMC）と放射線照射同時併用療法の有効性および安全性を評価する臨床第 I/II 相試験である。当院での本臨床試験に対する取り組みについて検討した。

A. 研究目的

本臨床試験への当院での取り組みについて検討する。

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、S-1+Mitomycin C（MMC）と放射線照射同時併用療法の有効性および安全性を評価する臨床第 I/II 相試験である。現在行われている第 II 相部分の Primary endpoint は 3 年無イベント生存割合、Secondary endpoints 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である。

（倫理面への配慮）

患者が十分な理解を得られるように説明を行い、承諾が得られれば署名していただいた上で治療しており、倫理面の問題はないと考える。

C. 研究結果

現在までに、本試験の第 II 相部分に対して 1 例症例登録した。本例に関して検討した。

化学療法は 1 コース終了後、Grade 3 の血小板減少があり、規定の延期日数内での投与基準を満たさず、2 コース目は中止した。放射線治療は 1 コース目に一時休止したが、その後再開し、プロトコール治療を完遂した。放射線治療終了 8 週での諸検査で CR の診断となった。

以後経過観察継続したが、治療後 12 ヶ月の時点で原発巣再発を指摘した。

救済手術として腹会陰式直腸切断術を行い、術後

1 年の現時点で再発兆候を認めない。

D. 考察

肛門扁平上皮癌患者の当院への受診機会は少ないが、適格症例である場合は十分に本試験について説明し、同意所得できるように努めたい。

E. 結論

当院では、本臨床試験に対して積極的に取り組んでいる。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 絹笠祐介、CADAVER 解剖に基づく最先端の腹腔鏡下直腸癌手術、両極からみた次世代の腹腔鏡下直腸癌手術、株式会社 永井書店、大阪市、2013：3-49
- 2) 絹笠祐介、塩見明生、山口智弘、賀川弘康、2 ロボット支援下腹腔鏡下直腸癌手術、消化器 ダヴィンチ手術のすべて、医学図書出版 株式会社、東京都、2013：129-143
- 3) 渡部顕、絹笠祐介、賀川弘康、山川雄士、森谷弘乃介、塚本俊輔、山口智弘、塩見明生：手術ビデオから記録した手術操作時間による腹腔鏡下大腸切除術定型化の評価。日本内視鏡外科学会雑誌 2013. 18(2)：205-209
- 4) 塚本俊輔、絹笠祐介、賀川弘康、山口智弘、塩見明生：[消化器外科医が知っておくべき血管外科手技]直腸癌手術における血管

- 合併切除と出血への対応．手術
2013. 67(3) : 315-319
- 5) 絹笠祐介 : 2012年4月より、手術支援ロボット「da Vinci」による前立腺全摘術後保険適用になった。今後、消化器癌治療への適応拡大についてどう考えるか？積極的に進めるべきとする立場から。Frontiers in Gastroenterology 2013. 18(2) : 118-12
 - 6) 絹笠祐介 : [手術の tips and pitfalls]直腸癌に対する腹腔鏡下手術 —安全で確実な手術を行うために必要な解剖と術中ランドマーカー。日本外科学会雑誌 2013. 114(4) : 208-210
 - 7) Kinugasa Y, Arakawa T, Abe H, Jose Francisco Rodriguez-Vazquez, Murakami G, Sugihara K : Female Longitudinal Anal Muscles or Conjoint Longitudinal Coats Extend into the Subcutaneous Tissue along the Vaginal Vestibule: A Histological Study Using Human Fetuses. Yonsei Medical Journal 2013. 54(3) : 778-784
 - 8) 塩見明生、絹笠祐介、山口智弘、塚本俊輔、賀川弘康、山川雄士、坂東悦郎、寺島雅典 : da Vinci S Surgical Systemを用いた直腸癌に対する total mesorectal excision(TME)の短期成績。日本内視鏡外科学会雑誌 2013. 18(3) : 283-288
 - 9) Shiomi A, Kinugas Y, Yamaguchi T, Tsukamoto S, Tomioka H, Kagawa H : Feasibility of Laparoscopic Intersphincteric Resection for Patients with cT1-T2 Low Rectal Cancer. Digestive Surgery 2013. 30 : 272-277
 - 10) 絹笠祐介、塩見明生、山口智弘、富岡寛行、賀川弘康、山川雄士、佐藤純人 : 微細解剖ならびに剥離層にこだわった腹腔鏡下直腸癌手術。臨床外科 2013. 68(13) : 1464-1469
2. 学会発表
- 1) 絹笠祐介、塩見明生、山口智弘、塚本俊輔、賀川弘康 : 下部直腸癌に対するロボット支援下腹腔鏡下自律神経温存直腸癌手術の短期成績、第5回日本ロボット外科学会、名古屋市, 2013. 1
 - 2) 塩見明生、絹笠祐介、山口智弘、塚本俊輔、賀川弘康 : 直腸癌に対するロボット支援下 Total Mesorectal Excision、第5回日本ロボット外科学会、名古屋市, 2013. 1
 - 3) 絹笠祐介、塩見明生、山口智弘、塚本俊輔、賀川弘康、坂東悦郎、金本秀行、寺島雅典、上坂克彦 : 微細解剖ならびに剥離層にこだわった腹腔鏡下直腸癌手術、第113回日本外科学会定期学術集会、福岡市, 2013. 4
 - 4) 前平博充、塩見明生、賀川弘康、塚本俊輔、山口智弘、坂東悦郎、金本秀行、寺島雅典、上坂克彦、絹笠祐介 : 下部直腸・肛門管癌に対する直腸切断術の長期成績の検討、第113回日本外科学会定期学術集会、福岡市, 2013. 4
 - 5) 賀川弘康、絹笠祐介、塩見明生、山口智弘、塚本俊輔、坂東悦郎、金本秀行、寺島雅典、上坂克彦 : 腹腔鏡下大腸切除術に対する周術期管理 抗凝固療法安全性と有用性、第113回日本外科学会定期学術集会、福岡市, 2013. 4
 - 6) 山川雄士、絹笠祐介、山口智弘、塩見明生、塚本俊輔、賀川弘康、金本秀行、坂東悦郎、寺島雅典、上坂克彦 : 進行下部直腸癌の側方リンパ節郭清後の局所再発に関する検討、第113回日本外科学会定期学術集会、福岡市, 2013. 4
 - 7) 山口智弘、絹笠祐介、塩見明生、賀川弘康、塚本俊輔、坂東悦郎、金本秀行、寺島雅典、上坂克彦 : 他臓器合併切除を伴う局所進行直腸癌の治療成績、第68回日本消化器外科学会総会、宮崎市, 2013. 7
 - 8) 絹笠祐介、塩見明生、山口智弘、塚本俊輔、賀川弘康、坂東悦郎、金本秀行、寺島雅典、上坂克彦 : 直腸癌に対するロボット支援下腹腔鏡下手術、第68回日本消化器外科学会総会、宮崎市, 2013. 7
 - 9) 塩見明生、絹笠祐介、山口智弘、塚本俊輔、賀川弘康、坂東悦郎、寺島雅典、金本秀行、上坂克彦 : 直腸癌に対する腹腔鏡下低位前方切除術—合併症を減らす我々の工夫—、第68回日本消化器外科学会総会、宮崎市, 2013. 7
 - 10) 塚本俊輔、賀川弘康、山口智弘、塩見明生、絹笠祐介、坂東悦郎、金本秀行、寺島雅典、上坂克彦 : StageIV大腸癌の外科治療成績と切除時期についての検討、第68回日本消化器外科学会総会、宮崎市, 2013. 7
 - 11) 佐藤力弥、塩見明生、山口智弘、塚本俊輔、賀川弘康、坂東悦郎、寺島雅典、金本秀行、

