

高い喫煙率を背景とした慢性閉塞性肺疾患を有する症例の肺癌治療対策の必要性が示唆されている。

Staging に関する検査では PET の導入が進んでおり、J0305 では 8% で施行されていた。

遠隔転移検索は Stage によると考えられるが、放射線治療施行症例では必要な症例が多数を占めると考えられ効率的な検査の実施が望まれる。

放射線治療が実施される非小細胞肺癌は、対象症例の臨床病期は Stage III が大半を占めている。しかし特筆すべきは最近の Stage I の増加であり、J9597 の 12% に対し J0305 では 19% と増加していた。J0305 では定位放射線治療と粒子線治療症例が 14 例および 10 例あり、Stage I 症例の増加との関連が考えられる。

病理組織型においても変化がうかがわれ、腺癌の比率は J9597 で 32% であったが J0305 で 44% と増加しており、Stage とともに治療対象の疾患構造の変化が示唆される結果となっている。2002 年肺がん登録⁸⁾では非小細胞肺癌症例の 63% が腺癌であり 26% が扁平上皮癌であったことを考えると、放射線治療症例は扁平上皮癌の比率が高い。

3 ● 非小細胞肺癌放射線治療症例の診療過程

非小細胞肺癌ではすべての病期において根治的または緩和的な放射線治療の適応が考えられる。Stage I および II においては根治切除困難な症例もしくは手術拒否例において根治的放射線治療が考慮され、Stage III では Bulky N2 をはじめとする局所進行肺癌では化学療法を併用する化学放射線治療が標準治療となっている。1995 年より 2005 年の調査期間中の治療選択に関する大きな動きとしては、化学放射線療法の普及が考えられるがその結果を表 2 に示す。

診療過程の経時的変化では高齢者の増加にもかかわらず化学放射線療法症例の比率が J9597 で 38% であったのに対し J9901 で 44% となり、J0305 では 50% とついに半数を占めていた。特

表 2 非小細胞肺癌の治療選択

	J9597	J9901	J0305
治療方法			
放射線治療単独	37%	36%	32%
放射線治療+化学療法	38%	44%	50%
放射線治療+手術	13%	10%	6%
放射線治療+化学療法+手術	12%	10%	12%
Chemoradiation			
全体における比率	50%	54%	62%
ⅢB 期における比率	63%	71%	81%
同時併用の比率	45%	50%	68%
併用薬剤			
プラチナ系	85%	90%	98%
Cisplatin	80%	67%	38%
Carboplatin	27%	37%	60%
Nedaplatin		3%	2%
Paclitaxel	1%	27%	57%
Docetaxel		21%	20%
Vinorelbine		17%	18%
Gemcitabine			1%
Irinotecan	23%	5%	4%
Etoposide	23%	7%	1%

に 71~80 歳における化学放射線療法の比率は J9901 の 38% より J0305 では 49% と増加しており、71 歳以上の高齢者における化学放射線療法を主体とした集学的治療の普及が補足された。化学放射線療法の evidence は 70 歳以下で確立しているが高齢者の治療選択に必要な情報の集積は十分ではなく、早急な化学放射線療法の効果および有害事象に関する evidence の確立が求められる実態が明らかとなった。高齢者の肺癌に関しては、腫瘍の発生登録や大規模臨床試験の結果より必ずしも less aggressive ではないとされる⁹⁾。高齢者肺癌の増加とともに、その標準治療の開発と治療成績向上への取り組みは急務であることが、PCS の結果より示唆されている。

切除不能Ⅲ期非小細胞肺癌に対しては evidence の集積により化学療法を加えることにより生存期間が延長されることが示され、奏効率および生存期間が化学療法と放射線治療の継続併用法に比較し同時併用法の方が良好な結果であることが示された^{10~12)}。現在では化学療法と胸部放射線療法の同時併用法が局所進行非小細胞肺癌に対する標準治療であると考えられており、同時併

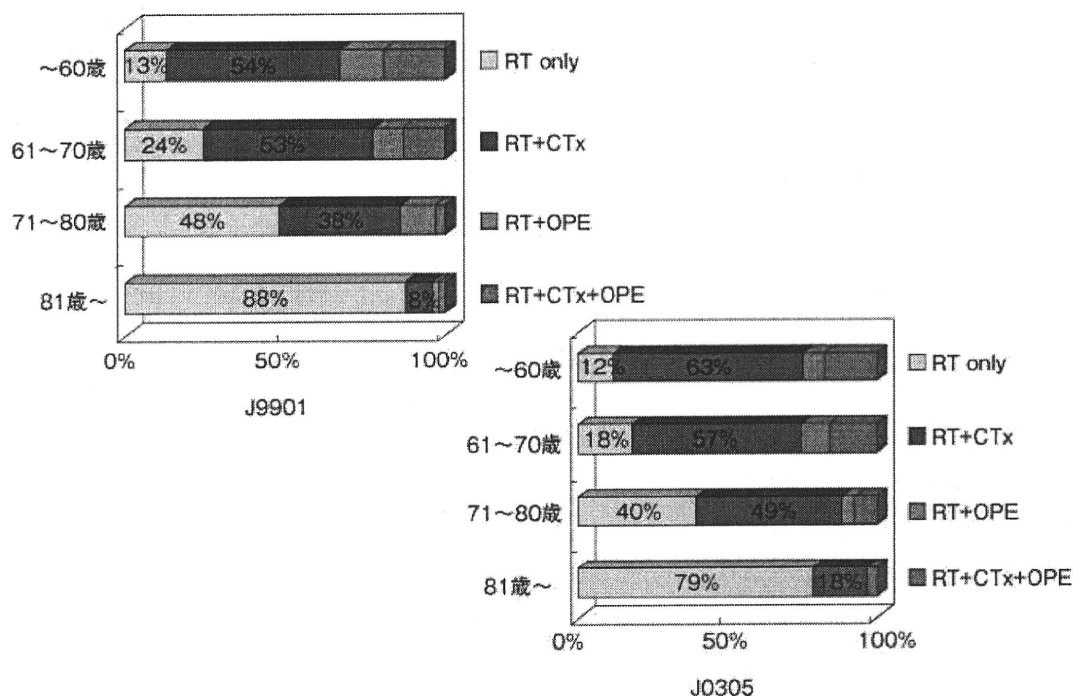


図1 年齢と治療選択

用される化学療法としてはビノレルビン、パクリタキセル、ドセタキセルなどの新規抗癌剤とプラチナ製剤の併用療法が多く臨床応用されている¹³⁾。本調査によっても同時併用化学療法の実施率も J9597 で 45% に対し J9901 で 50% となり、J0305 では 68% とさらに上昇しており、evidence の浸透が把握される結果となっている。化学放射線療法ではプラチナ製剤を含む多剤併用療法が行われており、併用薬剤も J9597 では Irinotecan が使用され J9901 では Paclitaxel および Docetaxel が多く用いられていたが、J0305 では Paclitaxel について Docetaxel と Vinorelbine が併用されるなど変遷が見られた。同時併用療法は食道炎の高率な発生や薬剤および放射線治療の dose intensity の限界も指摘されており、併用する薬剤やタイミングについては現在臨床試験が進行中である。その結果により放射線治療と化学療法の併用パターンは今後も変化していく可能性が考えられる。

手術と放射線治療の併用は減少傾向にあるが、この背景には 1998 年に発表された PORT meta-

analysis¹⁴⁾ により術後照射の対象が断端陽性例など選択される結果となった可能性や、術後化学療法に関する evidence の増加³⁾ があると考えられる。

非小細胞肺癌において手術や化学療法を併用する集学的治療を考える場合は、年齢および合併疾患による臓器機能低下が治療の安全性を考える際に重要な検討課題となる。今後は肺気腫など合併症を有する症例、高齢者などについての同時併用化学療法の安全性についての検討が必要であろう。放射線治療にあたる医師と技師の間のみならず看護師や腫瘍内科医・外科医を含めた情報交換が必要であり、肺癌診療のシステムとチーム医療の確立を推進する必要がある。

4 ● 非小細胞肺癌放射線治療症例の放射線治療方法

従来の二次元治療計画では肺癌において 70 Gy 以上の照射は正常組織の線量を考慮すると不適切とされたが¹⁵⁾、現在では三次元原体照射を応用

表3 非小細胞肺癌の放射線治療

	J9597	J9901	J0305
使用エネルギー			
^{60}Co	6%	3%	0
<6 MV	19%	10%	7%
≥6 MV	75%	87%	93%
治療計画装置			
X線 simulator		34%	9%
X線+CT simulator		36%	25%
CT simulator		30%	66%
放射線治療詳細			
放射線治療の為の入院	82%	88%	75%
予定治療遂行	91%	84%	89%
多分割照射実施	10%	19%	3%
毎回全門照射実施	77%	76%	92%
照射野変更実施	58%	62%	68%
総線量の中央値			
総線量	60 Gy	60 Gy	60 Gy
脊髄線量	40 Gy	40 Gy	40 Gy
化学放射線療法症例			
総線量~50 Gy	25%	23%	18%
50.1~60 Gy	39%	42%	60%
60.1 Gy~	36%	35%	22%
多分割照射実施	14%	26%	4%

