

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 25 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 濱口 哲弥

平成 26 年 (2014) 年 3 月

目 次

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

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 ----- 4

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 ----- 6

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 ----- 14

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 ----- 15

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）

杉原 健一 ----- 16

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）

佐藤 武郎 ----- 18

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）

絹笠 祐介 ----- 20

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）

小森 康司 ----- 25

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）

能浦 真吾 ----- 27

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）

久保 義郎 ----- 29

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）

白水 和雄 ----- 31

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）

猪股 雅史 ----- 33

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）		
	伊藤 芳紀	----- 35
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）		
	唐澤 克之	----- 37
. 研究成果の刊行に関する一覧表	-----	39
. 研究成果の刊行物・別刷り	-----	40

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+MMC+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 47 施設中全施設で IRB 承認され、平成 26 年 2 月 28 日現在で 45 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。患者背景では、本試験の historical control となっている RT0G99-11 試験と比較して、より高齢で、stage もより進んだ症例が登録される傾向にあった。効果中央判定会議において 19 例中 17 例で CR が確認された。また non-CR 例のうち 1 例は救済手術が行われたが病理では pathological CR であった。有害事象については想定範囲内であり、重篤な有害使用や治療関連死亡および早期死亡は認めていない。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 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 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
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
小森康司：愛知県がんセンター中央病院 医長
能浦真吾：大阪府立成人病センター 副部長
久保義郎：国立病院機構四国がんセンター
医長
白水和雄：久留米大学 教授
猪股雅史：大分大学 准教授
伊藤芳紀：国立がん研究センター中央病院
外来医長
唐澤克之：がん・感染症センター都立駒込病院
部長

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

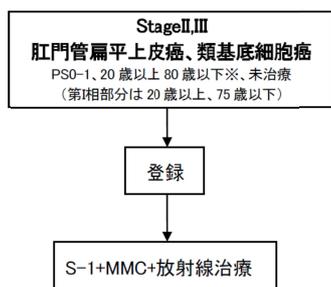
で開発された経口抗がん剤 S-1 は、含まれる CDHP が放射線増感作用を有することから、5-FU を S-1 に置換することで 5-FU を上回る治療成績が得られると期待されている。また、入院治療が必要な 5-FU 持続静注を S-1 内服に置換することで入院が不要となることから、高い利便性も期待できる。そこで、S-1+MMC+RT 療法が、標準治療である 5-FU+MMC+RT 療法と比べて同等以上の有効性と安全性を有するか否かを評価することで新しい国内標準治療とできるかどうかを検証する。

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 80 mg/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 CR 判定規準の改訂を行い、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国内全 47 施設にて 65 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。

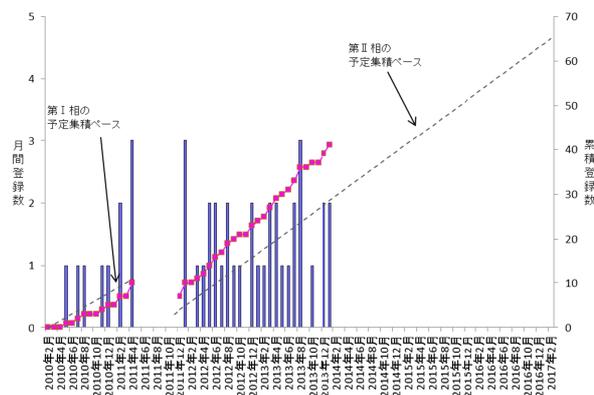
- 1) 研究実施計画書の IRB 承認が得られた施設からしか患者登録を行わない。
- 2) すべての患者について登録前に十分な説明と理解に基づく自発的同意を本人より文書で得る。
- 3) データの取扱い上、患者氏名等直接個人が識別できる情報を用いず、かつデータベースのセキュリティを確保し、個人情報保護を厳守する。
- 4) 研究の第三者的監視：JCOG (Japan Clinical Oncology Group) は国立がん研究センターがん研究開発費 A 枠 7 班 (23-A-16~22) を中心に、同計画研究班および厚生労働科学研究費がん臨床研究事業研究班、合計 33 研究班の任意の集合体であり、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 26 年 2 月 28 日時点での登録数は 45 例(第 I 相：10 例、第 II 相：35 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、北は札幌厚生病院、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、中央効果判定が終了した 19 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ころ、"CR" 判定が 17 例、"nonCR/nonPD" が 2 例であった。"nonCR/nonPD" のうち 1 例は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。2014 年 1 月 28 日までに 36 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、所属リンパ節領域への予防照射線量の逸脱が 2 例、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 59.4 Gy 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 48.6 Gy 後に照射体積を変更していた。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し情報を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 CR が 17/19 例、nonCR/nonPD が 2 例であった。この nonCR/nonPD のうち 1 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には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、その内容を反映したプロトコル改訂をおこなっているところである。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