- 上坂克彦、絹笠祐介：根治切除不能 Stage IV大腸癌の姑息的原発巣切除における腹腔鏡下手術の有用性、第 68 回日本消化器外科学会総会、宮崎市、2013. 7
- 12) 賀川弘康、山口智弘、塚本俊輔、塩見明生、坂東悦郎、金本秀行、寺島雅典、上坂克彦、絹笠祐介：腹腔鏡下大腸切除術におけるレジデントのトレーニングシステム、第 68 回日本消化器外科学会総会、宮崎市、2013. 7
- 13) 絹笠祐介：＜全員参加型！腹腔鏡下大腸切除セミナー＞「ピットフォールあるある」から学ぼう！直腸癌手術のコツ、第 68 回日本消化器外科学会総会、宮崎市、2013. 7
- 14) 岡ゆりか、山口智弘、賀川弘康、塚本俊輔、塩見明生、坂東悦郎、金本秀行、寺島雅典、上坂克彦、絹笠祐介：原発性直腸・肛門管癌に対する直腸切断術後骨盤死腔炎の検討、第 68 回日本消化器外科学会総会、宮崎市、2013. 7
- 15) 佐藤力弥、塩見明生、山口智弘、塚本俊輔、富岡寛行、賀川弘康、山川雄士、高柳智保、相川佳子、伊江将史、前田哲生、岡ゆりか、坂東悦郎、寺島雅典、金本秀行、上坂克彦、絹笠祐介：高齢者大腸癌における腹腔鏡下手術の有用性、第 11 回日本消化器外科学会大会、東京、2013. 1
- 16) 塩見明生、絹笠祐介、山口智弘：c T1-T2 下部直腸・肛門管癌に対する腹腔鏡下 ISR の治療成績の検討、第 11 回日本消化器外科学会大会、東京、2013. 1
- 17) 塩見明生、絹笠祐介、山口智弘、富岡寛行、賀川弘康、山川雄士、佐藤純人、坂東悦郎、寺島雅典、金本秀行、上坂克彦：c T1T2 直腸癌に対する腹腔鏡下手術の短期成績および長期成績の検討、第 51 回日本癌治療学会学術集会、京都市、2013. 1
- 18) 塩見明生、絹笠祐介、山口智弘、富岡寛行、賀川弘康、山川雄士、佐藤純人、伊江将史、前田哲生、佐藤力弥、岡ゆりか、古谷晃伸、仲井希：c T1 早期直腸癌に対する治療選択腹腔鏡下直腸切除術の短期成績および長期成績の検討、第 68 回日本大腸肛門病学会学術集会、東京、2013. 11
- 19) 絹笠祐介、塩見明生、山口智弘、富岡寛行、賀川弘康、山川雄士、佐藤純人、伊江将史、前田哲生、佐藤力弥、岡ゆりか、古谷晃伸、仲井希：直腸癌に対するロボット支援下腹腔鏡下手術、第 68 回日本大腸肛門病学会学術集会、東京、2013. 11
- 20) 山口智弘、古谷晃伸、仲井希、岡ゆりか、佐藤力弥、伊江将史、前田哲生、佐藤純人、山川雄士、賀川弘康、富岡寛行、塩見明生、絹笠祐介：局所進行直腸癌に対する術前化学放射線療法安全性と有効性、第 68 回日本大腸肛門病学会学術集会、東京、2013. 11
- 21) 山川雄士、山口智弘、仲井希、岡ゆりか、佐藤力弥、伊江将史、前田哲生、佐藤純人、賀川弘康、富岡寛行、塩見明生、絹笠祐介：進行下部直腸癌に対する側方リンパ節郭清施工後の長期成績、第 68 回日本大腸肛門病学会学術集会、東京、2013. 11
- 22) 佐藤力弥、塩見明生、山口智弘、富岡寛行、賀川弘康、山川雄士、佐藤純人、伊江将史、前田哲生、岡ゆりか、古谷晃伸、仲井希、絹笠祐介：75 歳以上の高齢者大腸癌における腹腔鏡下手術の有用性、第 68 回日本大腸肛門病学会学術集会、東京、2013. 11
- 23) 古谷晃伸、富岡寛行、岡ゆりか、佐藤力弥、前田哲生、伊江将史、佐藤純人、山川雄士、賀川弘康、富岡寛行、山口智弘、塩見明生、絹笠祐介：大腸神経内分泌細胞癌の 6 例、第 68 回日本大腸肛門病学会学術集会、東京、2013. 11
- 24) 賀川弘康、山口智弘、仲井希、古谷晃伸、岡ゆりか、佐藤力弥、前田哲生、伊江将史、佐藤純人、山川雄士、富岡寛行、塩見明生、絹笠祐介：切除不能大腸癌肝転移に対する conversion surgery の短期・長期成績、第 68 回日本大腸肛門病学会学術集会、東京、2013. 11
- 25) 富岡寛行、仲井希、古谷晃伸、岡ゆりか、佐藤力弥、前田哲生、伊江将史、佐藤純人、山川雄士、賀川弘康、山口智弘、塩見明生、絹笠祐介：直腸カルチノイドに対する外科治療症例の検討、第 68 回日本大腸肛門病学会学術集会、東京、2013. 11
- 26) 塩見明生、伊藤雅昭、前田耕太郎、絹笠祐介、大田貢由、山上裕機、塩澤学、堀江久永、栗生宜明、西村洋治、長谷和生、齋藤典男：縫合不全危険因子の解析～大腸癌研究会プロジェクト研究『低位前方切除術における一時的人工肛門造設に関する多施設共同前向き観察研究』からの検討～、第 75 回日本臨床外科（医）学会総会、名古屋