した総線量増加が臨床試験により積極的に検討されている。三次元原体照射の実施には三次元治療計画装置による照射体積や線量分布の検討および Multi-leaf Collimator による照射野形状の作成など、治療計画装置の利用のみならず治療装置のハード面での対応も必要である。肺癌の放射線治療ではエネルギーが低く半影の大きなコバルトによる治療は不適切とされ⁵⁾、肺線量増加による有害事象のリスクを高くしないためには6 MV以上のエネルギーでの放射線治療が望ましいとされている。このように、Multi-leaf Collimator の搭載やより適切なエネルギー選択が可能な治療装置の使用など、使用される治療装置も対象となる疾患を考慮し選択されていく必要がある。1995年より2005年の肺癌の放射線治療の変遷を表3に示す。

1) 治療装置および治療計画

非小細胞肺癌の放射線治療において、ガイドラインの推奨事項の浸透が確認可能であった事項と

して治療装置のエネルギーと、CT治療計画の実施率がある(表3)。肺癌の放射線治療では6 MV以上のエネルギーの使用が推奨されている。J9597では75%で使用されていた6 MV以上がJ9901では87%と増加しJ0305では93%に達しており、腫瘍の位置によっては敢えて低いエネルギーを使用する可能性があることも考慮するとガイドラインの推奨が日常診療に十分浸透していることがPCSにより確認されたといえよう。治療計画方法に関してもCT画像に基づく三次元治療計画が推奨されており、J9901ではCTを用いた治療計画が66%で施行されていたがJ0305では91%に達し、CT治療計画の普及がPCSで明らかとなった。治療装置で日々の治療に用いる出力を示す monitor unit 値もJ0305では治療計画装置のデータを不均質補正ありで使用した症例が38%あり、補正なしで使用した48%とあわせると86%の症例で治療計画装置のデータが使用されており、各施設で実施されている検証過程の重要性が高まっていることが認識させられた。放射線治療の技術革新が治療成績の向上と副作用の軽減に貢献すると考えられる肺癌診療においては、三次元治療計画の普及とともにQA・QCの確立が重要であると考えられている。放射線治療の実施状況においては毎回全門照射することが理想であるが、調査結果では実施率はJ9597で77%でありJ9901で76%に留まっていたが、J0305では92%と飛躍的に改善しており治療装置の治療患者数の増加や治療方法の複雑化など治療現場の負担が増加していることも考慮すると、Multi-leaf Collimator の普及など治療装置の進歩とともに日々の治療を担う医療者の努力の賜物として特筆すべき事項と考える。

2) 総線量および照射野

非小細胞肺癌において腫瘍制御に要する線量は、GTVには60 Gy/30回/6週以上の線量が必要と考えられている。Hyperfractionation(多分割照射)は遅発性放射線反応の増加をさけつつ、総線量を増加することにより局所制御の向上をめざす方法として検討されてきた。RTOG 8108/8311の結果より1回1.2 Gyで1日2回照射にお

いて69.6 Gyが推奨線量とされたが¹⁶⁾、多分割照射では急性期の有害事象が増加することが明らかとなりその後の化学放射線療法を中心とする臨床試験では標準分割照射が実施されている。非小細胞肺癌では使用されている総線量の中央値は調査期間を通して変化なく60 Gyであり、標準分割照射症例がほとんどであった。多分割照射はJ9597では10%であったがJ9901では19%と増加しJ0305では3%と急速に減少しており、化学放射線療法の浸透とEvidenceの浸透が治療方法の変遷の上でも把握可能であった。

非小細胞肺癌の治療期間と治療成績の検討では、総治療期間の増加によりtumor control probabilityが低下することが示唆され、RTOGによる臨床試験の解析結果ではunfavorable clinical feature (KPS<90, weight loss>5%, N3 stageなど)がない症例において、局所制御と生存率の低下が頭頸部癌同様およそ1.5%/日となる可能性が指摘されたことより^{17,18)}、非小細胞肺癌の放射線治療ではなるべく治療期間が延長しないことが望ましく、J0305でもsplitが設定される治療は2%となっていた。

局所進行非小細胞肺癌の標準治療であると考えられている化学放射線療法では、総線量の中央値は60 Gyであり(表3)、多分割照射はJ0305では4%のみでありほとんどの症例は標準分割照射が実施されている。総線量増加の臨床試験結果次第では今後の総線量の変化にも注意していく必要がある。

5 ● 非小細胞肺癌のまとめ

非小細胞肺癌の放射線治療症例では、高齢者および合併症を有する症例の増加というわが国の特徴が明らかとなり、診療過程においても71歳以上における化学放射線療法の増加という実態が把握された。これらの診療実態は今後の医療体制の充実や必要とされる診療技術の充実に重要な情報を提供すると考える。

放射線治療では毎回全門照射や三次元治療計画の普及が明らかとなり、品質管理・品質保証体制の確立が重要と考える。

PCSの経時的調査により診療実態の変化や放射線治療や併用化学療法などの集学的治療過程の変化が把握されている。実地診療の経時的変化の補足が可能な研究手法として、PCSの重要性が示唆される結果であると考えられる。

謝辞

本研究は厚生労働省がん研究助成金(8-27/29, 10-17/19, 12-13, 14-6, 18-4)の援助を得て行われた。訪問調査にご協力いただいた全国の放射線治療施設の放射線治療担当医および診療放射線技師をはじめとする関係スタッフに心から感謝の意を表します。

文献

- 1) がんの統計編集委員会編：がんの統計'09, 財団法人がん研究振興財団, 東京, 2009
- 2) Pfister DG, Johnson DH, Azzoli CG, et al: American Society of Clinical Oncology treatment of unresectable non-small-cell lung cancer guideline: update 2003. *J Clin Oncol* 22: 330-353, 2004
- 3) Pister KMW, Evans WK, Azzoli CG, et al: Cancer Care Ontario and American Society of Clinical Oncology Adjuvant Chemotherapy and Adjuvant Radiation Therapy for Stages I-III A Resectable Non-Small-Cell Lung Cancer Guideline. *J Clin Oncol* 25: 5506-5518, 2007
- 4) EBMの手法による肺癌の診療ガイドライン策定に関する研究班編：EBMの手法による肺癌診療ガイドライン2003年版, 金原出版, 東京, 2003
- 5) EBMの手法による肺癌の診療ガイドライン策定に関する研究班編：EBMの手法による肺癌診療ガイドライン2005年版, 金原出版, 東京, 2005
- 6) 日本放射線科専門医会・医会放射線診療ガイドライン策定事業：放射線腫瘍学を専門とする放射線科専門医のワーキンググループ(委員長：西村恭昌)放射線治療計画ガイドライン2004, <http://web.sapmed.ac.jp/radiol/guideline/>
- 7) 日本放射線科専門医会・医会, 日本放射線腫瘍学会, 日本医学放射線学会編集：放射線治療計画ガイドライン2008, <http://www.kkr-smc.com/rad/guideline/2008/>
- 8) Sawabata N, Asamura H, Goya T, et al: Japanese Lung Cancer registry Study: First Prospective Enrollment of a Large Number of Surgical and Non-surgical Cases in 2002. *J Thorac Oncol* 5: 1369-1375, 2010
- 9) Ries LA, Kosary CL, Hankey BF, et al: SEER can-

- cer statistics review, 1973-1993: tables and graphs. Bethesda (MD): National Institutes of Health, 1996
- 10) Furuse K, Fukuoka M, Kawahara M, et al: Phase III study of concurrent versus sequential thoracic radiotherapy in combination with mitomycin, vindesine, and cisplatin in unresectable stage III non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 17: 2692-2699, 1999
 - 11) Pierre F, Maurice P, Gilles R: A randomized phase III trial of sequential chemoradiotherapy in locally advanced non-small-cell lung cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 20: 312a, 2001
 - 12) Curren WJ, Scott C, Langer C: Phase III comparison of sequential vs concurrent chemoradiation for patients with unresectable stage III non-small-cell lung cancer (NSCLC): Initial report of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) 9410. *Proc Am Soc Clin Oncol* 19: 484a, 2000
 - 13) Vokes EE, Herndon JE, 2nd, Crawford J, et al: Randomized phase II study of cisplatin with gemcitabine or paclitaxel or vinorelbine as induction chemotherapy followed by concomitant chemoradiotherapy for stage III B non-small-cell lung cancer: cancer and leukemia group B study 9431. *J Clin Oncol* 20: 4191-4198, 2002
 - 14) The PORT Meta-Analysis Trialists Group: Postoperative radiotherapy in non-small cell lung cancer: Systematic review and meta-analysis of individual patient data from nine randomized controlled trials. *Lancet* 352: 257-263, 1998
 - 15) Armstrong JG, Burman C, Leibel S, et al: Three-dimensional conformal radiation therapy may improve the therapeutic ratio of high-dose radiation therapy for lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 26: 685-689, 1993
 - 16) Cox JD, Azarnia N, Byhardt RW, et al: A randomized phase I/II trial of hyperfractionated radiation therapy with total doses of 60.0 Gy to 79.2 Gy: possible survival benefit with greater than or equal to 69.6 Gy in favorable patients with Radiation Therapy Oncology Group stage III non-small-cell lung carcinoma: report of Radiation Therapy Oncology Group 83-11. *J Clin Oncol* 8: 1543-1555, 1990
 - 17) Cox JD, Pajak TF, Asbell S, et al: Interruptions of high-dose radiation therapy decrease long-term survival of favorable patients with unresectable non-small cell carcinoma of the lung: analysis of 1244 cases from three Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 27: 493-498, 1993
 - 18) Fowler JF, Chappell R: Non-small cell lung tumors repopulate rapidly during radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 46: 516-517, 2000

特

.....

