

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（59.4 Gy）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 IIIB 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。2014 年 2 月 16 日の画像診断で再発を認めていない。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（5-FU+MMC+RT）。本臨床試験では、CRT として S-1+MMC+RT(59.4 Gy)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 IIIB (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 JCOG0903:SMART 試験後に登録し、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(60 mg/m<sup>2</sup>)、MMC(10 mg/m<sup>2</sup>)の投与と Radiation を開始した。その後好中球減少（<1000/mm<sup>3</sup>）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/mm<sup>3</sup>）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、59.4 Gy 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 Grade 3 と判定された。その後定期的観察を行っているが、術後 2 年 3 ヶ月経過した 2014 年 2 月 16 日現在、画像検査や臨床所見で再発所見は認められない。再発や放射線療法に伴う晩期毒性に関して今後も慎重な経過観察を要する。

D．考察

1980 年代まで、肛門平成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、salvage 手術の適応や最適な時期の検討、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 2 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

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 43:574-579,2013.

Nakajima K, Takahashi S, Saito N, Sugito M, Konishi M, Kinoshita T, Gotohda N, Kato Y. Efficacy of the Predicted Operation Time (POT) Strategy for Synchronous Colorectal Liver Metastasis (SCLM): Feasibility Study for Staged Resection in Patients with a Long POT, J Gastrointest Surg. 17(4):688-695, 2013.

Takahashi S, Konishi M, Kinoshita T, Gotohda N, Kato Y, Saito N, Sugito M, Yoshino T. Predictors for early recurrence after hepatectomy for initially unresectable colorectal liver metastasis, J Gastrointest Surg 17(5):939-948,2013.

Yamazaki N, Koga Y, Yamamoto S, Kakugawa Y, Otake Y, Hayashi R, Saito N, Matsumura Y. Application of the Fecal MicroRNA Test to the Residuum from the Fecal Occult Blood Test, Jpn J Clin Oncol 43:726-733,2013.

Watanabe K, Saito N, Sugito M, Ito M, Kobayashi A, Nishizawa Y. Incidence and predictive factors for pulmonary metastases after curative resection of colon cancer, Ann Surg Oncol 20:1374-1380,2013.

Sawada Y, Komori H, Tsunoda Y, Shimomura M, Takahashi M, Baba H, Ito M, Saito N, Kuwano H, Endo I, Nishimura Y, Nakatsura

T. Identification of HLA-A2 or HLA-A24-restricted CTL epitopes for potential HSP105-targeted immunotherapy in colorectal cancer, Oncol Rep. 31:1051-1058, 2014.

##### 2. 学会発表

佐藤雄、小林昭広、杉藤正典、伊藤雅昭、西澤雄介、錦織英知、菅野伸洋、大柄貴寛、横田満、河野眞吾、合志健一、塚田祐一郎、山崎信義、小嶋基寛、落合淳志、齋藤典男、局所進行下部直腸癌に対する前 FOLFOX 療法併用 ISR の短期治療成績, 第 78 回大腸癌研究会, 2013/1/18, 第 78 回大腸癌研究会 (抄録集)38

野口慶太、伊藤雅昭、杉藤正典、小林昭広、西澤雄介、齋藤典男、細径鉗子を用いた腹腔鏡下 ISR 手術の妥当性, 第 78 回大腸癌研究会, 2013/1/18, 第 78 回大腸癌研究会 (抄録集)79

錦織英知、伊藤雅昭、塚田祐一郎、西澤祐史、菅野伸洋、西澤雄介、小林昭広、杉藤正典、齋藤典男、腹腔鏡下直腸癌手術の定型化への取り組みと治療成績, 第 113 回日本外科学会定期学術集会, 2013/4/11-13, 第 113 回日本外科学会定期学術集会抄録集 168

伊藤雅昭、齋藤典男、杉藤正典、小林昭広、西澤雄介、神山篤史、菅野伸洋、錦織英知、さらなる Reduced port surgery を目指した内視鏡下手術に特化したクリップシステム(TMJ)の開発とその臨床応用, 第 113 回日本外科学会定期学術集会, 2013/4/11-13, 第 113 回日本外科学会定期学術集会抄録集 120

赤木由人、伊藤雅昭、齋藤典男、白水和雄、前田耕太郎、金光幸秀、幸田圭史、長谷和生、山中竹春、森谷宜皓、肛門近傍の下部直腸癌に対する肛門括約筋部分温存の多施設共同第 相試験, 第 113 回日本外科学会定期学術集会, 2013/4/11-13, 第 113 回日本外科学会定期学術集会抄録集 262