現在、第 II 相部分の登録を継続しているところであるが、中央判定が終了した 19 例中 17 例で CR が得られており標準治療である 5-FU+MMC+RT に遜色ない効果が得られている。また重篤な有害事象の報告はなく、放射線治療の品質管理も許容範囲内であることが示された。引き続き登録を進め、国内標準治療の確立に貢献したい。

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

高津優人、橋本浩伸、矢内貴子、久保晶子、岩佐 悟、本間義崇、高島淳生、加藤 健、濱口哲弥、山田康秀、安西奈津美、川口 崇、山口拓洋、島田安博、林 憲一。患者自己評価式有害事象評価(PRO-CTCAE)日本語版の予備的調査。第 51 回日本癌治療学会：P71-15，2013 10 月京都

大植雅之、濱口哲弥、伊藤芳紀、坂井大介、能浦真吾、絹笠祐介、藤田 伸、島田安博、齋藤典男、森谷亘皓。進行下部直腸癌(T4，側方陽性) に対する術前化学放射線療法(SOX-RT) の多施設第 I 相試験。第 51 回日本癌治療学会：064-1，2013 10 月京都

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 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、CR4例、PR1例、PD2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、さらに現在まで再発症例はなかった。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報告し本研究の一助としたい。

B. 研究方法

2003年6月～2014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 65 Gy/35fr
CDDP(10 mg/m²x5d)+UFT(800 mg/m²x5d)x3回
総合効果 CR 無再発生存(129ヶ月)。

（症例2）

58才男性 T4N3M0 総線量 54 Gy/35fr
CDDP(75 mg/m²x1d)+5FU(800 mg/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 59.4 Gy/33fr

CDDP(75 mg/m²x1d)+5FU(800 mg/m²x4d)x2回
総合効果 CR 無再発生存(115ヶ月)。

（症例4）

85才女性 T2N0M0 総線量 59.4 Gy/33fr
CDDP(75 mg/m²x1d)+5FU(800 mg/m²x4d)x2回
総合効果 PR 無再発生存(110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 65 Gy/35fr
MMC(10 mg/m²x1d)+S-1(100 mg/dx2w)x2回
総合効果 PD 原癌死(77ヶ月)。

（症例6）

49才男性 T1N3M0 総線量 59.4 Gy/33fr
MMC(10 mg/m²x1d)+S-1(100 mg/dx2w)x2回
総合効果 CR 無再発生存(59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 59.4 GY/33fr
MMC(10 mg/m²x1d)+S-1(100 mg/dx2w)x2回
総合効果 CR 無再発生存(43ヶ月)

(CRT後、小腫瘍を残すが増大なし、切除なし)。

観察期間は2014年2月時点で13～129ヶ月(中央値77ヶ月)で、無再発生存5例、原癌死2例であった。

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。根治手術を勧めたが同意が得られず、S-1の内服のみ継続していた。原発巣は最終的に直径約20cmの大きさに達し、潰瘍型を呈し肛門が確認できない程度であった。明らかな遠隔転移はなく、悪液質に