集

医療実態調査研究 (PCS) から見た わが国の放射線治療の10年間の変化・現状そして問題点

3. 疾患各論

肺 癌

小細胞肺癌

宇野 隆*1 角美奈子*2 沼崎穂高*3 上山新吾*3
手島昭樹*3 光森通英*4 日本PCS肺癌小作業部会

Results of the 03-05 Patterns of Care Study Nationwide Survey for Small-cell Lung Cancer: Uno T*1, Sumi M*2, Numasaki H*3, Ueyama S*3, Teshima T*3, Mitsumori M*4, Japanese PCS Working Subgroup of Lung Cancer (*1Department of Radiology, Chiba University Graduate School of Medicine, *2Division of Radiation Oncology, National Cancer Center, *3Department of Medical Physics and Engineering, Osaka University Graduate School of Medicine, *4Department of Radiation Oncology and Image-applied Therapy, Graduate School of Medicine, Kyoto University)

The Japanese Patterns of Care Study (PCS) conducted a third nationwide survey of care process for patients with limited-disease small cell lung cancer (PCS 03-05). The PCS investigated changes in the care process including continuous technical evolution in radiotherapy as compared with preceding surveys (PCS 95-97, PCS 99-01) and assessed their influence on early outcome. PCS 99-01 showed that evidence based practice pattern had well penetrated into clinical practice. PCS 03-05 demonstrated several changes in patterns of radiotherapy. Decrease in the use of twice-daily radiotherapy did not influence early outcome. Results support the general consideration that technical evolution in radiotherapy has essential role in the era of intensive chemoradiation for small cell lung cancer.

Key words: Patterns of care study, Survey, small cell lung cancer

Jpn J Cancer Clin 56(2): 135~138, 2010

はじめに

肺がん治療に携わる臨床家の10年程前における一致した見解は「限局型小細胞肺癌の治療成績が過去20年間で大幅に改善した」というものであった。これらは、化学療法と胸部照射の併用、

一日2回照射法、予防的脳照射など、放射線治療がさまざまな形で小細胞肺癌の治療成績向上に貢献することが1990年代にエビデンスとして示されてきたことによる^{1~4)}。しかしながら、その後は治療成績の目立った向上は示されていない。一方、わが国ではこの間、厚生労働省がん研究助成金井上班(10-17)による診療実態調査研究(PCS95-97)⁵⁾、同手島班(14-6)によるPCS99-01⁶⁾、および同光森班(18-4)によるPCS03-05と、放射線腫瘍医の訪問調査による大規模な全国サーベイが行われ、肺がん放射線治療の診療実態調査研究が継続されてきた。本研究の

*1 千葉大学大学院医学研究院放射線腫瘍学

*2 国立がん研究センター中央病院放射線治療科

*3 大阪大学大学院医学系研究科医用物理工学講座

*4 京都大学大学院医学研究科放射線医学講座放射線腫瘍学・画像応用治療学

目的は、わが国における限局型小細胞肺癌に対する胸部照射例を対象に、1)小細胞肺癌に対する放射線治療の構造と診療過程の現状を明らかにすること、2)診療実態をPCS 95-97, PCS 99-01, PCS 03-05と経時的にモニターすることにより、1990年代以降示されてきた海外の臨床試験、メタ解析によって確立した臨床的エビデンスとわが国の診療実態との差違を明らかにし、その背景について考察し今後の臨床試験立案などにフィードバックすることである。

1 ● 対象と方法

2006年8月から2008年12月までに、厚生労働省がん研究助成金光森班(18-4)では、ランダムサンプリングに基づいて全国726施設より61施設を抽出し、2003~2005年までに放射線治療が行われたI-III期肺癌(UICC, 2002)を対象とした訪問調査による全国サーベイを行った(PCS03-05)。調査項目は患者背景因子、治療前診断のモダリティー、放射線治療内容、化学療法の実際、予後、有害事象などであり、調査協力施設に放射線腫瘍医が訪問調査を行うことでカルテ・照射録からデータ収集を行った。日本PCS肺癌小作業部会では、収集されたデータをもとにわが国における小細胞肺癌に対する放射線治療の診療実態の現状を解析した。このなかで、今回はとくに、CT位置決め装置や三次元治療計画装置の使用率、多分割コリメータの使用率、線量体積ヒストグラムによる評価などPCS 03-05から調査項目としてデータフォーマットに加えられた各種放射線治療パラメータと、胸部照射、併用化学療法、1日2回照射、予防脳照射など、小細胞肺癌の生存率を向上させると報告されてきた診療過程に注目して解析を行った。

2 ● 結果

1) 小細胞肺癌に対する診療実態(PCS03-05)

2003年1月~2005年12月に放射線治療が開始されたI-III期小細胞肺癌非手術症例102症例を集積し、解析の対象とした。肺癌全体に占める

小細胞肺癌の割合は18%であった。年齢は52~88歳(中央値72歳)、男女比は4.4:1で、KPS 80-100%が86%であった。治療前の画像診断施行率は、胸部CTが92%、骨シンチが62%、頭部MRIあるいはCTが70%、PETが5%であった。T-N分類はT1-2が57%、T3-4が41%、N0-1が25%、N2-3が73%であった。病期はI期が7%、II期が13%、III期が80%であった。総線量は40~50 Gyが最も多く、中央値は48.6 Gyであった。94%で6 MV以上のX線が使用されていた。一日全門照射は89%であった。照射野面積の中央値は138 cm²、65%で照射期間中に照射野の縮小が行われていた。一日2回照射は27%、予防的脳照射は15%で総線量の中央値は30 Gyであった。化学療法は95%に施行されており、67%で同時併用化学放射線療法であった。同時併用薬剤として最も多く使用されていたのはcisplatinとVP-16であった。臨床試験への登録症例は9%であった。

照射野の決定はCT位置決め装置の使用が65%で三次元計画装置の使用が79%であった。照射野設定に多分割コリメータを使用していた症例が70%、モニター値算出に不均一補正を行った症例が43%であった。線量体積ヒストグラムによる治療計画の評価は19%で行われていた。予防的領域リンパ節照射は52%で行われていた。

2) PCS 95-97, PCS 99-01, PCS 03-05の経時変化

PCS 95-97, PCS 99-01, PCS 03-05の経時変化について主な解析項目とその結果を表1に示した。肺癌全体に占める小細胞肺癌の割合は変化なく16~18%であった。患者背景に有意な差は認められないものの、PCS 03-05では年齢中央値が70歳を超えていた。総線量の中央値は50 Gy, 50 Gy, 48.6 Gyと線量の増加する傾向は認められなかった。6 MV未満のエネルギーのX線使用が20%、12%、6%と経時的に低下する一方、CT位置決め装置の使用率がPCS03-05で65%とPCS 99-01での40%から有意に増加した。化学療法の同時併用は、PCS 95-97からPCS 99-01にかけて倍増し(p<0.0001)、PCS

表1 PCS 95-97, PCS 99-01, PCS 03-05 の経時変化

Process of treatment	PCS 95-97 (n=174)	PCS 99-01 (n=139)	PCS 03-05 (n=102)
SCLC/all Lung Ca, %	16	18	18
Age, median	65	69	71
Stage III, %	87	88	80
Median total dose, Gy	50	50	48.6
Photon Energy<6 MV, %	20	12	6
CT-simulator, %	NA	40	vs* 66
Twice-daily TRT, %	15	vs* 44	vs* 27
Chemotherapy, %	92	93	95
Concurrent CRT, %	34	vs† 68	67
PCI, %	1.9	vs‡ 8.6	15
Survival at 2-year, %	32	45	51