齋藤典男、伊藤雅昭、小林昭広、西澤雄介、杉藤正典、長期観察による下部直腸癌における Intersphincteric Resection の意義, 第 113 回日本外科学会定期学術集会, 2013/4/11-13, 第 113

回日本外科学会定期学術集会抄録集 264

横田満、小林昭広、西澤雄介、伊藤雅昭、杉藤正典、齋藤典男、大腸癌肺転移切除後の再発に対する治療, 第 113 回日本外科学会定期学術集会, 2013/4/11-13, 第 113 回日本外科学会定期学術集会抄録集 287

神山篤史、伊藤雅昭、杉藤正典、小林昭広、西澤雄介、菅野信洋、錦織英知、佐藤雄、横田満、野口慶太、齋藤典男、さらなる低侵襲を目指したISRの有用性の検討, 第 113 回日本外科学会定期学術集会, 2013/4/11-13, 第 113 回日本外科学会定期学術集会抄録集 509

小林昭広、齋藤典男、杉藤正典、伊藤雅昭、西澤雄介、菅野信洋、大柄貴寛、横田満、佐藤雄、山崎信義、河野眞吾、塚田祐一郎、合志健一、野口慶太、柵山尚紀、池田公治、進行下部直腸癌手術例における節外浸潤の予後再発に与える影響, 第 113 回日本外科学会定期学術集会, 2013/4/11-13, 第 113 回日本外科学会定期学術集会抄録集 632

合志健一、齋藤典男、西澤雄介、小林昭広、伊藤雅昭、杉藤正典、直腸癌術後の直腸腔漏についての検討, 第 113 回日本外科学会定期学術集会, 2013/4/11-13, 第 113 回日本外科学会定期学術集会抄録集 203

佐藤雄、伊藤雅昭、井尻敬、秋田恵一、小林達伺、塚田祐一郎、杉藤正典、小林昭広、西澤雄介、横田秀夫、齋藤典男、高解像度MRIおよび3D 肛門管イメージングによる腹腔鏡下直腸癌手術シミュレーション, 第 113 回日本外科学会定期学術集会, 2013/4/11-13, 第 113 回日本外科学会定期学術集会抄録集 807

野口慶太、杉藤正典、伊藤雅昭、小林昭広、西澤雄介、齋藤典男、超高齢者への内肛門括約筋切除 (ISR) の適応の検討, 第 113 回日本外科学会定期学術集会, 2013/4/11-13, 第 113 回日本外科学会定期学術集会抄録集 960

河野眞吾、小林昭広、池田公治、柵山尚紀、野口慶太、合志健一、塚田祐一郎、山崎信義、大柄貴寛、佐藤雄、横田満、神山篤史、菅野信洋、錦織英知、西澤雄介、伊藤雅昭、杉藤正典、齋

藤典男、大腸癌脳転移の治療成績, 第 113 回日本外科学会定期学術集会, 2013/4/11-13, 第 113 回日本外科学会定期学術集会抄録集 976

塚田祐一郎、伊藤雅昭、駒井好信、西澤雄介、小林昭広、酒井康之、杉藤正典、齋藤典男、直腸癌術後の排尿機能に影響を与える因子, 第 113 回日本外科学会定期学術集会, 2013/4/11-13, 第 113 回日本外科学会定期学術集会抄録集 981

山崎信義、高橋進一郎、中嶋健太郎、西澤雄介、小林昭広、伊藤雅昭、杉藤正典、加藤祐一郎、後藤田直人、小西大、齋藤典男、直腸癌術後の排尿機能に影響を与える因子, 第 113 回日本外科学会定期学術集会, 2013/4/11-13, 第 113 回日本外科学会定期学術集会抄録集 1000

Saito N, Ito M, Kobayashi A, Nishizawa Y, Sugito M. Long-term results of intersphincteric proctectomy for very low-lying rectal cancer, 2013 ASCRS, 2013/4/27-5/1, 122

Yokota M, Saito N, Nishizawa Y, Kobayashi A, Ito M, Sugito M. Patterns and treatments of recurrence following pulmonary resection for colorectal metastases, 2013 ASCRS, 2013/4/27-5/1, 124

