

14—6 放射線治療システムの精度管理と臨床評価に関する研究

主任研究者 大阪大学大学院医学系研究科 手島 昭 樹

10-17 の成果を継承、新たな PCS 評価を通じ放射線治療の臨床的精度管理を確立する。施設と症例の二段階クラスタサンプリングで対象を抽出、研究調査票に基づき 2002 年～2004 年に全国 76 施設の訪問調査施行。1999 年～2001 年に放射線治療を受けた乳癌 833 例、子宮頸癌 631 例、食道癌 621 例、肺癌 783 例、前立腺癌 528 例、計 3,396 例のデータと治療計画画像、計 13,389 枚を集積。個々の調査項目の National Average, 固有施設スコアと偏差値を算出、全体データは学会発表を通じ還元。施設・年齢層別解析、年次比較研究および構造との関連分析・還元を施行。画像データベース分析により、従来の文字・数値情報では捕捉不能の診療パターン施設のバリエーションを明確にした。追跡調査を施行、outcome 分析を開始。多施設共同研究 RCT の陽性結果の National practice への浸透や診療ガイドライン遵守状況を施設構造と関連付けてモニタ、年次・日米比較を施行。わが国を代表する各分野専門家を招聘、広い視野から分析。施設構造基準を完成し国内外に配布。

研究者名	所属施設および職名	分担研究課題
手島 昭樹	大阪大学大学院医学系研究科 教授	医療実態調査研究による精度管理と臨床評価法の確立
光森 通英	京都大学大学院医学研究科 講師	放射線治療システムの臨床評価
宇野 隆	千葉大学大学院医学研究院 助教授	放射線治療システムの構造調査
中村 和正	九州大学大学院医学研究院 助手	医療実態調査研究による放射線治療システムの国際比較
権丈 雅浩	広島大学大学院医歯薬研究科 助手	放射線治療システムの精度管理
角 美奈子	国立がんセンター中央病院 医長	医療実態調査研究における統計システムの開発

総括研究報告

1. 研究目的

放射線治療システムの精度管理を医療実態調査研究 Patterns of Care Study (PCS) を行い、臨床治療症例の評価により具現化する。わが国の特徴を経年的に明らかにし、質の向上を狙い、教育的にも実践と実績を残す。放射線療法に限らず、国全体のがん診療体系 National Practice の中で外科、化学療法の意味、問題点、地域施設差を回顧的にモニタする。前向き多施設共同試験 RCT の陽性結果の国全体への浸透を明らかにする。

2. 研究方法

二段階クラスタサンプリング法による施設層別 (A1 施設 [大学病院/がんセンター年間症例数 430 例以上]、A2 施設 [同未満]、B1 施設 [その他 130 例以上]、B2 施設 [同未満]) の訪問調査を 2002～2004 年までに全国 76 施設に延べ 4,242 時間行った。1999-2001 年に放射線治療を受けた乳癌 833 例、子宮頸癌 631 例、食道癌 621 例、肺癌 783 例、前立腺癌 528 例、計 3,396 例のデータと治療計画画像、計 13,389 枚 (7.03GB) を集積した (PCS99-01)。池田班 (8-29)、阿部班 (8-27) での PCS92-94、井上班 (10-17) での PCS95-97 に加えて PCS99-01 の追跡調査・分析を行った。

3. 研究成果

3-1 全体計画の実行成果

1) 平成16・17年度研究経過

- (1) National Average (NA)、固有施設スコアと偏差値を算出し PCS92-94, 95-97, 99-01 の訪問調査施設に還元。
- (2) PCS92-94, 95-97, 99-01 追跡調査後 Outcome 解析開始。
- (3) RCT 陽性結果の National practice への浸透と診療ガイドライン遵守状況を構造と関連させモニタ、年次比較施行。厚生科研・研究成果等普及啓発事業、がん医療均てん研修会を開催。わが国を代表する各分野専門家、開発企業、報道・出版関係者を招聘、広い視野から分析。癌の臨床特集(日本語論文1)にまとめ、関係機関や調査施設に配布。
- (4) 次世代 PCS03-05 の新調査項目を策定・準備。
- (5) 照射技術監視システムを集積画像を対照データライブラリとして開発。
- (6) 第3回日米セミナーの準備開始。
- (7) PCS データに基づいた放射線治療施設構造基準(日本版ブルーブック)(日本版・英語版)を完成、国内外に配布。