- 市, 2013. 11
- 27) 賀川弘康、山口智弘、山川雄士、富岡寛行、塩見明生、坂東悦郎、金本秀行、寺島雅典、上坂克彦、絹笠祐介：進行下部直腸癌に対する術前化学放射線療法により重篤な直腸潰瘍をきたした1例、第75回日本臨床外科(医)学会総会、名古屋市, 2013. 11
- 28) 富岡寛行、岡ゆりか、佐藤力弥、前田哲生、伊江将史、山川雄士、賀川弘康、山口智弘、塩見明生、坂東悦郎、金本秀行、寺島雅典、上坂克彦、絹笠祐介：原発性大腸癌に対する骨盤内臓全摘術の検討、第75回日本臨床外科(医)学会総会、名古屋市, 2013. 11
- 29) 塩見明生、絹笠祐介、山口智弘、富岡寛行、賀川弘康、山川雄士、坂東悦郎、寺島雅典、金本秀行、上坂克彦：直腸癌に対するロボット支援下手術、第75回日本臨床外科(医)学会総会、名古屋市, 2013. 11
- 30) 山口智弘、塩見明生、富岡寛行、山川雄士、賀川弘康、坂東悦郎、金本秀行、寺島雅典、上坂克彦、絹笠祐介：腹腔鏡下直腸低位前方切除術において縫合不全1%以下を目指した取組みーエアーリークテストに着目ー、第75回日本臨床外科(医)学会総会、名古屋市, 2013. 1
- 31) 塩見明生、絹笠祐介、山口智弘、富岡寛行、賀川弘康、坂東悦郎、金本秀行、寺島雅典、上坂克彦：下部進行直腸癌に対するロボット支援下側方リンパ節郭清の手術手技、第75回日本臨床外科(医)学会総会、名古屋市, 2013. 11
- 32) 仲井希、山口智弘、伊江将史、前田哲生、山川雄士、賀川弘康、富岡寛行、塩見明生、坂東悦郎、金本秀行、寺島雅典、上坂克彦、絹笠祐介：水疱性類天疱瘡を合併した多発大腸癌の1例、第75回日本臨床外科(医)学会総会、名古屋市, 2013. 11
- 33) 山口智弘、塩見明生、賀川弘康、岡ゆりか、佐藤力弥、伊江将史、前田哲生、佐藤純人、山川雄士、富岡寛行、坂東悦郎、金本秀行、寺島雅典、上坂克彦、絹笠祐介：ロボット支援下直腸癌手術94例の経験と将来性について、第26回日本内視鏡外科学会総会、福岡市, 2013. 11
- 34) 塩見明生、絹笠祐介、山口智弘、富岡寛行、賀川弘康、山川雄士、佐藤純人、坂東悦郎、寺島雅典：直腸癌に対するロボット支援下側方リンパ節郭清の手技と短期成績、第26回日本内視鏡外科学会総会、福岡市, 2013. 11
- 35) 仲井希、山口智弘、伊江将史、前田哲生、佐藤純人、山川雄士、賀川弘康、富岡寛行、塩見明生、坂東悦郎、金本秀行、寺島雅典、上坂克彦、絹笠祐介：腎奇形合併大腸癌に対する腹腔鏡下大腸切除術4例の検討、第26回日本内視鏡外科学会総会、福岡市, 2013. 11
- 36) 富岡寛行、仲井希、古谷晃伸、岡ゆりか、佐藤力弥、前田哲生、伊江将史、佐藤純人、山川雄士、賀川弘康、山口智弘、塩見明生、坂東悦郎、寺島雅典、絹笠祐介：当院における結腸癌に対する腹腔鏡下手術の成績、第26回日本内視鏡外科学会総会、福岡市, 2013. 11
- 37) 伊江将史、塩見明生、古谷晃伸、仲井希、岡ゆりか、佐藤力弥、前田哲生、佐藤純人、山川雄士、賀川弘康、富岡寛行、山口智弘、坂東悦郎、寺島雅典、絹笠祐介：内視鏡不通過左側大腸癌に対する腹腔鏡下大腸切除術に関する検討、第26回日本内視鏡外科学会総会、福岡市, 2013. 11
- 38) 佐藤力弥、塩見明生、山口智弘、富岡寛行、賀川弘康、山川雄士、佐藤純人、伊江将史、前田哲生、岡ゆりか、古谷晃伸、仲井希、坂東悦郎、寺島雅典、絹笠祐介：80歳以上の高齢者直腸癌に対する腹腔鏡下手術の短期成績、第26回日本内視鏡外科学会総会、福岡市, 2013. 11
- 39) 前田哲生、山口智弘、岡ゆりか、佐藤力弥、伊江将史、佐藤純人、山川雄士、賀川弘康、富岡寛行、塩見明生、坂東悦郎、金本秀行、寺島雅典、絹笠祐介：腹腔鏡下結腸切除術後の腸間膜閉鎖は必要か？、第26回日本内視鏡外科学会総会、福岡市, 2013. 11
- 40) 山口智弘、賀川弘康、富岡寛行、塩見明生、坂東悦郎、金本秀行、寺島雅典、上坂克彦、絹笠祐介：直腸癌に対するロボット支援下内肛門括約筋切除術の短期成績、第26回日本内視鏡外科学会総会、福岡市, 2013. 11
- 41) 山川雄士、塩見明生、仲井希、古谷晃伸、岡ゆりか、佐藤力弥、伊江将史、前田哲生、佐藤純人、賀川弘康、富岡寛行、山口智弘、坂東悦郎、寺島雅典、絹笠祐介：da Vinci S (Si) Surgical Systemを用いた直腸癌に対するtotal mesorectal excision、第26回日本内視鏡外科学会総会、福岡市, 2013. 11