山崎信義、高橋進一郎、佐藤雄、横田満、河野眞吾、合志健一、塚田祐一郎、池田公治、柵山尚紀、野口慶太、西澤雄介、小林昭広、伊藤雅昭、杉藤正典、齋藤典男、切除不能大腸癌感転移に対する Conversion therapy の治療成績, 第 79 回大腸癌研究会, 2013/7/5, 第 79 回大腸癌研究会抄録集 72

伊藤 雅昭、齋藤 典男、杉藤 正典、小林 昭広、西澤 雄介、肛門近傍の下部進行直腸癌に対する肛門温存手術の治療戦略, 第 68 回日本消化器外科学会総会, 2013/7/17-19, 第 68 回日本消化器外科学会総会抄録集 49

塚田 祐一郎、伊藤 雅昭、錦織 英知、池田 公治、西澤 雄介、小林 昭広、杉藤 正典、齋藤 典男、腹腔鏡下低位前方切除術における術野展開と腸管切離の工夫, 第 68 回日本消化器外科学

会総会, 2013/7/17-19,第 68 回日本消化器外科学会総会抄録集 86

菅野 伸洋、伊藤 雅昭、杉藤 正典、小林 昭広、西澤 雄介、錦織 英知、横田 満、佐藤 雄、大柄 貴寛、齋藤 典男、腹腔鏡下 ISR の手技の定型化に向けて, 第 68 回日本消化器外科学会総会, 2013/7/17-19,第 68 回日本消化器外科学会総会抄録集 88

小林 昭広、伊藤 雅昭、西澤 雄介、杉藤 正典、菅野 伸洋、横田 満、佐藤 雄、河野 眞吾、山崎 信義、齋藤 典男、腹腔鏡下側方郭清術の手技と短期成績:定型化を目指して, 第 68 回日本消化器外科学会総会, 2013/7/17-19,第 68 回日本消化器外科学会総会抄録集 93

西澤 雄介、杉藤 正典、小林 昭広、伊藤 雅昭、菅野 伸洋、錦織 英知、齋藤 典男、当科における横行結腸癌に対する腹腔鏡下切除術の実際と工夫, 第 68 回日本消化器外科学会総会, 2013/7/17-19,第 68 回日本消化器外科学会総会抄録集 94

齋藤 典男、伊藤 雅昭、白水 和雄、前田 耕太郎、金光 幸秀、幸田 圭史、長谷 和生、森谷 亘皓、超低位直腸癌の標準化に向けた肛門温存手術(開腹・鏡視下)-多施設協同臨床試験・自験例の結果をふまえて-, 第 68 回日本消化器外科学会総会, 2013/7/17-19,第 68 回日本消化器外科学会総会抄録集 96

佐藤 雄、伊藤 雅昭、井尻 敬、小林 達伺、秋田 恵一、杉藤 正典、小林 昭広、西澤 雄介、横田 秀夫、齋藤 典男、骨盤形態の多様性がもつ臨床的意義と3Dイメージングが果たす役割, 第 68 回日本消化器外科学会総会, 2013/7/17-19,第 68 回日本消化器外科学会総会抄録集 107

河野 眞吾、小林 昭広、伊藤 雅昭、西澤 雄介、杉藤 正典、齋藤 典男、大腸癌脳転移における予後因子の検討, 第 68 回日本消化器外科学会総会, 2013/7/17-19,第 68 回日本消化器外科学会総会抄録集 008

合志 健一、齋藤 典男、西澤 雄介、小林 昭広、伊藤 雅昭、杉藤 正典、局所進行直腸癌に対する術前化学療法後の ISR の短期成績について,

第 68 回日本消化器外科学会総会, 2013/7/17-19,第 68 回日本消化器外科学会総会抄録集 133

野口 慶太、西澤 雄介、小林 昭広、伊藤 雅昭、杉藤 正典、齋藤 典男、ISR 術後の長期排便機能の危険因子の検討, 第 68 回日本消化器外科学会総会, 2013/7/17-19,第 68 回日本消化器外科学会総会抄録集 144

池田 公治、小嶋 基寛、齋藤 典男、伊藤 雅昭、小林 昭広、西澤 雄介、河野 眞吾、杉藤 正典、当院における直腸カルチノイド手術症例の臨床病理学的検討, 第 68 回日本消化器外科学会総会, 2013/7/17-19,第 68 回日本消化器外科学会総会抄録集 157