よる全身衰弱状態のため 77 ヶ月で原癌死した。

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 v4.0(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+S-1 であったが、有害事象に大きな差はないと思われた。MMC+S-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

2 年前に同様の症例報告を行ったが、その後肛門扁平上皮癌症例の経験がなく、この疾患自体、発生頻度が少ないことを確認した。多くの施設がこの症例集積に関わる必要性を感じた。

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。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) 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

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

研究分担者 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

2013年12月31日までに本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2013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15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

本臨床研究に登録した1例について検討する。さらに1999年1月から2013年12月までの原発性大腸癌2950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。残念ながらその後、適確基準に該当する症例を経験していない。1例目に関しては化学放射線療法2コース開始後の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ていない。2013年12月に施行した腹部・骨盤CTおよびMRI検査においても、病変の再燃は認めず、今後も経過観察を継続する予定である。

当院で外科治療を行った大腸癌2950例中30例が肛門管を主座とする癌腫であり（1.0%）、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に対しては肛門的局所切除を施行、Stage I に対し

ては超低位前方切除を施行、いずれも5年以上経過したが、いずれも再発を認めず完治したと推測される。一方、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

現在、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決して満足いくものではない。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。手術器械や手術手技の進歩により肛門近傍に発生した分化型腺癌に対する外科治療成績は向上しているため、今後は化学放射線療法を主軸とした集学的治療が期待される。

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。今後、化学放射線療法を主軸とした集学的治療の開発が期待される。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

横山 康行, 江原 一尚, 八岡 利昌, ほか: 一期的完全腹腔鏡下手術を行った胃・直腸重複癌の1例. 日本外科系連合学会誌 38 巻 5 号 Page1005-1010(2013.10)

塙 秀暁, 八岡 利昌, 横山 康行, ほか: 根治手術後 17 年目に孤立大腸転移をきたした卵巣癌の 1 例. 日本大腸肛門病学会雑誌 66 巻 7 号 Page529-533(2013.07)

小倉 俊郎, 坂本 裕彦, 八岡 利昌, ほか: 移動盲腸による腸軸捻転症の 1 例. 埼玉県医学会雑誌 47 巻 2 号 Page348-352(2013.02)

野津 聡, 西村 洋治, 八岡 利昌: 下記論文の質疑に対する回答 CT コロノグラフィー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 29 巻 2 号 Page65-67(2013.01)

Ishikawa H, Fukuda T, Oka D, Arima M, Nakamura S, Ogura T, Kikuchi I, Noda K, Yokoyama Y, Hanawa H, Ehara K, Yamada T, Yatsuoka T, Nishimura Y, Amikura K, Kawashima Y, Sakamoto H, Kurosumi M, Tanaka Y. [A case of superficial carcinoma in a diverticulum of the thoracic esophagus]. Gan To Kagaku Ryoho. 2013 Nov;40(12):2100-2. Japanese.

Yatsuoka T, Nishimura Y, Sakamoto H, Tanaka Y, Kurosumi M. [Lymph node metastasis of colorectal cancer with submucosal invasion]. Gan To Kagaku Ryoho. 2013 Nov;40(12):2041-3. Japanese.

Nakamura S, Ehara K, Ishikawa H, Ogura T, Kikuchi I, Noda K, Yokoyama Y, Hanawa H, Oka D, Yamada T, Fukuda T, Yatsuoka T, Amikura K, Nishimura Y, Kawashima Y, Sakamoto H, Tanaka Y. [A case of laparoscopic partial hepatectomy and splenectomy for hepatocellular carcinoma and pancytopenia]. Gan To Kagaku Ryoho. 2013 Nov;40(12):1786-8. Japanese.