市, 2013. 11

- 42) 賀川弘康、絹笠祐介、塩見明生、山口智弘、富岡寛行、山川雄士、佐藤純人、伊江将史、前田哲生、佐藤力弥、岡ゆりか、坂東悦郎、金本秀行、寺島雅典、上坂克彦：直腸癌に対するロボット支援下手術のラーニングカーブとトレーニングシステムの展望、第 26 回日本内視鏡外科学会総会、福岡市, 2013. 11
- 43) 古谷晃伸、山口智弘、伊江将史、前田哲生、佐藤純人、山川雄士、賀川弘康、富岡寛行、塩見明生、坂東悦郎、金本秀行、寺島雅典、上坂克彦、絹笠祐介：同時性多発大腸癌に対する腹腔鏡下腸切除術の検討—吻合部が複数か所となる症例—、第 26 回日本内視鏡外科学会総会、福岡市, 2013. 11

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

研究分担者 小森 康司 愛知県がんセンター中央病院消化器外科 医長

研究要旨

本研究とは異なるが、直腸癌術後補助放射線療法の安全性を retrospective に検討した。対象 34 例。18 例 (24 件)、52.9%に合併症を認めた。感染症群：9 件 (37.5%)、腸管障害群：12 件 (50.0%)、リンパ管障害群：3 件 (12.5%)。合併症治癒率は全体で 16 例 (66.7%) であり、感染症群、リンパ管障害群、複数群、晚期合併症群で治癒率が低かった。放射線療法は、非治癒のまま経過するものも少なくなく、また晚期発症も多く、慎重な経過観察が必要である。

A. 研究目的

本研究では、新規化学放射線療法の確立を目指しているが、放射線療法の安全性について検討した。

(本研究とは対象が異なるが、具体的には直腸癌術後補助放射線療法の安全性を retrospective に検討した。)