3-2 乳癌PCS

(1) 乳房温存療法：PCS95-97 で四半切除が 57%、PCS99-01 では円状部分切除が 67.7%に増加、断端陽性あるいは 2mm 以下の近接症例は 12%→17%と増加、同奨励での Boost 施行率は 54%→84%と有意に増加。固定具使用、wedge filter 併用等は改善している。全身補助療法もガイドラインの影響が見られる結果となった。照射野について訪問調査で写真撮影された乳房温存術後照射例のうち評価可能であった 531 例を対象に検討した。総合すると 226 例で照射野に改善の余地があり、現在の水準に照らして適正と思われる照射野は 57.4%にすぎなかった。改善の余地のある症例割合を施設層毎に見ると小規模施設ほど割合が高かった (A1: 28%, A2: 43%, B1: 54%, B2: 50%)。

(2) PMRT：81 例(9.7%)にすぎず、欧米でのクリニカルエビデンスの確立と高実施率にもかかわらず、我が国でほとんど実臨床に用いられていない実態が明らかになった。72%が「腋窩リンパ節転移 4 個以上陽性あるいは pT stage が 3-4 期」のハイリスク症例で、温存療法と比べてやや毒性の高い PMRT が、適正に対象を絞って行われていることが示唆された。照射野設定では胸壁照射が行われたものの割合は 31%→63%と有意な増加を示しており、欧米のエビデンスの影響を示すものと思われたが、線量計算の施行率が 42%にとどまるなど、技術面では改善の余地が残る。**まとめ**：①乳房温存療法における切除範囲の縮小傾向が明らかであった。②照射技術は全体として明らかな向上がみられるが、不適切と思われるものも存在し、構造の制限により理想的な治療ができていない可能性が示唆された。③照射野で、問題のないものは 57.4%に過ぎず、数値データの解析のみでは補足できない問題点が明らかになった。小規模施設において改善の余地のある照射野の割合が高かった。④PMRT 施行率が欧米に比べて明らかに低く、温存乳

腺術後照射に比べて毒性がやや高い PMRT を安全に施行するために、照射野の標準化や線量分布の確実な計算など、技術面での課題が明らかになった。

3-3 子宮頸癌 PCS

(1) エビデンス及びガイドラインの浸透状況(非手術例)：画像(CT, MRI)による腫瘍径と骨盤内リンパ節評価の有用性を示す遡及的研究結果が 90 年代半ば以降報告。PCS99-01 では画像による腫瘍径評価は 80%、リンパ節評価は 89%。腫瘍径評価に最も適切と考えられている MRI 使用は 62%、CT を用いたものが 22%。内診所見での評価も 8%で施行。骨盤内リンパ節評価は 86%が CT で施行。米国 PCS96-99 で 12%に行われていた観血的検査施行例なし。①腔内照射 非併用で有意に生存率不良であることを米国 PCS が報告(1991 年)。腔内照射施行率は 77%から 82%に微増。施設層別には、A 施設では著変ないが、B 施設では 70%から 81%へ増加した。(2) 傍大動脈領域予防照射：1995 年に RTOG79-20 の陽性結果が示されたが、予防照射施行率は 1~3%と非常に低かった (PCS95-97→PCS99-01)。

(3) 腔内照射における ABS guideline (2000 年) の適用：PCS99-01 ではガイドラインでは ICRU38 基準点による危険臓器の線量評価を推奨しているが、評価率は低かった(直腸 28%、膀胱 21%)。十分な鎮痛/鎮静が推奨されているが、全く行われていないのが 41%、NSAID 等による鎮痛が 31%、静脈注射による鎮静/鎮痛は 2%のみであった。

(4) 化学放射線療法：1999 年に同時化学放射線療法(concurrent chemo-radiotherapy: CCRT)の有用性を示す複数の RCT 結果が報告され、clinical alert が同年 NCI から告知。化学療法全体の併用割合は、24%から 32%に増加。Neoadjuvant chemotherapy は 14%から 17%と微増、CCRT は 5%から 17%に著増した。