SCLC: 小細胞肺癌, TRT: 胸部照射, PCI: 予防的脳照射
 NA: not available, *: p<0.0001, †: p<0.0001, ‡: p=0.0045, §: p<0.0001, †: p=0.0055

03-05 では PCS99-01 と同様 2/3 の症例で行われていた。一日 2 回照射については、PCS 95-97 から PCS 99-01 にかけて 15% から 44% と有意に増加し (p<0.0001), PCS03-05 では逆に PCS 99-01 より有意に減少し 27% であった (p=0.005)。予防的脳照射の割合は漸増していたものの PCS 03-05 で 15% にとどまっていた。

3) 短期的な治療成績

経過観察期間が短いものの、PCS 95-97, PCS 99-01, PCS 03-05 の治療後の生存率曲線を図 1 に示した。2 年生存率はそれぞれ 32%, 45%, 51% で有意な差は認められなかった。

3 ● 考 察

日本 PCS 肺癌小作業部会では、PCS 95-97, PCS 99-01, PCS 03-05 と経時的に限局型小細胞肺癌に対する診療実態の調査とデータ解析を行ってきた。PCS 99-01 では、PCS 95-97 と比較して一日 2 回照射と同時併用化学放射線療法がそれぞれ 15% から 44%, 34% から 68% に有意に増加し、予防的脳照射も 1.9% から 9% に有意に増加していた。PCS 99-01 では化学療法と胸部照射の併用、一日 2 回照射法、予防的脳照射など、放射線治療過程が治療成績向上に寄与することがエビデンスとして示された後の診療過程であり、確立したエビデンスが日常臨床に浸透していることが明瞭に示されていた。PCS 03-05 では、CT 位置決め装置の使用、三次元計画装置の使用、多分割コリメータの使用、モニター値算出

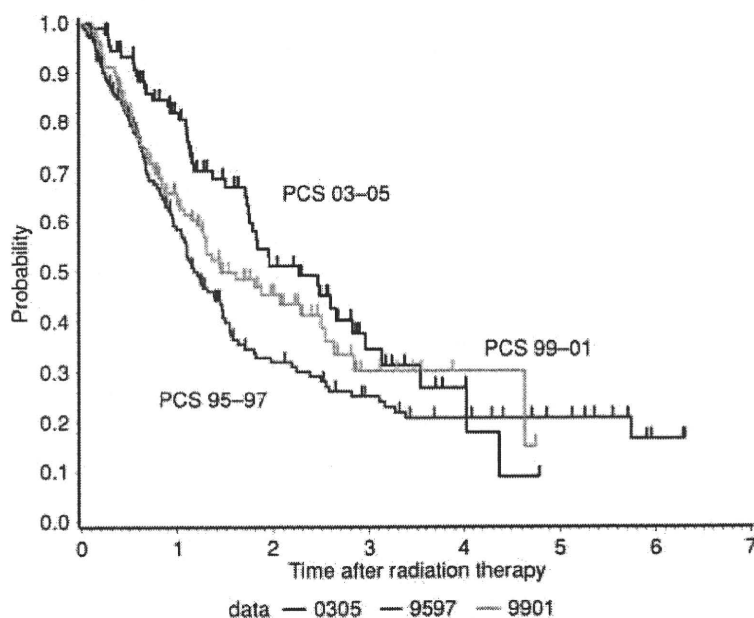


図1 PCS 95-97, PCS 99-01 および PCS 03-05 の生存率曲線

に不均一補正を行ったかどうか、線量体積ヒストグラムによる治療計画の評価といった新しい調査項目を使用して診療実態調査を行った。これにより、ほぼ2/3の症例でCT位置決め装置の使用や三次元治療計画が行われていることが確認された。また、3つのPCS研究を通して、日本国内において治療機器が整備されてきていることが示された。

放射線治療過程の主な変化は、PCS 99-01で急激に増加していた一日2回照射が減少し(44%から27%)、予防的脳照射は漸増(8.6から14%)していたことであった。限局型小細胞肺癌に対する治療成績にPCS 99-01とPCS 03-05の間で国際的にも大きな改善がなかった。一日2回照射が減少したのは、PCS 99-01以降に一日2回照射の優越性を追試するデータが乏しかったためと推察される。予防的脳照射の頻度が低い点は、日本の診療実態の現状と海外で確立された臨床的エビデンスとの間の乖離を示していると考えられた。

今回、経時的な3つのPCS研究で小細胞肺癌に対する放射線治療後の短期的な治療成績についての比較を行った。診療実態調査研究は遡及的研究であり、治療後の転帰および有害事象の解析に関しては追跡調査の精度が必ずしも十分なものではないという制約がある。生存率の解析については慎重に行うべきであると考えられるが、PCS 99-01とPCS 03-05とで治療成績に明瞭な差は認められなかった。

まとめ

限局型小細胞肺癌に対する治療成績は過去10年間目立った変化がなかった。PCS 99-01では、PCS 95-97以降に確立したエビデンスに基

づく診療過程が日常臨床に浸透していることが明瞭に示されていた。PCS 03-05では一日2回照射が有意に減少するなど診療過程に変化が認められたが、短期的な治療成績に差はなかった。一方、治療機器の整備と新しい技術による放射線治療が一般化しつつあることが示された。

謝辞

本研究は厚生労働省がん研究助成金手島班(14-6)、同光森班(18-4)厚生労働科学研究費・研究成果等普及啓発事業がん医療均てん研修会の援助を得て行われた。訪問調査にご協力いただいた全国の放射線治療施設の先生に心から感謝の意を表します。

文献

- 1) Pignon JP, Arriagada R, Ihde DC, et al: A meta-analysis of thoracic radiotherapy for small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 327: 1618-1622, 1992
- 2) Warde P, Payne D: Does thoracic irradiation improve survival and local control in limited-stage small-cell carcinoma of the lung? A meta-analysis. *J Clin Oncol* 10: 890-895, 1992
- 3) Turrisi AT III, Kim K, Blum R, et al: Twice-daily compared with once-daily thoracic radiotherapy in limited small-cell lung cancer treated concurrently with cisplatin and etoposide. *N Engl J Med* 340: 265-271, 1999
- 4) Auperin A, Arriagada R, Pignon JP, et al: Prophylactic cranial irradiation for patients with small-cell lung cancer in complete remission. *N Engl J Med* 341: 476-484, 1999
- 5) Uno T, Sumi M, Ikeda H, et al: Radiation therapy for small-cell lung cancer: Results of the 1995-1997 patterns of care process survey in Japan. *Lung Cancer* 35: 279-285, 2002
- 6) Uno T, Sumi M, Ishihara Y, et al: Changes in Patterns of Care for Limited-Stage Small-Cell Lung Cancer: Results of the 99-01 Patterns of Care Study-A Nationwide Survey in Japan. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 71: 414-419, 2008

特

集

医療実態調査研究 (PCS) から見た わが国の放射線治療の10年間の変化・現状そして問題点

3. 疾患各論

子宮頸癌 非手術症例

医療実態調査研究 (PCS) から見た子宮頸癌非手術 (根治的治療) 症例における放射線治療の現状と問題点

古平 毅*¹ 戸板 孝文*² 篠田 充功*³ 宇野 隆*⁴
 富田 夏夫*¹ 沼崎 穂高*⁵ 五十野 優*⁵ 手島 昭樹*⁵
 光森 通英*⁶ 日本 PCS 子宮頸癌小作業部会

Current Status and Issues of Clinical Practice of Cervical Cancer Treated with Definitive Radiotherapy; The Assessment using Three Surveys of Japanese Patterns of Care Study analysis during 1995–2005: Kodaira T*¹, Toita T*², Shinoda A*³, Uno T*⁴, Tomita N*¹, Numasaki H*⁵, Isono Y*⁵, Teshima T*⁵, Mitsumori M*⁶ and Japanese PCS Working Subgroup of Uterine Cervix Cancer (*¹Department of Therapeutic Radiology, Aichi Cancer Center Hospital, *²Department of Radiology, University of Ryukyus Hospital, *³Department of Radiology, Shinshu University School of Medicine, *⁴Department of Radiology, Graduate School of Medicine, Chiba University, *⁵Department of Medical Physics and Engineering, Osaka University Graduate School of Medicine, *⁶Department of Radiation Oncology and Image-applied Therapy, Graduate School of Medicine, Kyoto University)

To evaluate national patterns of practice for uterine cervical cancer treated with definitive radiotherapy, the records of patterns of care study survey held at 1995–1997 (JPCS95–97), 1999–2001 (JPC99–01) and 2003–2005 (JPCS 03–05) were analyzed. We compared three national surveys to assess the quality of the process of radiotherapy and clinical practice for cervical cancer. A beam energy of ≥ 10 MV, utilization of four fields portal, and installation of CT simulator has increased dramatically among three JPCS surveys. On the other hand, clinical application of intracavitary brachytherapy and its quality of procedure failed to show an apparent improvement among these surveys. In this decade, combination use of chemotherapy using chiefly cisplatin, especially for concurrent administration showed dramatically increase among three surveys ($p < 0.0001$).