B. 研究方法

1975 年から 2005 年 12 月までの 30 年間で、fStageIIIb 直腸癌切除症例のうち術後、全骨盤照射を施行した 31 症例、術中照射 3 症例。合併症を種類、個数、発症時期、対応方法の観点から評価。

(1) 会陰感染、骨盤死腔炎、膀胱炎などの感染症群と下痢、腸閉塞、腸穿孔などの腸管障害群と下肢浮腫のリンパ管障害群。(2) 合併症が 1 件の単独群と異時性発症も含む合併症が 2 件以上の複数群。(3) 照射開始後 6 か月未満に発症の早期合併症群と 6 か月以上に発症の晚期合併症群。(4) 保存的経過観察群と外科処置群。

(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 16 年厚生労働省告示第 459 号)に従って本試験を実施する。

C. 研究結果

(1) 18 例 (24 件)、52.9%に合併症を認めた。
(2) 感染症群：9 件 (37.5%)、腸管障害群：12 件 (50.0%)、リンパ管障害群：3 件 (12.5%)、具体的には会陰・骨盤死腔感染：7 例、難治性膀

胱炎：1 例、仙骨融解：1 例、腸閉塞：6 例、下痢：4 例、小腸穿孔：1 例、膀胱小腸瘻：1 例、下肢浮腫：3 例。

(3) 単独群：14 例 (77.8%)、複数群：4 例 (22.2%)。

(4) 早期合併症群：13 件、54.2%、晚期合併症群：11 件、45.8%。10 年以上経て発症した症例を 6 件認めました。最長 17.1 年で発症。

(5) 保存的経過観察群：18 件 (75.0%)、外科処置群：6 件 (25.0%)。

D. 考察

合併症治癒率は全体で 16 例 (66.7%) であり、感染症群、腸管障害群、リンパ管障害群は 44.4%、91.7%、33.3%であり、単独群、複数群は 92.9%、50.0%、早期合併症群、晚期合併症群は 84.6%、45.4%、保存的経過観察群、外科処置群は 61.1%、83.3%であり、統計学的に有意ではないが、感染症群、リンパ管障害群、複数群、晚期合併症群で治癒率が低い。

E. 結論

放射線療法は、非治癒のまま経過するものも少なくなく、また晚期発症も多く、慎重な経過観察が必要である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Komori K, Kanemitsu Y, Kimura K, Hattori

- N, Sano T, Ito S, Abe T, Senda Y, Misawa K, Ito Y, Uemura N, Shimizu Y. Tumor necrosis in patients with TNM stage IV colorectal cancer without residual disease (R0 Status) is associated with a poor prognosis. ANTICANCER RESEARCH 33: 1099-1106, 2013
- 2) Komori K, Kanemitsu Y, Kimura K, Sano T, Ito S, Abe T, Senda Y, Shimizu Y. Detailed stratification of TNM stage III rectal cancer based on the presence/absence of extracapsular invasion of the metastatic lymph nodes. Dis Colon Rectum 56: 726-732, 2013
 - 3) Komori K, Kanemitsu Y, Kimura K, Yawata K, Shimizu Y, Sano T, Ito S, Abe T, Senda Y, Misawa K, Ito Y, Uemura N, Kato T. Efforts to advance surgical treatments for patients with familial adenomatous polyposis for 40 years in a cancer hospital. Hepato-Gastroenterology 60: 741-746, 2013
 - 4) Komori K, Kimura K, Kinoshita T, Sano T, Ito S, Abe T, Senda Y, Misawa K, Ito Y, Uemura N, Shimizu Y. Sex Differences Between cT4b and pT4b Rectal Cancers. Int Surg 98: 200-204, 2013
2. 学会発表
- 1) 小森康司、金光幸秀、木村賢哉、服部憲史：病理組織学的所見に基づいた予後不良因子のスコア計算によるfStageII(pT4a pN0)結腸癌症例の層別化。第78回大腸癌研究会。2013年1月。東京
 - 2) 小森康司、金光幸秀、木村賢哉、佐野力、伊藤誠二、安部哲也、千田嘉毅、三澤一成、伊藤友一、植村則久、金城和寿、川合亮佑、服部憲史、大澤高陽、今井健晴、二宮豪、清水泰博：肛門側切離断端の病理組織学的所見からみたISR(Intersphincteric resection)の治療成績。第113回日本外科学会定期学術集会。2013年1月。福岡
 - 3) 小森康司、木村賢哉、木下敬史、舎人誠：ISR(Intersphincteric resection)の手術標本の病理組織学的所見は予後予測因子となるか？第79回大腸癌研究会。2013年7月。大阪
 - 4) 小森康司、金光幸秀、木村賢哉、佐野力、伊藤誠二、安部哲也、千田嘉毅、三澤一成、伊藤友一、清水泰博：骨盤内進展様式からみた直腸癌局所再発切除の検討。第68回日本消化器外科学会総会。2013年7月。宮崎
 - 5) 小森康司、木村賢哉、木下敬史、佐野力、伊藤誠二、安部哲也、千田嘉毅、三澤一成、伊藤友一、植村則久、川合亮佑、服部憲史、金城和寿、大澤高陽、今井健晴、二宮豪、清水泰博：腹膜転移巣(P1)の病理組織学的所見からみた根治度B大腸癌の予後。第11回日本消化器外科学会大会：第21回日本消化器関連学会週間(JDDW 2013)。2013年10月。東京
 - 6) 小森康司、木村賢哉、木下敬史：病理組織学的所見の観点からみたISRの手術成績。第68回日本大腸肛門病学会学術集会。2013年11月。東京
 - 7) 小森康司、木村賢哉、木下敬史、佐野力、伊藤誠二、安部哲也、千田嘉毅、三澤一成、伊藤友一、植村則久、川合亮佑、大澤高陽、舎人誠、川上次郎、浅野智成、岩田至紀、倉橋真太郎、清水泰博：高度局所進行直腸癌の治療戦略-Diverting stoma造設後、二期的に原発巣を切除した症例の検討。第75回日本臨床外科学会総会。2013年11月。名古屋
- 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 能浦 真吾 大阪府立成人病センター 消化器外科 副部長