(5) PCS format 改訂作業：次期 PCS03-05 に向けて format の改訂作業を行った。過去の PCS での記載率及び解析への利用度を勘案し項目リストラを行った。入力・解析作業向上を目的に、format デザインの修正作業を行った。

まとめ：子宮頸癌診療における画像診断の有用性や CCRT の有効性を示すエビデンスが浸透し始めていた。一方、腔内照射について ABS が提示したガイドラインの適用度は低かった。次期 PCS03-05 の format の改訂作業を行った。

3-4 食道癌PCS

(1) 非手術例：年齢中央値 71 歳、男性 86%。KPS 90 以上は全体で 30%。ほぼ全例が扁平上皮癌、胸部中部食道に主病変がある症例が過半数を占め、腹部食道例は 2%。取り扱い規約 9 版による臨床病期は A 施設で stage IVa の割合が高い。410 例に外部照射が行われ、CT 治療計画症例は A 施設 3/4 以上、B2 施設半数以下。A 施設で 3/4 の症例に MLC 使用、B 施設では固定ブロック使用が多い。≥6MV 外照射使用は A1-B1 施設で 90%超、B2 施設 60%、⁶⁰Co 装置 15%。同日全門照射割合は A2 施設で 90%超、その他 80%未満。

照射野縮小率A1、B1施設で高く、B2最低。予定治療完遂82%。外部照射総線量中央値は各施設層で60 Gy～62 Gyでほぼ同等、B2施設に50Gy以下の割合高い。CCRT症例総線量中央値60Gy、非施行例と同等。脊髄線量>50 Gy 8%。腔内照射施行例38例(9%)、HDR28例、LDR10例、A施設に多い。PCS92-94→95-97で施行率低下。深達度毎の腔内照射施行率T1: 20%、T2: 13%、T3: 6%、T4: 5%で表在癌に多い。化学療法: 240例(58%)に施行、各施設層で施行割合上昇。表在癌(T1a,T1b)の化学療法施行率28%、浸潤癌(T2—T4)70%、213例(化療例の89%)でCCRT施行、A1施設: 68例(同89%)、A2施設: 46例(同92%)、B1施設: 68例(同87%)、B2施設: 31例(同84%)。使用薬剤は5FU: 210例(99%)、シスプラチン: 177例(83%)、ネダプラチン: 15例(7%)。

(2) 手術例: 年齢中央値62歳、男性89%、胸部中部食道に主病変例53%、腹部食道症例7%、扁平上皮癌99%、stage III、IVaが過半数を占めた。術前照射47%、術後55%、A1施設52%、49%で術前照射例がやや多い。リンパ節領域治療施行は全体で鎖骨上部50%、縦隔87%、上腹部22%、各領域でA1施設の施行割合がより高い。体軸方向照射野サイズはA1施設最大、33%が>25cmの照射野設定。総線量中央値は各施設層45～50 Gy。

まとめ: 術前照射例が増え、化療併用例が増加するも米国と比べると低い。術前照射例は切除不能例が可能となることを期待した症例が多かった。術後照射例の3割は放治が不要と考えられた。日米で患者背景と治療法選択が異なる。

3-5 肺癌PCS

(1) 非小細胞肺癌非手術例: 70歳以上は41%→46%へ増加。A1施設38%、B2施設54%、合併症記載例は50%→56%、KPS60～70はA1施設14%、B2施設35%。扁平上皮癌46%、腺癌27%、小細胞肺癌18%。USPCS98-99とNSCLCの比率の差異がある。PET実施1.6%。臨床試験0.3%→6%と増加。年齢上昇とともに放治単独比率が上昇、化学療法併用率が低下。計画治療遂行率は70歳以上86%、未満82%と有意差なし。化学療法は54%で施行、CCRT40%→52%と増加。USPCS98-99の74%より低率である。6MV以上使用74%→87%と増加。三次元治療計画66%で施行、1回線量2Gyが最多、総線量中央値60Gy。照射野サイズは高齢者で若年者より小さく、対側縦隔を含む頻度は70歳未満71%、以上43%。