The three JPCS surveys have clearly showed the current status and focused on the problems for clinical practice, thus, we believe they indicated clear efficacy for Japanese society of radiation oncology.

Key words: PCS, Cervical cancer, Intracavitary brachytherapy, Concurrent chemoradiotherapy

Jpn J Cancer Clin 56(2): 139~147, 2010

*1 愛知がんセンター中央病院放射線治療部 *2 琉球大学大学院医学研究科放射線診断治療学

*3 信州大学医学部画像医学講座 *4 千葉大学大学院医学研究科放射線腫瘍学

*5 大阪大学大学院医学系研究科医用物理工学講座

*6 京都大学大学院医学研究科放射線医学講座放射線腫瘍学・画像応用治療学

はじめに

子宮頸癌は放射線治療により早期癌では手術療法に匹敵する治療効果が得られ¹⁾, また手術不能な進行癌においても根治的治療が実現可能な疾患でありその臨床的有用性は実臨床において確立している²⁾. 本疾患の治療に関しては外部照射と腔内照射の併用を原則とするが, わが国の実臨床の現状において残念ながら診療構造が十分に整備されているとはいえない。近年がん対策基本法でがん医療の均てん化が叫ばれたことは記憶に新しいが, 子宮頸癌の放射線治療の現場でどこまでが達成できており, 今後何を行うべきかを明確にするためには JPCS 調査による全国の放射線診療構造の分析は非常に意義深いと考えられる。

今回この特集企画においては3つの JPCS の解析結果の検証しその調査結果を疾患ごとに報告するが, 子宮頸癌に関しては調査期間にあたる1995~2005年の10年間に, いくつかの重要なイベントが観察されてきた。それらは1999年のNCIによる化学療法の同時併用を推奨する alert の提言^{3~7)}, PET 画像などの新しい診断技術の利用⁸⁾, IMRT^{9,10)} や image-guided brachytherapy (IGBT) などの高精度放射線治療の臨床現場への登場^{11,12)}, 国内外における子宮頸癌の診療に関連するガイドラインの提唱^{13,14)}, パピロームウイルスワクチンによる子宮頸癌の予防などである¹⁵⁾。

本論文では3つの PCS 調査の比較からわが国の子宮頸癌の放射線治療の診療実態の推移と現状を検証し, 同時にこれらの重要なイベントの浸透度合の観点から現状把握と今後の課題について臨床的な視点より考案するものである。

なお, 本調査結果の一部は2009年日本放射線腫瘍学会シンポジウムおよび第51回米国放射線腫瘍学会学術会議にて発表した結果をもとに作成した。

1 ● 対象・方法

わが国では阿部班 (8-27) 池田班 (8-29) で

子宮頸癌に対して初めての PCS 調査が開始された (JPCS92-94). 引きつづき井上班 (10-17) にて子宮頸癌 1,066 例が調査され (JPCS95-97)¹⁶⁾, 手島班 (14-6) では同 631 例の調査が (JPCS99-01)^{17,18)} 光森班 (18-4) では 487 例の調査が (JPCS03-05) 行われた。今回は現在のデータ収集手法や調査方法の点でデータの比較検証が妥当であると思われる JPCS95-97, JPCS99-01, PCS03-05 を中心に検討した。子宮頸癌小作業部会では非手術症例 (根治的放射線治療) と手術症例 (術後照射) に分けて解析を行っているが, 本論文では非手術症例を対象とした。手術症例の解析結果については篠田論文を参照されたい。

非手術症例の解析結果は JPCS95-97 は 71 施設 (A 施設 39, B 施設 32) より 591 症例が, JPCS99-01 では 68 施設より 324 例が, JPCS03-05 では 61 施設より 285 例のデータが集積された。調査項目は患者背景因子, 治療前診断のモダリティ, 放射線治療 (外部照射, 腔内照射) の内容, 化学療法の実際, 予後, 有害事象であり, 調査協力施設に放射線治療医が訪問調査を行い, カルテ・照射録よりデータを集積した。具体的な手法については既出の別論文にて詳細に報告されているので参照されたい。

なお本論文においては治療後の転帰および有害事象の解析に関しては, 本調査が遡及的解析であり追跡調査の精度は必ずしも十分なものではないこと, 有害事象の記載に関しても同様に過小評価する可能性があることが推測されるため, 子宮頸癌小作業部会の判断として本解析には含めないこととした。

2 ● 結果

1) 患者背景

表 1 に 3 つの JPCS データの患者背景の詳細を記す。年齢中央値は JPCS 95-97 で中央値 70 歳 (28~94), JPCS 99-01 で中央値 71 歳 (26~100), JPCS 03-05 で中央値 65 歳 (25~95) であった。JPCS03-05 では年齢が有意に低い結果であった。KPS>90 の症例の割合は 95-97 で 37%, 99-01 で 45%, 03-05 で 53% と増加を認めた

表1 対象集団の背景

Characteristics	95-97	99-01	03-05
No. of patients	591	324	285
Age, years			
Range	28~94	26~100	25~95
Median	70	71	65
KPS			
≤ 70	133(23%)	64(21%)	52(18%)
80	232(40%)	103(34%)	83(29%)
90	189(32%)	114(38%)	110(39%)
100	28(5%)	21(7%)	40(14%)
Missing	9	23	0
Hemoglobin (g/dl)			
<10	147(30%)	75(29%)	76(33%)
10~12	188(38%)	92(35%)	70(30%)
>12	154(32%)	96(36%)	87(37%)
Unknown	68	/	/
Missing	34	61	52
Histology			
Squamous cell ca.	554(94%)	300(93%)	257(91%)
Adeno. ca.	23(4%)	14(4.5%)	14(5%)
Adenosquamous cell ca.	4(1%)	4(1.5%)	5(1%)
other	4(1%)	2(1%)	8(3%)
Missing	6	4	0
FIGO stage			
I	57(10%)	43(14%)	27(10%)
II	171(29%)	102(34%)	85(30%)
III	280(48%)	122(40%)	132(46%)
IV A	80(13%)	35(12%)	39(14%)
Missing	3	7	0

(p=0.03).

治療前のヘモグロビン値の分布に関してはそれぞれの調査結果の比較において明確な差は観察されなかった。貧血は子宮頸癌治療の予後不良因子と考えられるが、ヘモグロビン値 10 g/dl 以下の貧血の割合は JPCS 95-97 で 30%、JPCS 99-01 29%、JPCS 03-05 33% でありその割合に明確な違いは確認されなかった。

病理組織像の内訳に関しては各調査間での差異は認めなかった。いずれの調査結果においても 90% を超える割合で扁平上皮癌がしめており腺癌の割合は 4~5% の範囲で 3 つの調査結果の間に変化を認めなかった。

臨床病期に関して、いずれの調査結果でも III 期症例の割合が最も多く JPCS 95-97 48%、JPCS

表2 診断時検査の割合

	99-01	03-05
膀胱鏡	171(38%)	121(44%)
直腸鏡	142(47%)	70(26%)
IVP	176(59%)	83(31%)
骨盤 CT	287(92%)	251(90%)
腹部 CT	259(86%)	243(87%)
MRI	247(82%)	230(84%)
US	216(73%)	169(63%)
リンパ管造影	3(1%)	1(0.3%)
PET	1(0.4%)	0(0%)

99-01 40%、JPCS 03-05 46% という分布であった。つづいて II 期症例の割合が多く JPCS 95-97 29%、JPCS 99-01 34%、JPCS 03-05 30% の順であった。II-III 期を合計した症例の割合は、いずれの調査においても全体の 70~80% とその大半を占めており調査間の経時的変化は観察されなかった。一方 I 期症例の割合は JPCS 95-97 で 10%、JPCS 99-01 14%、JPCS 03-05 10% とほぼ一定の頻度を示していた。

2) 治療前診断

表 2 に治療前に行われた診断項目の分布を示す。病期診断項目の検討は JPCS 99-01 および JPCS 03-05 の 2 つの調査においてのみ行われた。調査項目に関しては、FIGO 分類において推奨されている検査項目および実臨床で使用頻度の多い CT および MRI の項目、さらには PET 検査の割合についてモニターされた。

FIGO 分類において推奨されている検査項目では膀胱鏡は JPCS 99-01 38%、JPCS 03-05 44% と大きな変化を認めなかったが、直腸鏡 JPCS 99-01 47% から JPCS 03-05 では 26% へ (p = 0.0003)、また IVP は JPCS 99-01 59%、JPCS 03-05 31% と有意な減少を確認した (p < 0.00001)。超音波検査は JPCS 99-01 73% から JPCS 03-05 63% とやや減少していた。一方で骨盤部 CT および腹部 CT に関してはどちらの調査結果においても、全症例の 9 割程度に検査が施行されており、骨盤部 MRI に関しても同様に 8 割程度の割合で実施されていた。これらの検査の実施割合は JPCS 99-01 と JPCS 03-05 の 2 つの