柵山 尚紀、小嶋 基寛、齋藤 典男、杉藤 正典、伊藤 雅昭、小林 昭広、西澤 雄介、若年者大腸癌の臨床病理学的検討, 第 68 回日本消化器外科学会総会, 2013/7/17-19,第 68 回日本消化器外科学会総会抄録集 179

渡辺 和宏、齋藤 典男、杉藤 正典、伊藤 雅昭、小林 昭広、西澤 雄介、三浦 康、内藤 剛、柴田 近、海野 倫明、大腸癌根治術後の肺転移の危険因子及び根治的肺切除術後の予後因子についての検討-TNM 分類の先を目指して-, 第 68 回日本消化器外科学会総会, 2013/7/17-19,第 68 回日本消化器外科学会総会抄録集 193

横田 満、西澤 雄介、小林 昭広、伊藤 雅昭、杉藤 正典、櫻庭 実、齋藤 典男、難治性直腸尿道瘻および直腸膣瘻に対する皮弁手術, 第 68 回日本消化器外科学会総会, 2013/7/17-19,第 68 回日本消化器外科学会総会抄録集 193

Kohyama A, Ito M, Sugito M, Kobayashi A, Nishizawa Y, Saito N. Short-term results of laparoscopic resection with single port access plus needle port for colon cancer., SAGES 2013, 2013/4/17-20,170

Ito M, kobayashi A, Sugano N, Nishigori H, Nishizawa Y, Kobayashi A, Sugito M, Saito N. Ultimate less invasive laparoscopic surgery by using needle devices and nose for rectal., SAGES 2013, 2013/4/17-20,187

Kobayashi A, Fujita S, Mizusawa J, Saito N, Kinugas Y, Kanemitsu Y, Ohue M, Fujii S, Kimura H, Morirya Y. Urinary dysfunction after mesorectal excision with and without lateral lymph node dissection for clinical stage II or stage III lower rectal cancer (JCOG0212), 第 38 回 ESMO The European Cancer Congress 2013, 2013/9/27-10/1, 197

Saito S, Fujita S, Mizusawa J, Saito N, Kinugas Y, Kanemitsu Y, Ohue M, Fujii S, Kimura H, Morirya Y. Urinary dysfunction after rectal cancer surgery - The results from a prospective randomised trial comparing mesorectal excision with and without lateral lymph node dissection for clinical stage II or stage III lower rectal cancer: Japan Clinical Oncology Group Study (JCOG0212), 第 38 回 ESMO The European Cancer Congress 2013, 2013/9/27-10/1, 248

合志健一、齋藤典男、西澤雄介、小林昭広、伊藤雅昭、杉藤正典、肛門管近傍の進行直腸癌に対する術前化学療法後の手術成績について、第 69 回日本大腸肛門病学会学術集会、2013/11/7-8, 日本大腸肛門病学会誌 66(9)724

西澤雄介、杉藤正典、小林昭広、伊藤雅昭、佐藤雄、横田満、齋藤典男、当科における脾弯曲部大腸癌に対する腹腔鏡手術、第 69 回日本大腸肛門病学会学術集会、2013/11/7-8, 日本大腸肛門病学会誌 66(9)837

伊藤雅昭、小林昭広、西澤雄介、齋藤典男、肛門近傍の下部進行直腸癌に対する肛門温存の治療戦略、第 75 回日本臨床外科学会総会、2013/11/21-23, 375

山崎信義、高橋進一郎、佐藤雄、横田満、河野眞吾、合志健一、塚田祐一郎、西澤雄介、小林昭広、伊藤雅昭、杉藤正典、加藤祐一郎、後藤田直人、小西大、齋藤典男、切除不能大腸癌同時性肝転移に対する Concession therapy の治療戦略、第 75 回日本臨床外科学会総会、2013/11/21-23, 415

Saito N, Ito M. Function and Quality of Life After Sphincter-Saving Surgery for Very Low

Rectal Cancer, Chinese-Japanese Exchanges on Laparoscopic Surgery of Rectal Cancer, 2013/12/28

合志健一、齋藤典男、河野眞吾、塚田祐一郎、山崎信義、横田満、西澤雄介、小林昭広、伊藤雅昭、進行直腸癌に対する術前化学療法後の手術成績について、第 80 回大腸癌研究会、2014/1/24, 第 80 回大腸癌研究会抄録集 33

#### 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