Amikura K, Sakamoto H, Ogura T, Yatsuoka T, Nishimura Y, Kawashima Y, Fukuda T, Ehara K, Oka D, Tanaka Y, Yamaguchi K. [Surgical management for more than 10 liver metastases from colorectal cancer]. Gan To Kagaku Ryoho. 2013 Nov;40(12):1656-8. Japanese.

Terui H, Tachikawa T, Kakuta M, Nishimura Y,

Yatsuoka T, Yamaguchi K, Yura K, Akagi K. Molecular and clinical characteristics of MSH6 germline variants detected in colorectal cancer patients. Oncol Rep. 2013 Dec;30(6):2909-16.

Yamagata Y, Kawashima Y, Yatsuoka T, Nishimura Y, Amikura K, Sakamoto H, Tanaka Y, Seto Y. Surgical approach to cervical esophagogastric anastomoses for post-esophagectomy complications. J Gastrointest Surg. 2013 Aug;17(8):1507-11.

Kobayashi H, Kotake K, Funahashi K, Hase K, Hirata K, Iiai T, Kameoka S, Kanemitsu Y, Maeda K, Murata A, Ohue M, Shirouzu K, Takahashi K, Watanabe T, Yano H, Yatsuoka T, Hashiguchi Y, Sugihara K; Study Group for Peritoneal Metastasis from Colorectal Cancer by the Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum. Clinical benefit of surgery for stage IV colorectal cancer with synchronous peritoneal metastasis. J Gastroenterol. 2013 Jun 24. [Epub ahead ofprint]

2. 学会発表

八岡 利昌, 横山 康行, 島田 竜, ほか: 高齢者大腸癌外科治療の現況と問題点. 日本大腸肛門病学会雑誌 66 巻 9 号 Page786(2013.09)

西村 洋治, 横山 康行, 八岡 利昌, ほか: 大腸癌から伸びる静脈腫瘍血栓症例の特徴. 日本大腸肛門病学会雑誌 66 巻 9 号 Page733(2013.09)

野津 聡, 西村 洋治, 八岡 利昌, ほか: 造影 CT コロノグラフィーによる表面型大腸癌カラー表示の試み. 日本大腸検査学会雑誌 30 巻 1 号 Page15(2013.06)

八岡 利昌, 横山 康行, 西村 洋治, ほか: 外科系各科における最新手術器具とその使いこなし大腸癌手術における合併症低減を目指したエネルギーデバイス使用の工夫. 日本外科系連合学会誌 38 巻 3 号 Page542(2013.05)

網倉 克己, 坂本 裕彦, 八岡 利昌, ほか: 再発

後経過からみた大腸癌肝転移切除における化学療法の効果．日本外科学会雑誌 114 巻臨増 2 Page824(2013.03)

山田 達也，川島 吉之，八岡 利昌，ほか：
T3(SS)NOMO 胃癌症例の臨床病理学的検討．日本外科学会雑誌 114 巻臨増 2 Page591(2013.03)

八岡 利昌，西村 洋治，石川 英樹，ほか：進行結腸癌に対するリンパ節郭清の定型化と再発予防を講じた腹腔鏡下結腸切除術の工夫．日本外科学会雑誌 114 巻臨増 2 Page511(2013.03)

江原 一尚，野田 和雅，八岡 利昌，ほか：内視鏡手術から見た外科解剖 腹腔鏡下胃切除から見えてきた幽門下動脈の分岐と 6 番リンパ節廓清．日本外科学会雑誌 114 巻臨増 2 Page132(2013.03)

横山 康行，西村 洋治，八岡 利昌，ほか：腹膜播種合併初発大腸癌の臨床病理学的特徴と予後の検討．日本大腸肛門病学会雑誌 66 巻 2 号 Page141(2013.02)

西村 洋治，八岡 利昌，横山 康行，ほか：腹膜播種再発大腸癌の手術成績．日本大腸肛門病学会雑誌 66 巻 2 号 Page127(2013.02)