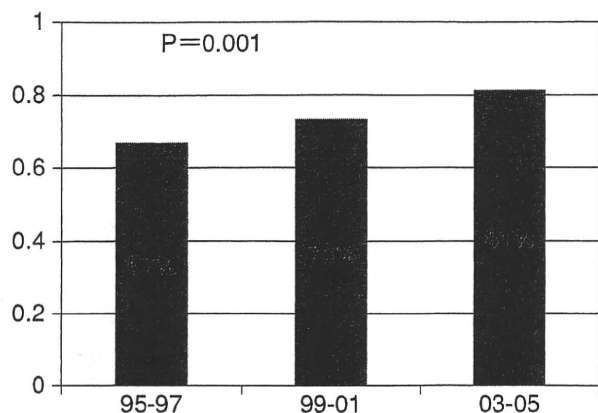


図1 10 MV以上の外部照射エネルギーの使用の割合

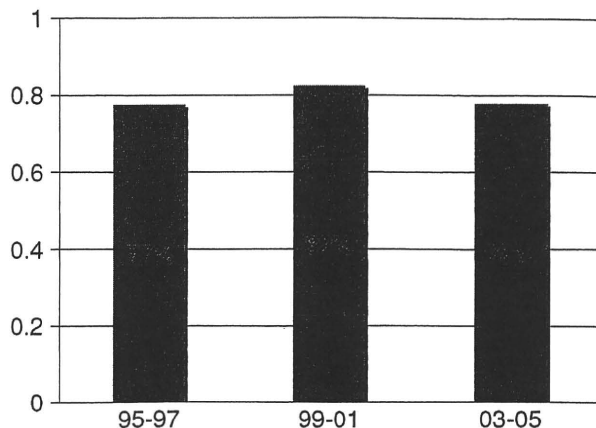


図2 腔内照射の併用率

調査結果において明確な差異を認めなかった。

リンパ管造影およびPET検査に関しては、いずれの調査結果においてもそれぞれ1%以下の頻度で、実臨床においてはごく限られた症例のみに実施されていた。

3) 外部照射

放射線治療内容の実態についての項目を検討した。外部照射の使用エネルギーについて、骨盤部の照射に適切と思われる10 MV以上のエネルギーの線質が使用された割合を調査した(図1)。その割合はJPCS 95-97では67%, JPCS 99-01で73%, JPCS 03-05で81%と増加を認めた($p=0.001$)。また照射方法として4門照射法を実施した割合はJPCS 95-97で2%, JPCS 99-01で7%, JPCS 03-05で20%と明確な増加を認めた($p<0.00001$)。またJPCS99-01とJPCS03-05において複数門の照射を毎日各門行っている割合につき調査が行われたが、その実施割合はJPCS 99-01で65%, JPCS 03-05において87%であり、2つの調査間に有意な増加を観察した($p=0.04$)。

多門照射の割合が普及してきた背景として、CTシミュレータの普及との関連が大きいと推察され、またこれらの結果は施設形態により相違があると予想されるため、さらにこの点を検討した。治療計画の方法に関してはJPCS 99-01およびJPCS 03-05において調査が行われており、それぞれの調査結果に関して施設グループごとのA1:A2:B1:B2群でのCTシミュレータによ

る治療計画割合を算出し比較した。この結果JPCS 99-01では施設グループごとに33%:47%:56%:20%という分布で、JPCS 03-05では55%:73%:82%:94%という結果であった。両調査結果の比較ではCTシミュレータの使用頻度は増加しており、とくに小規模施設での普及率の上昇が目立っていた。

次に外部照射の線量について比較した。外部照射(A点)の線量についてはJPCS95-97で32Gy, JPCS 99-01で32Gy, JPCS 03-05で36Gyであった。外部照射(B点)の線量についてはJPCS95-97で50Gy, JPCS 99-01で50Gy, JPCS 03-05で46Gyであった。いずれのデータも3つの調査において明確な差は認められなかった。

4) 腔内照射

腔内照射の併用はJPCS95-97で77%, JPCS 99-01で82%, JPCS 03-05で78%でありそれぞれの調査において明確な差異は観察されなかった(図2)。腔内照射に使用された線源は ^{192}Ir が経時的に増加していることが明確に観察され、JPCS 95-97では27%, JPCS 99-01では43%, JPCS 03-05では84%の割合だった($p<0.00001$)。一方 ^{60}Co の使用割合はJPCS95-97で63%, JPCS 99-01で46%, JPCS 03-05は11%で漸減していた($p<0.00001$)。

さらに腔内照射の実施と施設形態との関連について検討するため、最も新しいJPCS 03-05の調査データを用いて腔内照射の実施割合を施設形態

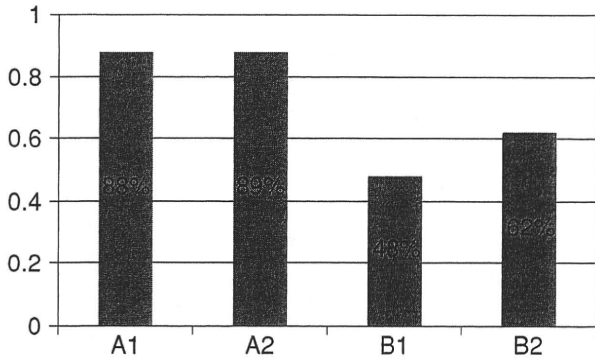


図3 施設グループごとの腔内照射実施割合

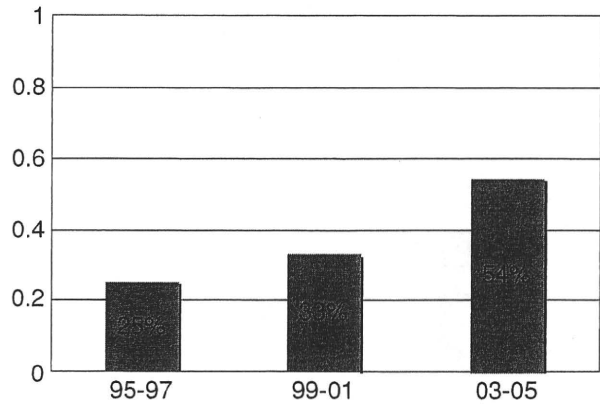


図4 化学療法の併用割合

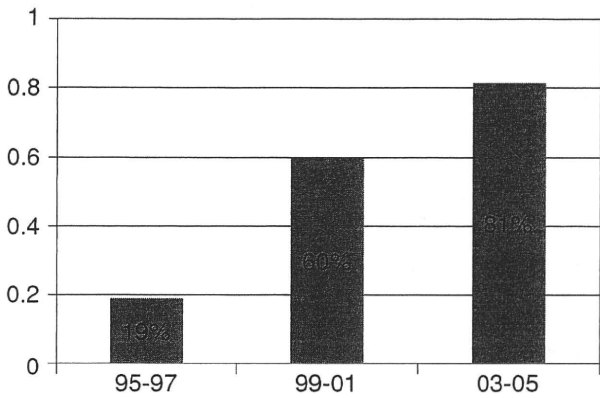


図5 化学療法併用例の同時併用の割合

のグループごとに解析した。その結果腔内照射の実施割合はA1 88%, A2 89%, B1 48%, B2 62%であった(図3)。またこの結果で示した腔内照射の実施割合は、他施設へ腔内照射を治療依頼した症例が含まれる。そこでグループごとの腔内照射実施症例において他施設へ治療依頼した割合を検討したところその割合はA1 8%, A2 32%, B1 50%, B2 68%という結果でありグループ間に有意差を認めた ($p < 0.00001$)。

また腔内照射の精度管理手法についても調査が行われたので解析を行った。治療計画時の危険臓器の線量モニターの実施割合についてはJPCS99-01 および JPCS03-05 において調査が行われた。体内に線量計を置き実測線量モニターを行った症例の割合、ならびにICRU38で推奨される評価点における投与線量の算定の実施状況につきそれぞれの調査で検討した。実測値による線量評価については膀胱線量はJPCS99-01で5%, JPCS 03-05で4%, また直腸ではJPCS 99-01 30%, JPCS 03-05で35%であった。ICRU38の計算点での線量算出は膀胱ではJPCS 99-01が21%, JPCS 03-05は27%, 同じく直腸でJPCS 99-01 30%, JPCS 03-05では32%であった。これらの危険臓器に対しての線量評価に関しては2つの調査間において明確な差異を認めなかった。

腔内照射のA点線量についてはJPCS95-97 24Gy, JPCS 99-01 20Gy, JPCS 03-05 24Gy という結果であった。なお外部照射と腔内照射を合計したA点線量はJPCS95-97 58Gy, JPCS 99-01 55Gy, JPCS 03-05 55Gy という結果であった。いずれの投与された線量の解析においてい