研究要旨

臨床病期(c-stage) 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安全性と有効性を評価する。

A. 研究目的

わが国における StageII/III 肛門管扁平上皮癌に対する標準治療としての化学放射線療法を確立する。

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、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。

(倫理面への配慮)

JCOG プロトコール審査委員会に加えて当院の院内倫理委員会でも倫理面の問題がないと判断され承認を得た。

C. 研究結果

第 I 相部分については、レベル 0 (S-1 60 mg/m²/day) に 3 例登録し、DLT 発現人数は 0 人であった。レベル 1 (S-1 80 mg/m²/day) は最終的には 7 例登録し、3 例に DLT を認めた。この結果、RD はレベル 1 とし、第 II 相部分の開始投与レベルはレベル 1 と設定した。

第 I/II 相部分として症例数 74 例を計画している。

D. 考察

当院からは現時点で、第 I 相部分の 2 例と、第 II 相部分の 4 例の、合計 6 例を登録している。

E. 結論

プロトコールを遵守してさらなる症例集積を継続していきたい。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- ① Imada S, Noura S, Ohue M, Shingai T, Sueda T, Kishi K, Yamada T, Ohigashi H, Yano M, Ishikawa O. Efficacy of subcutaneous penrose drains for surgical site infections in colorectal surgery. World J Gastrointest Surg. 2013 Apr 27;5(4):110-4.
- ② Sueda T, Noura S, Ohue M, Shingai T, Imada S, Fujiwara Y, Ohigashi H, Yano M, Tomita Y, Ishikawa O. Case of isolated lateral lymph node recurrence occurring after TME for T1 lower rectal cancer treated with lateral lymph node dissection: report of a case. Surg Today. 2013 Jul;43(7):809-13.
- ③ Imada S, Noura S, Ohue M, Shingai T, Sueda T, Gotoh K, Yamada T, Tomita Y, Yano M, Ishikawa O. Recurrence of hepatocellular carcinoma presenting as an asymptomatic appendiceal tumor: report of a case. Surg Today. 2013 Jun;43(6):685-9.
- ④ 末田 聖倫, 能浦 真吾, 大植 雅之, 真貝 竜史, 本告 正明, 岸 健太郎, 藤原 義之, 矢野 雅彦, 富田 裕彦, 石川 治. 腹腔鏡補助下回盲部切除術にて安全に切除しえた虫垂粘液嚢腫の1例. 日本外科系連合学会誌 38巻4号 Page852-857、2013年

- ⑤ 能浦 真吾, 大植 雅之, 三吉 範克, 藤原 綾子, 真貝 竜史, 藤野 志季, 本告 正明, 岸健太郎, 藤原 義之, 矢野 雅彦, 左近 賢人.
【大腸癌腹膜播種を極める-最近の進歩と今後の展望】 大腸癌における卵巣転移 Krukenbergの病態・診断・治療(解説/特集) 臨床外科 68巻9号 Page1026-1031、2013年
- ⑥ 大植 雅之, 能浦 真吾, 真貝 竜史, 宮代 勲, 藤原 義之, 大東 弘明, 石川 治, 矢野 雅彦.
【ナビゲーションサージャリー最前線】 大腸癌手術 下部進行直腸癌における術中側方センチネルリンパ節生検と側方郭清. 消化器外科 36巻4号 Page423-430、2013年

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

分担研究者 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

研究要旨

臨床病期 II/III の肛門管扁平上皮癌に対する化学放射線療法(S-1+MMC+放射線照射同時併用療法)の安全性と有効性を評価する。

A. 研究目的

肛門扁平上皮癌に対する標準治療は、欧米では化学放射線治療となっているが、日本ではいまだ確立されていない。JCOG0903 試験は、臨床病期 II/III の肛門管扁平上皮癌患者を対象に S-1 と MMC と放射線照射同時併用療法の最大耐用量 (MTD)、用量制限毒性 (DLT) を推定し、推奨用量 (RD) を決定し、RD レベルにおける有効性と安全性について評価することを目的としている。

B. 研究方法

組織学的に扁平上皮癌あるいは類基底細胞癌と診断されている臨床病期 II/III の症例に対して、S-1 (80 mg/m²/day, day 1-14, 29-42) と MMC (10 mg/m², day 1, 29) と放射線照射 (1 回 1.8 Gy, 総線量 59.4 Gy) 同時併用療法の有効性と安全性について評価する。

(倫理面への配慮)