川島 吉之，山田 達也，八岡 利昌，ほか：噴門部早期胃癌手術としての神経温存噴門側 1/3 胃切除．日本胃癌学会総会記事 85 回 Page296(2013.02)

八岡 利昌，中村 聡，西村 洋治，ほか：癌専門施設における人工肛門手術症例の検討．日本ストーマ・排泄リハビリテーション学会誌 29 巻 1 号 Page106(2013.02)

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 JFOOT コセト終了後に登録し、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(60 mg/m²)、MMC(10 mg/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、59.4 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、西澤祐吏、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、さらなる低侵襲を旨とした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

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/II 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 complete response を維持しており、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

該当なし

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。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 Gy/33fr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確立

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 週後および 16 週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及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及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、倫理面の問題は無いと考える。

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、CAVER 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ク - . *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 : Stage 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 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：cT1-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：cT1T2 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：cT1 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の安全性と有効性、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%以下を目指した取り組み - エアリークテストに着目 -、第75回日本臨床外科(医)学会総会、名古屋市,2013.11
 - 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、晩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、また晩期発症も多く、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、fStage IIb 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 か月以上に発症の晩期合併症群。（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%、晩期合併症群：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、晩期合併症群は 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、晩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、また晩期発症も多く、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及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

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.

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.

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.

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

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

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

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 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, 小島誉也, 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、理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 を用いた術前放射線療法は、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の 4-8 週の後手術を施行した。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とに分け、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。

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

研究者分担者 伊藤 芳紀 国立がん研究センター中央病院放射線治療科 医長

研究要旨

稀少疾患である臨床病期 II/III 期肛門管扁平上皮癌に対する根治的放射線療法の内容の精度評価・品質管理を行い、臨床試験の質の保証を図っている。本試験は我が国初の肛門管扁平上皮癌に対する根治的放射線療法の臨床試験であるため、放射線治療品質保証に関する資料が提出された 36 例の放射線治療内容の評価では、遵守 83.3%と品質保証活動によって治療の質を保つことができている。さらなるプロトコル遵守率の増加のために、施設への逸脱内容のフィードバックと全参加施設への定期的な放射線治療規定の確認の連絡が重要である。

A．研究目的

本研究の目的は、稀少疾患である臨床病期 II/III 期肛門管扁平上皮癌に対する根治的放射線療法の内容の精度評価・品質管理を行い、臨床試験の質を保証することである。放射線治療内容の均一化を目指し、経時的にプロトコル遵守率を上げ、臨床試験の質を高め、保証することを目指す。

B．研究方法

研究方法は、「臨床病期 II/III 期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放射線療法の臨床第 I/II 相試験：JCOG0903」において、放射線治療の品質保証活動を行うことである。本試験は我が国初の肛門管扁平上皮癌に対する根治的放射線療法の臨床試験であるため、プロトコル作成段階において、参加施設予定の放射線治療担当医と臨床試験の内容及び放射線治療規定に関して意思統一を図り、プロトコル本文に明確な放射線治療規定を記載している。試験開始後、登録例において、放射線治療内容の評価に必要な各種診断画像、治療計画情報、位置照準画像、放射線治療照射記録等の資料を登録施設から提出してもらい、放射線治療規定の遵守の程度につき、登録例毎に判定を行う。問題点があれば、登録施設にフィードバックする。

（倫理面への配慮）

本臨床試験は、「臨床研究に関する倫理指針」お

よびヘルシンキ宣言などの国際的倫理原則に従って遂行している。説明同意文書を作成し、JCOG プロトコル審査委員会と国立がん研究センター倫理委員会において審査承認された文書で登録前に患者本人に対して十分な説明を行い、文書で同意を得て症例登録を行う。データの取り扱い上、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（プライバシー）保護を厳守する。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ており、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、倫理性の確保に努めている。