れの調査結果も明確な差を認めなかった。

5) 化学療法

化学療法の併用割合はJPCS95-97で25%, JPCS 99-01 33%, JPCS 03-05で54%であり有意な増加傾向を認めた(図4; $P < 0.00001$)。また化学療法併用例における同時併用法の実施割合はJPCS95-97 19%, JPCS 99-01 60%, JPCS 03-05で81%という結果であり有意に増加傾向を認めた ($P < 0.00001$; 図5)。一方化学療法併用例におけるneoadjuvant chemotherapyの割合はJPCS95-97 57%, JPCS 99-01 64%, JPCS 03-05 13%で有意に減少していた ($P < 0.00001$)。また化学療法適応例におけるadjuvant chemotherapyの割合はJPCS95-97 40%, JPCS 99-01 20%, JPCS 03-05 27%の結果で群間に有意差を認めた ($p = 0.02$)。

次に同時併用法で用いられた薬剤の種類について検討した。併用された薬剤はシスプラチンが

JPCS95-97 0%, JPCS 99-01 68%, JPCS 03-05 73%という結果であった。また同時併用法におけるネダプラチンまたはカルボプラチンの使用割合は JPCS95-97 19%, JPCS 99-01 8%, JPCS 03-05 22%であった。さらに 5-FU の併用割合は JPCS95-97 6%, JPCS 99-01 8%, JPCS 03-05 9%という結果であった。同時併用療法でのシスプラチン以外の薬剤の使用割合は 3つの解析結果の比較において明確な変化を認めなかった。

また JPCS03-05 の調査においてシスプラチンを用いた同時併用法での投与スケジュールにつき調査が行われた。施設グループでの診療実態の比較の目的で A 群および B 群のシスプラチン投与方法の比較を行った。GOG 方式の毎週投与方法は A 群では 45%, B 群では 24%と施設グループにより有意に違いを認めた ($p < 0.00001$)。連日投与方法の実施割合は A 群, B 群ともそれぞれ 4%と同様の割合で施設グループ間の差を認めなかった。また 5FU とシスプラチンの同時併用法の割合は A 群で 1.1%, B 群で 25%という結果でグループ間に有意差を認めた ($p < 0.00001$)。

3 ● 考 察

今回わが国での 3つの PCS 解析結果の比較を行うことで診療過程, 構造の実態を把握し, 標準治療やエビデンスの実臨床への浸透に関する検討を加えた。評価を行った項目については対象となる疾患背景, 臨床診断に用いた検査方法, 治療方法として外部照射および腔内照射の治療内容, 化学療法の併用に関する実態調査結果から構成されている。前述したように本調査は診療記録ベースの調査であり, 治療予後や有害事象の評価に関しては精度の高いデータの利用は困難であることが予想されたため今回の解析項目には含めずに検討を行っている。

対象とされた患者背景についての比較では, JPCS03-05 に関しては JPCS 95-97 ならびに JPC S99-01 対象に比較して年齢が下がっていた。また KPS > 90 の割合も 3つの調査において漸増していた。これらの結果から従来手術が行われていた症例の一部において根治的な放射線治療

が行われた可能性が推察される。stage I b2-II b 期の子宮頸癌については NCCN ガイドラインにおいては化学放射線療法が推奨されているが¹⁴⁾, わが国では歴史的に手術療法が大部分の症例において行われてきた。近年の EBM やガイドラインによる標準治療の周知によりわが国の診療において従来手術可能症例が放射線治療を選択する機会が増加してきた結果を反映した可能性がある。しかし臨床病期の分布に関しては I-II 期症例の割合の明確な増加は確認できなかった。また対象とされる病理組織の内訳は 3つの調査間でほとんどその違いは観察されなかった。

次に治療前の評価に使用された検査内容を JPCS 99-01, JPCS 03-05 において収集したのでその比較を行った。FIGO により臨床病期診断のために使用が推奨されている検査のうち膀胱鏡, 直腸鏡, IVP に関して実施割合は総じて半数以下で, これらは 2つの調査結果では同等な割合かあるいはやや漸減していた。リンパ管造影についてはいずれの調査結果でもほとんどの症例において実施されていなかった。一方 FIGO の病期分類において使用が推奨されていない腹部・骨盤部 CT, および骨盤部 MRI については 9割前後の症例において実施されている結果であった。これらの画像検査により腫瘍サイズやリンパ節転移の臨床情報が取得できるが, これらは放射線治療の臨床効果に関する重要な予後因子であると多くの報告がされている。今回の結果はこのような背景が実地臨床に反映されたものと考えられる。一方 PET 検査に関してはどちらの調査結果においてもほとんど利用されていなかったが, この理由として調査が行われた期間は PET 検査が子宮頸癌には保険適応外だったことや, 検査が行える施設数や適応に制限が多いことなどが関与したことが推測される。

外部照射に関してはいくつかの項目において治療内容の変化が観察された。3つの JPCS の比較結果では 4門照射の実施割合, 骨盤の治療に適切と思われる 10 MV 以上のエネルギーの選択割合が有意に上昇したことが確認された。また各日の照射において複数以上の照射門のすべてを治療されているかについて, JPCS 99-01, JPCS 03-

05の2つの調査において検討されたが有意にその割合が向上していた。4門照射の適応により消化管の線量を低減して有害事象を減少させることが報告されており¹⁹⁾、適切な照射法の浸透が観察されたことは意義のある変化と考えられる。

これらの結果に関連して治療計画過程に関与が大きいと思われるCTシミュレータの設置状況につきJPCS 99-01およびJPCS 03-05の2つの調査でデータ収集された。後者の調査結果においてCTシミュレータの浸透は明確にモニターされておりこれらの診療機器の整備により、適切な外部照射法が浸透することに繋がったと推察される。また骨盤部病変に対し適切なエネルギーのビームが用いられていることは治療機器の整備に関連することが予想されたがJPCSの調査結果では実態把握が困難である。照射内容の評価に関しては、収集データより全骨盤照射および中央遮蔽の併用照射の投与線量さらにこれらの合計線量を抽出し検討した。骨盤照射の投与線量および中央遮蔽適応照射法とのウエイトに関しては、臨床病期および化学療法の併用状況で修飾される可能性が高く結果解釈には注意が必要だが、今回の調査結果の比較では明確な差異は認めなかった。また、臨床病期の分布に関し大きな変化は見られなかったが、一方で化学療法の適応割合は明確な変化を観察した。しかし外部照射線量や中央遮蔽の適応時期に関して明確な変化は捉えられていなかった。外部照射のスケジュールに関してはこれらの背景による影響は少なかった。今回の調査ではIMRTはほとんど行われなかったが、2010年の保険収載で子宮頸癌にも適応となったため、臨床への普及が今後予想される。

次に腔内照射に関し検討を行ったが、全体の症例に対しての腔内照射の適応率はいずれのJPCSの結果も80%前後で明確な時代的変動を認めなかった。わが国における腔内照射の実施割合は一定水準に達しているものの米国のPCSにおいて報告されているデータと比較するとその実施割合はやや下回っていると考えられる。米国のPCSデータの解析結果では腔内照射の適応群と非適応群について予後に差を認めたという報告が見られる²⁰⁾。PCSデータに基づく予後解析にはさまざま

なバイアスが介在することが予想されまた追跡状況の精度で結果が大きく影響されることは注意が必要であるが、腔内照射の実施状況は治療結果への影響が大きいことは自明である。腔内照射は子宮頸癌の標準的な根治照射法として重要な位置づけで、わが国の2007年版子宮頸癌治療ガイドラインにおいても推奨グレードA'とされている¹³⁾。現状の実地臨床の実態を考案すると、今後さらなる改善が必須と考える。今回の調査結果においての腔内照射の適応状況と施設構造との関連を明確にするためJPCS03-05の結果を用いて検討した結果、non-academic hospitalであるB群の施設グループにおいてはacademic hospitalであるA群のグループに比較して、腔内照射の適応率が低い結果が示された。また他施設への腔内照射の診療連携の状況について調査したところ施設規模が小さいグループあるいはB群施設において依頼割合が大きかった。これらの結果の解釈にはさまざまな要因が関与していると思われる。腔内照射装置については限られた施設において設置されているためnon-academic施設や施設規模が小さい施設においては自施設での腔内照射実施が実施不可能な場合が多いこともこの結果に影響した可能性がある。さらにはこれ以外の理由として医療圏単位内で、腔内照射の十分な連携が図れていなかった可能性もある。今回の調査結果に関してはこれらの結果を明確にする調査結果は示せないが、今後腔内照射の普及をさらに向上するために検討を要する事案と思われる。また昨今三次元治療計画、定位照射法・IMRT・IGRTなどの高精度放射線治療技術が臨床の現場に急速に普及しつつある一方で、放射線治療専門医・専任技師・医学物理士・品質管理士といった専門職が十分に臨床現場に配備されていない実情がある。このような実地医療のマンパワー不足が腔内照射の診療実態にも多大に影響したことが予想された。