患者のプライバシーを尊重し、十分な説明と同意の上で治療を行った。

C. 研究結果

JCOG0903 への登録を試みたが、あいにく適格症例がなく、登録には至らなかった。適格症例を漏らさないように登録できるよう努力している。

D. 考察

日本における肛門管癌は全大腸癌の 0.67%と稀ではあるが、今後増加することが予想される。海外では、Stage II/III 肛門管扁平上皮癌の標準治療として CRT が確定している。日本ではまだ手術を施行している施設も多く、治療法の確立が急務である。NCCN のガイドラインでは、標準治療は 5FU+MMC+RT とされており、5FU+CDDP は再発後の治療と位置づけられている。5FU の持続静注は入院

治療が必要であるが、経口 5FU に置き換えることができれば、入院が不要となる。また、経口 5FU 剤の S-1 に含まれている CDHP は放射線増感作用を示唆するデータもみられ、放射線照射を併用する治療において 5FU 持続静注を S-1 に置き換えることでより良い治療成績が得られることが期待される。

E. 結論

化学放射線療法でも良好な局所制御が期待でき、臨床病期 II/III の肛門管扁平上皮癌に対して、S-1+MMC+放射線照射同時併用療法の安全性と有効性が判明すれば、本治療法が標準治療とみなされ、本研究は重要な意味を持つと考えられる。

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. 小嶋誉也, 久保義郎, 他: 扁平上皮癌を伴った成人仙骨前類皮嚢胞の稀な 1 例. 第 68 回日本消化器外科学会. (25 年 7 月 宮崎)
2. 久保義郎, 小嶋誉也, 他: 金属ステント留置後に腹腔鏡下直腸切除を施行した 1 例. 第 27 回四国内視鏡外科学研究会. (25 年 2 月 徳島)
3. 久保義郎, 小嶋誉也, 他: 傍ストーマヘルニアに伴う絞扼性イレウスの 1 例. 第 27 回中国四国ストーマリハビリテーション研究会. (25 年 6 月 岡山)

4. 久保義郎, 小嶋誉也, 他: 局所切除後の直腸 pSM 癌に対して化学放射線療法を施行した症例の検討. 第 88 回中国四国外科学会総会. (25 年 9 月 徳島)

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 白水 和雄 久留米大学外科学講座 教授

研究要旨

海外では肛門管扁平上皮癌に対する化学放射線療法（Chemoradiotherapy: CRT）は標準治療として確立している。しかし本邦では肛門管扁平上皮癌は非常に稀であり、治療方法及び治療成績に関する報告も非常に少ない。

われわれは JCOG の肛門管扁平上皮癌に対する S-1 と Mitomycin C (MMC) と放射線照射同時併用療法が、本邦における標準的治療が確立に寄与すると考え、臨床試験に参加している。しかし、臨床試験を介してからこれまでに 4 例の症例を経験したが、いずれも本試験登録の適格基準を満たしていなかったため登録せずに同様の治療を行った。その結果 1 例は CR, もう 2 例は局所では腫瘍の縮小、1 例は受診時すでに遠隔転移があり効果はなかった。症例は少ないものの stage II, III の肛門癌では CRT により有効な結果が得られる可能性が示唆された。

A. 研究目的

臨床病期（c-stage）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

併用療法を行い有効性（無イベント生存割合、奏効割合、全生存期間）および安全性（有害事象発生割合、発熱性好中球減少発生割合）を評価し、本邦における標準治療の確立に貢献する。

B. 研究方法

JCOG で設定されたプロトコールに従い、放射線治療・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: 1.8 Gy/日、週 5 日、計 33 回、総線量 59.4 Gy。

（倫理面への配慮）

外科治療と化学放射線治療のそれぞれの治療成績について解説し、本邦における治療の現状を説明した。さらに放射線治療や化学療法における危険性については十分に説明し、了解を得たうえで治療を開始している。

C. 研究結果

本試験の開始後、扁平上皮癌患者は 4 例経験した。今年度は 1 例も新規症例がなく本試験の実施には至らなかった。昨年度報告した症例は、2 例

が放射線照射部位の肛門周囲の皮膚炎が原因で治療期間が延長したが、血液毒性はみられなかった。治療結果は 1 例は CR、2 例は PR であった。1 例は受診診断時からステージ 4 で、一時原発巣の若干の縮小が認められたものの、6 か月で他界した。残り 3 例は後治療なく近医で経過観察されて、1 例は腹腔内や他臓器への転移で死亡されたが、残る 2 例は健在である。

D. 考察

われわれの教室の扁平上皮癌症例に対する手術治療成績は 5 年生存率が 85% と比較的良好であったが、診断時に高度に進行している症例もおおく、全体の治療成績としては芳しいものではなかった。今回はまだ 4 症例で、本試験の適格条件を満たさない症例はあったが少なくとも 3 例は効果的であり、良好な QOL も得られている。また、これらの症例はいずれも 80 歳以上の高齢者であったが、排便障害の訴えはない。したがって高度進行例でも、局所の制御は得られる可能性があり、局所症状の緩和には有効と考えられた。

E. 結論

肛門管扁平上皮癌に対する、S-1+Mitomycin C (MMC) +放射線照射療法は、日本人においても適応は可能と思われる。また高齢者や高度進行例についても、化学療法の投与量を減量することで適応は広がる可能性がある。