C．研究結果

今年度は本試験に登録された第II相試験のうち、放射線治療品質保証に関する資料が提出された18例について放射線治療内容の確認、評価をした。全例3次元放射線治療計画を施行し、放射線治療規定通り1回線量1.8 Gy、総線量59.4 Gyで治療されていた。標的体積設定において、全例原発巣と転移リンパ節の囲みは適切であった。総合判定は、遵守15例（83.3%）、逸脱3例（16.7%）であった。逸脱の内容は、2例が所属リンパ節領域の予防照射の囲み、1例が予防照射線量に関するものであった。前者の1例は直腸間膜（傍直腸リンパ節領域）の囲みが一部不足しており、もう1例は頭側のリンパ節領域として総腸骨リン

パ節領域までを含めており、規定よりも広めの領域に予防照射範囲を設定していた。また、後者の1例の逸脱は鼠径リンパ節領域への予防照射線量が規定の36.0 Gyよりも多く照射されていた。第I相試験と合わせた36例の総合判定として、遵守30例（83.3%）、逸脱6例（16.7%）であり、違反例は認めていない。逸脱例に関しては、逸脱内容について登録施設へフィードバックをした。また、重要な周知事項についてはメーリングリストを通じて全参加施設の放射線治療責任者に連絡し、情報共有をした。JCOG大腸がんグループの班会議にても、本試験の放射線治療品質保証活動の進捗状況を報告した。

D．考察

多施設共同で実施する放射線治療を用いるがん臨床試験において、放射線治療内容の格差は臨床試験の結果に影響を及ぼすため、試験内容の質を保证することを目的とした放射線治療の品質保証活動は重要である。本試験でもプロトコル作成段階から品質保証活動を施行している。平成 25 年度の放射線治療内容について、評価した 18 例の遵守率は平成 24 年度に続き、80%以上を維持しており、品質保証活動が機能しているものと考えられた。逸脱の 3 例については、臨床的に問題とならない内容であったが、臨床試験の結果をより正確に評価するためにもさらなる放射線治療内容の質の保持を図る努力が必要である。そのために逸脱した登録施設に逸脱内容のフィードバックを施行し、登録施設の次の登録例には放射線治療規定が遵守できるようにしている。今後も経時的にプロトコル遵守率が上がるように、放射線治療の品質保証活動を継続していく予定である。

E．結論

本試験は稀少疾患である肛門管扁平上皮癌に対して多施設共同で実施している臨床試験であるため、放射線治療の品質保証活動が重要である。現在までに登録例の放射線治療内容の質は保たれている。

F．健康危険情報

なし

G．研究発表

1. 論文発表

伊藤芳紀、稲葉浩二、村上直也、師田まどか、角美奈子、吉尾浩太郎、高橋加奈、関井修平、

北口真由香、原田堅、小林和馬、伊丹純．コンツォリングを学ぼう 肛門管癌．臨床放射線 58:1848-1855, 2013.

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 唐澤 克之 がん・感染症センター都立駒込病院放射線科 部長

研究要旨

JCOG0903 非適格の肛門扁平上皮癌に対して、その放射線治療の照射技法を IMRT に変えて行い、その Feasibility をチェックした。その結果 IMRT は安全に施行可能で、有害事象を軽減している可能性が考えられた。また海外でも肛門扁平上皮癌に対して IMRT を用いた化学放射線療法を用いて良好な治療成績をあげている。将来的に本邦でも検討されるべき照射技法と考えられた。

A．研究目的

JCOG0903 の症例登録を支援するとともに、放射線治療の技術的検討を行い、欧米ですでにルーチン化して用いられている、肛門扁平上皮癌に対する IMRT の研究を行い、本研究を側面から支える。

