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/m^2)と CPT-11 (80 mg/m^2)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/m^2/day)と CPT-11 (80 mg/m^2/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い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