(2) 非小細胞肺癌の術後照射PORT: 99例(16%)、男女比4:1、年齢中央値65(39-82)、PS>70%が93%。上葉63%、中葉7%、下葉28%。肺全摘術12%、肺葉切除術79%、区域切除術9%。治癒切除後の照射61%。扁平上皮癌47%、腺癌43%、大細胞癌7%。術後病期I期7%、II期17%、III期64%。照射野決定はX線シミュレーター単独38%、CT-Simulator28%。照射方法は90%以上で前後対向二門照射、照射野径中央値、横9 x 頭尾11 cm。主に同側肺門(80%)、同側縦隔(86%)、対側縦隔(68%)を含め、総線量45-50 Gyが最多、中央値50Gy、照射野縮小48%、一日全門照射83%、>6 MV X線64%、⁶⁰Co/<6

MV X線34%。化学療法31%施行、CCRT2/3、最多併用薬剤CBDCA。術後照射否定のPORTメタアナリシスが報告(1998年)されたが、日常臨床へのエビデンス浸透は疑問視された。3次元原体照射(3DCRT)が一般的となる。不適切なエネルギー照射が30%以上に認められ、構造と過程に問題があった。

(3) 限局型小細胞肺癌の胸部照射: 141例(18%)で、年齢中央値69歳、男女比5:1、KPS>70%が73%。入院治療95%、胸部CT96%、気管支鏡93%、頭部CT/MRI86%、骨シンチ79%、腹部CT77%に施行。N2、N3が47%、34%で大部分を占めた。照射野径中央値12 x 14 cm、主に同側肺門(95%)、同側縦隔(96%)、対側縦隔(84%)を含め、総線量中央値50Gy。CT-Simulator使用40%、⁶⁰Co/<6 MV X線使用12%。照射野縮小61%、一日2回照射43%、予防的脳照射PCI9%。化学療法92%施行、白金製剤98%、CCRT73%。一日2回照射19%→43%、CCRT37%→73%に増加。PCI1.9%→9%に増加。USPCS98-99は22%。CCRTと1日2回照射割合が著明に増加。両調査期間の間に示されたエビデンスの高い臨床試験結果が日常臨床に浸透するも、PCIは殆ど行われず。

3-6 前立腺癌PCS

(1) 根治的外照射例: T1-T2や高分化腺癌の増加が認められた。内分泌療法は高頻度併用、米国よりも高かった(PCS96-98: 87%、PCS99-01: 89%、米国1999PCS: 50%)。併用率は欧米より高いが、いまだ進行期が多く、照射線量も少ないことを考慮すると、不適切ではない。3DCRTは、PCS96-98で49%、PCS99-01で50%と差はなかった。日本ではまだ高精度放射線治療の浸透は不十分。照射線量は、中央値65 Gy→68.4 Gyに増加。欧米の総投与線量が多い程、PSA再発率が低いというエビデンスが浸透していた。

(2) 術後照射例: PCS96-98と比較して、高分化腺癌の割合が19%から29%に増加、術前T3-4の割合が69%から30%に減少。照射線量中央値は、60 Gyで変化なし。adjuvant RT69%、salvage RT31%であった。特に、salvage RTは、64Gy以上の線量が必要と言われ、投与線量は不十分と言える。しかし、高リスク群は術後adjuvant RTがいいのか、salvage RTがいいのかは大規模比較試験の結果を待つ必要がある。照射野の検討では、initial fieldが腫瘍床で照射野が参照できた44例中、AP方向の照射野サイズは24.8 cm²(5.4 x 4.6 cm²)～220 cm²(22 x 10 cm²)とばらつきが大きかった。照射野、線量の標準化とモニタリングが必要である。

(3) 内分泌療法抵抗・再燃例: 154例(PCS96-98: 58例、PCS99-01: 96例)を検討した。年齢中央値73歳、大多数の症例はT3-4で、20-30%でリンパ節転移が認められた。照射線量中央値は60 Gy、PCS96-98とPCS99-01で大きな差はなかった。全例の5年全生存率39%、臨床的無再発生存率は37%と不良。本疾患群に対する報告例は少なく、我が国よりエビデンスを確立する必要がある。

(4) 組織内照射施行例: PCS96-98では16例で、PCS99-01では38例が集積。1例のみLDR組織内照射が行われていたが、残りはすべてHDRで治療されていた。PCS99-01での