B．研究方法

JCOG0903 の適応例に対しては、JCOG0903 へのエントリーを優先させて登録し、照射技法は通常の 3 次元原体照射法(3DCRT)を用いるが、適応を満たさない症例に関しては、照射技法に IMRT を用いて、その Feasibility を評価した。その際 Dose-volume histogram(DVH)を用いて、通常の 3DCRT との比較を行った。

また、国内外での本疾患の IMRT での治療状況に関する調査のため、ASCO-GI シンポジウムを始めとした各種学会に出席して、演者と情報交換を行い、情報の収集に当たった。

(倫理面への配慮)

IMRT は、一定の施設基準を満たせば、限局性の固形腫瘍に対しては適応が認められているため、当院にはその基準を満たしているため、日常臨床として用いている。IMRT については、治療計画とその検証が重要であるが、検証作業に関しては専任の医学物理士の確認と装置が毎回治療前に確認用の CT を必ず撮像しているため、治療の誤差は最小限に抑えられる。また必ず治療前に IC を文書にて取得している。

C．研究結果

この 1 年間に JCOG0903 の非適格な肛門扁平上皮癌は 4 例あり、いずれも IMRT を用いた(化学)放射

線治療(1 例は放射線治療単独)にて治療を施行した。いずれの症例も有害事象は軽微で、治療の休止無く治療を終了した。DVH 上では明らかに 3DCRT に比較し、正常臓器の高線量域の体積を減らしており、有害事象の軽減の理由であることが示唆された。

ASCO-GI シンポジウムでは、肛門扁平上皮癌の発表は主にポスターに限られたが、IMRT を用いることにより、治療の完遂率は向上し、生存率は再現性をもって 80%を超えて来ていることが確認できた。その他ヨーロッパの施設からも同様の報告を聞いた。

D．考察

以前より、我が国の放射線治療が欧米に比較して遅れを取っているということが問題となってきているが、高精度放射線治療に関する研究会などが、頻りに開催されるようになり、徐々にではあるが、肛門扁平上皮癌に対しても IMRT が行われるようになってきている。現在のところ局所制御率に関しては、長期の成績が出されていないが、これからそれらデータも出されて来ると考えられる。有害事象は明らかに低減できていることが、海外でも証明されているので、現在施行されている JCOG0903 の次の臨床試験では、IMRT が放射線治療のオプションとしてでも使われるように、放射線治療の技術の進歩、普及に関与していく予定である。

E．結論

肛門扁平上皮癌に対し、IMRT は安全に施行可能で、有害事象を軽減している可能性が考えられた。局所制御に関しては今後のさらなる検討が必要であ

る。

F．健康危険情報

なし

G．研究発表

1．論文発表

唐澤克之．肛門管癌に対する放射線治療ガイドライン 大腸癌 Frontier5(2)，137-142，2012

唐澤克之．肛門癌 放射線治療計画ガイドライン 2012 157-160，金原出版社，2012

唐澤克之．特集：大腸癌の最新療法 放射線療法．日本臨床 第72巻・第一号 127-133、2014

2．学会発表

唐澤克之 肛門管癌に対する化学放射線療法
第48回日本医学放射線学会秋季臨床大会教育講演、平成24年9月28日長崎

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

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の 編集者名	書 籍 名	出版社名	出版地	出版年	ページ
該当なし							

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
<u>Komori K</u> , 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.	Diseases of the Colon & Rectum	56	726-732	2013
<u>Komori K</u> , 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.	International Surgery	98	200-204	2013
<u>Inomata M</u> , 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	Jpn J Clin Oncol	43 (3)	321-3	2013
伊藤芳紀、稲葉浩二、村上直也、師田まどか、角美奈子、吉尾浩太郎、高橋加奈、関井修平、北口真由香、原田 堅、小林和馬、伊丹 純.	コンツールリングを学ぼう 肛門管癌	臨床放射線	58	1848-1855	2013
唐澤克之	特集：大腸癌の最新療法 放射線療法	日本臨床	第72巻・第1号	127-133	2014