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
 肛門管癌の特徴. 第 10 回日本消化管学会総
 会. 2014

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
局所進行肛門管癌に対する新規化学放射線療法の確立
—肛門管癌に対する術前化学放射線療法の治療感受性バイオマーカーの同定—

分担研究者 猪股 雅史 大分大学医学部消化器・小児外科学講座 准教授

研究要旨

局所進行扁平上皮癌に対する標準治療として、欧米では術前化学放射線治療が行われており、その有効性が報告されている。本邦においても術前化学放射線療法の有用性の評価が注目されている。そこで局所進行直腸癌に対してS-1を用いた術前化学放射線療法の有効性と安全性についての検討を多施設共同第II相試験（UMIN ID：03396）として施行した。局所進行直腸癌に対しS-1を用いた術前化学放射線療法を19例に施行。Grade 4の白血球減少を1例に認めた。ほかGrade 3以上の有害事象は認めなかった。全例根治度Aの手術を施行できた。術後合併症として骨盤内膿瘍2例、創感染4例を認めた。組織学的効果判定はGrade 1a：4例、Grade 1b：3例、Grade 2：11例、Grade 3：1例であり、良好な結果であった。以上より局所進行直腸癌に対するS-1を用いた術前化学放射線療法の有効かつ安全な治療法であると考えられた。

A. 研究背景

進行直腸癌に対する術前化学放射線療法（CRT）は欧米では標準治療とされており、日本でも有用性の報告が増えており、CRTが拡がりつつある。術前CRTは局所再発を抑制する一方で、早期及び晩期毒性が報告されている。そこでCRTの効果が期待できる症例を選別して治療を行うことが重要な課題と考えられる。

B. 研究目的

局所進行直腸癌を対象に、S-1併用による術前化学放射線療法の忍容性を治療完遂率および安全性の面から検討する。また、CRT前の生検標本組織を使用し、CRTに対する感受性規定因子（効果予測因子）の同定を行う。

C. 研究対象と方法

（1）化学放射線療法の臨床学的な有用性の評価
2009年4月から2011年10月までの、下部直腸癌（Rb、P）、術前診断T3-T4、N0-3（TNM分類第6版）の局所進行直腸癌を対象に、S-1併用による術前化学放射線療法の忍容性を治療完遂率及び安全性を評価した。S-1 80 mg/m²/day 5日間投与2日間休薬（2週投薬、1週休み、2週投薬）、放射線治療 1.8 Gy/day 5日間照射2日間休止（5週間：total 45 Gy/25fr）を施行した。術前放射線化学療法後の手術を施行した。手術は、腹会陰式直腸切断術もしくは前方切除を行い、直腸間膜完全切除（total mesorectal

excision；TME）を施行する。評価項目は、治療完遂率（術前化学放射線療法における放射線総量とS-1の手術日までの総投与量比を算出し、それぞれ75%以上をもって完遂と規定）、組織学的効果、安全性（有害事象発現割合）、根治切除率である。

（2）術前の生検材料を用いた治療感受性因子の同定

術前の生検材料を用いたマイクロアレイ解析を行った。化学放射線療法の感受性陽性群と陰性群に分け、高い的中率を示す遺伝子群をWelch法にて成分解析を用いて抽出した。感受性陰性群はgrade 0, 1a, 1b、感受性陽性群はgrade 2, 3とした。

D. 研究結果

（1）化学放射線療法の臨床学的な有用性の評価
局所進行直腸癌に対しS-1を用いた術前化学放射線療法を37例に施行した。術前化学放射線療法の治療完遂率は83.3%（95%信頼区間71.2～95.5%）であった。組織学的奏効率（grade 2, 3）は50.0%（95%信頼区間33.7～66.3%）であった。grade 3以上の有害事象は4/36例（11.1%）に認めた。R0切除率は94.6%だった。

（2）術前の生検材料を用いた治療感受性因子の同定

Welchの方法によって、2群間の差を鋭敏に感知するプローブ数が80遺伝子であることを明らかにした。主成分解析にて治療効果を予測するための80遺伝子群を抽出した。

E. 結論

局所進行直腸癌に対する S-1 を用いた術前放化学射線療法は、奏効率と有害事象の観点から有効かつ安全な治療法であると考えられた。また術前 CRT 前生検を用いた検討から治療効果予測因子として 80 遺伝子が同定された。今後、この遺伝子群を用いた術前 CRT の症例選択が期待される。

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表

- (1) Inomata M, Akagi T, Nakajima K, Etoh T, Shiraishi N, Tahara K, Matsumoto T, Kinoshita T, Fujii K, Shiromizu A, Kubo N, Kitano S; Prospective Feasibility Study to Evaluate Neoadjuvant synchronous S-1 + RT for Locally Advanced Rectal Cancer: A Multicenter Phase II Trial (UMIN ID: 03396). Jpn J Clin Oncol 43(3):321-323, 2013.
- (2) Kusano T, Inomata M, Hiratsuka T, Akagi T, Ueda Y, Tojigamori M, Shiroshita H, Etoh T, Shiraishi N, Kitano S; A comparison of laparoscopic and open surgery following preoperative chemoradiation therapy for locally advanced lower rectal cancer. Jpn J Clin Oncol in press.

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
特になし。
2. 実用新案登録
特になし。
3. その他
特になし。