HDR投与線量は、15.0-37.5 Gy/3-5 fr/2-4日であった。^{125I}によるLDR組織内照射が我が国でも開始され、今後小線源療法施行例は急増するので、引き続き調査が必要。

4 倫理面への配慮

「疫学研究に関する倫理指針」の対象となるが、免除規定適用が想定される。1) 調査対象症例のプライバシー確保：データ管理のsecurityをデータセンター、調査者等すべてのレベルで強固にした。PCS個人情報保護規約を策定し、研究班として遵守。訪問調査は守秘性確約の上で施設長に依頼し承諾施設に対して行った。2) 研究結果の被験者への告知：全国規模の回顧的研究であるので、上記の免除規定が適用されれば、該当しない。全体の研究成果については、学会論文発表、Webを通じて定期的に行った。3) 被験者に不利益が生じた場合の措置：回顧的研究であるので、個人情報の守秘性のみが問題となる。PCS個人情報保護規約を厳守し対応する。最終的責任は主任研究者が負う。

研究成果の刊行発表

外国語論文

1. Mitsumori M., Teshima T., et al. The Patterns of Care Study for breast-conserving therapy in Japan: Analysis of process survey from 1995 to 1997. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 62: 1048-1054, 2005.
2. Toita T., Nakamura K., Uno T., Teshima T., et al. Radiotherapy for uterine cervical cancer: Results of the 1995-1997 Patterns of Care Process Survey in Japan. *Jpn. J. Clin. Oncol.* 35(3): 139-148, 2005.
3. Kenjo M., Uno T., Teshima T., et al. Radiation therapy for esophageal cancer: Results of the Patterns of Care Study in Japan 1995-1997. *Esophagus* 2: 77-83, 2005.
4. Ogawa K., Nakamura K., Teshima T., et al. Radical external beam radiotherapy for clinically localized prostate cancer in Japan: Changing trends in the Patterns of Care Process Survey between 1996-1998 and 1999-2001. *Anticancer Research* 25: 3507-3512, 2005.
5. Teshima T., et al. Patterns of Care Study in Japan. *Jpn. J. Clin. Oncol.* 35: 497-506, 2005
6. Kenjo M., Uno T., Teshima T., et al. Primary tumor status affects on the treatment process and the outcome of esophageal cancer patients treated by radiation therapy: Results of the Patterns of Care Study. Annual Meeting of American Society for the Therapeutic Radiology and Oncology (ASTRO) 47, Denver, USA, October 2005
7. Yamauchi C., Mitsumori M., Teshima T., et al. Patterns of Care Study of breast conserving therapy: comparison of the treatment process in Japan and US. *Radiological Society of North America (RSNA) 91*, Chicago, November-December, 2005

8. Toita T., Uno T., Teshima T., et al. Patterns of pretreatment work-up and staging for patients with cervical cancer (1999-2001): Patterns of Care Study in Japan. *Radiological Society of North America (RSNA) 91*, Chicago, November-December, 2005
9. Uno T., Sumi M., Teshima T., et al. Changes in the patterns of care for small-cell lung cancer (SCLC): Results of the 99-01 Patterns of Care Study (PCS) nationwide survey in Japan. ASCO, 41st Annual Meeting, May 2005, Orland FL.
10. Ogawa K., Nakamura K., Teshima T., et al. Radical external beam radiotherapy for prostate cancer in Japan: Results of the 1999-2001 patterns of care process survey. *Jpn. J. Clin. Oncol.* 36(1): 40-45, 2006.
11. Japanese PCS Working Group. Radiation Oncology in Multidisciplinary Cancer Therapy -Basic requirements for quality assurance of radiotherapy based on Patterns of Care Study. 2005.

日本語論文

1. 手島昭樹、光森通英、宇野隆、中村和正、権丈雅浩、角美奈子、他. 特集 PCSによるわが国の放射線治療の現状とEBM. *癌の臨床* 51(13): 983-1086, 2005.
2. 日本PCS作業部会(厚生労働省がん研究助成金計画研究班 14-6). がんの集学治療における放射線腫瘍学—医療実態調査研究に基づく放射線治療の品質確保に必要とされる基準構造— 2005.

14-6 放射線治療システムの精度管理と臨床評価に関する研究