腔内照射に使用される線源については経時的な変化が観察された。高線量率の線源の使用割合はJPCS95-97, JPCS99-01, JPCS03-05ではそれぞれ90%, 89%, 95%と大部分の症例で用いられておりわが国の実地医療の実態が明らかとなった。

なかでも ^{192}Ir の割合の増加が顕著であった。

JPC99-01 および JPCS03-05 においては腔内照射施行時の正常臓器の線量評価についてデータが収集された。線量計挿入による計測さらに ICRU38 にて規定された膀胱および直腸の評価点の算出割合は数%~30%程度で JPCS99-01 および JPCS03-05 のいずれの調査においても実施割合に明確な違いはなかった。線量計挿入に関しては測定機器の設置状況、患者への負担増加に起因する制約があり、これらの実施率を大幅に改善するのは難しいが、ICRU38 の評価点計算は各施設で十分に対応可能で、とくに ICRU38 の直腸評価点は、腔内照射の品質管理に大きく影響する項目である。これらの診療実態の改善は重要な検討課題と考える。今回は誌面の関係で示されないが、一連の腔内照射時の治療計画を毎回行わない施設が一定の頻度で存在していた。高線量率腔内照射では低線量率腔内照射に比べ治療安全域が狭いと考えられ、品質管理、精度管理は治療結果に直接影響すると思われる。外部照射では適切な治療過程へのシフトが観察された半面、腔内照射に関しては診療実態に課題を内在している実態がモニターされた。これらは今後の重要な臨床上の課題と思われる。

腔内照射および外部照射と腔内照射の A 点線量の合計の投与線量は 3 つの JPCS 調査で明確な差異は認めなかった。

最後に化学療法の併用について考案した。化学療法の実施割合は全症例数に対し大幅に増加し、とくに同時併用法の実施割合が顕著に増加した。1999 年の NCI alert により I b2 以上の根治的放射線治療にはシスプラチンを用いた同時併用法が強く推奨され^{3~7)}、さらにこの結果がメタ解析で追認された²⁾。この結果がわが国の実地医療でも明確に浸透してきたことが確認された。また根治的放射線治療では neoadjuvant chemotherapy は否定的との報告があり^{21,22)}、JPCS 調査の結果でも経時的にその頻度は明確に減少していた。根治的放射線治療に対する化学療法併用自体の増加に加え、適切な治療手法である同時併用法が明確に増加したことが今回の調査結果で明瞭であった。

今回の解析結果で経時的に明確な診療実態の変

化を確認した項目は、外部照射法の適切な手法および同時併用化学療法併用の浸透があった。一方、根治的放射線治療の根幹をなす腔内照射はその実施状況や診療の質において課題が明確となった。

今回の調査ではモニターされなかったが今後の子宮頸癌の診療においては、HPV 感染に関連した臨床情報の普及、PET 検査の臨床応用、IMRT, image guided brachytherapy などの高精度放射線治療の応用、最新のエビデンスの薬物療法の応用などが臨床現場に浸透することが予想され注目されることである。

謝辞

本研究は厚生労働省がん研究助成金の光森班 (18-4)、手島班 (14-6)、井上班 (10-17) 厚生労働科学研究費・研究成果等普及啓発事業がん医療均てん研修会の援助を得て行われた。訪問調査にご協力いただいた全国の放射線治療施設の先生に心から感謝の意を表します。

文 献

- 1) Landoni F, Maneo A, Colombo A, et al: Randomised study of radical surgery versus radiotherapy for stage I b-II a cervical cancer. *Lancet* **350** (9077): 535-540, 1997
- 2) Green JA, Kirwan JM, Tierney JF, et al: Survival and recurrence after concomitant chemotherapy and radiotherapy for cancer of the uterine cervix: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* **358** (9284): 781-786, 2001
- 3) Keys HM, Bundy BN, Stehman FB, et al: Cisplatin, radiation, and adjuvant hysterectomy compared with radiation and adjuvant hysterectomy for bulky stage I B cervical carcinoma. *N Engl J Med* **340** (15): 1154-1161, 1999
- 4) Morris M, Eifel PJ, Lu J, et al: Pelvic radiation with concurrent chemotherapy compared with pelvic and para-aortic radiation for high-risk cervical cancer. *N Engl J Med* **340** (15): 1137-1143, 1999
- 5) Rose PG, Bundy BN, Watkins EB, et al: Concurrent cisplatin-based radiotherapy and chemotherapy for locally advanced cervical cancer. *N Engl J Med* **340** (15): 1144-1153, 1999
- 6) Whitney CW, Sause W, Bundy BN, et al: Randomized comparison of fluorouracil plus cisplatin

- versus hydroxyurea as an adjunct to radiation therapy in stage II B-IVA carcinoma of the cervix with negative para-aortic lymph nodes: a Gynecologic Oncology Group and Southwest Oncology Group study. *J Clin Oncol* **17**(5): 1339-1348, 1999
- 7) Peters WA 3rd, Liu PY, Barrett RJ 2nd, et al: Concurrent chemotherapy and pelvic radiation therapy compared with pelvic radiation therapy alone as adjuvant therapy after radical surgery in high-risk early-stage cancer of the cervix. *J Clin Oncol*: **18**(8): 1606-1613, 2000
 - 8) Kang S, Kim SK, Chung DC, et al: Diagnostic value of (18)F-FDG PET for evaluation of paraaortic nodal metastasis in patients with cervical carcinoma: a metaanalysis. *J Nucl Med* **51**(3): 360-367, 2010
 - 9) Mundt AJ, Mell LK, Roeske JC: Preliminary analysis of chronic gastrointestinal toxicity in gynecology patients treated with intensity-modulated whole pelvic radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **56**(5): 1354-1360, 2003
 - 10) Jhingran A: Potential advantages of intensity-modulated radiation therapy in gynecologic malignancies. *Semin Radiat Oncol* **16**(3): 144-151, 2006
 - 11) Haie-Meder C, Potter R, Van Limbergen E, et al: Recommendations from Gynaecological (GYN) GEC-ESTRO Working Group (I): concepts and terms in 3D image based 3D treatment planning in cervix cancer brachytherapy with emphasis on MRI assessment of GTV and CTV. *Radiother Oncol* **74**(3): 235-245, 2005
 - 12) Potter R, Haie-Meder C, Van Limbergen E, et al: Recommendations from gynaecological (GYN) GEC ESTRO working group (II): concepts and terms in 3D image-based treatment planning in cervix cancer brachytherapy-3D dose volume parameters and aspects of 3D image-based anatomy, radiation physics, radiobiology. *Radiother Oncol* **78**(1): 67-77, 2006
 - 13) 日本婦人科腫瘍学会: 子宮頸癌治療ガイドライン 2007年版. 2007.
 - 14) Network NCC. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology.
http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp.
 - 15) Wright TC Jr, Massad LS, Dunton CJ, et al: 2006 consensus guidelines for the management of women with abnormal cervical cancer screening tests. *Am J Obstet Gynecol* **197**(4): 346-355, 2007
 - 16) Toita T, Nakamura K, Uno 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
 - 17) Toita T, Kodaira T, Shinoda A, et al: Patterns of radiotherapy practice for patients with cervical cancer (1999-2001): patterns of care study in Japan. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **70**(3): 788-794, 2008
 - 18) Toita T, Kodaira T, Uno T, et al: Patterns of pretreatment diagnostic assessment and staging for patients with cervical cancer (1999-2001): patterns of care study in Japan. *Jpn J Clin Oncol* **38**(1): 26-30, 2008
 - 19) Yamazaki A, Shirato H, Nishioka T, et al: Reduction of late complications after irregularly shaped four-field whole pelvic radiotherapy using computed tomographic simulation compared with parallel-opposed whole pelvic radiotherapy. *Jpn J Clin Oncol* **30**(4): 180-184, 2000
 - 20) Lanciano RM, Pajak TF, Martz K, et al: The influence of treatment time on outcome for squamous cell cancer of the uterine cervix treated with radiation: a patterns-of-care study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **25**(3): 391-397, 1993
 - 21) Neoadjuvant Chemotherapy for Locally Advanced Cervical Cancer Meta-analysis Collaboration: Neoadjuvant chemotherapy for locally advanced cervical cancer: a systematic review and meta-analysis of individual patient data from 21 randomised trials. *Eur J Cancer* **39**(17): 2470-2486, 2003
 - 22) Shueng PW, Hsu WL, Jen YM, et al: Neoadjuvant chemotherapy followed by radiotherapy should not be a standard approach for locally advanced cervical cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **40**(4): 889-896, 1998

特

.....

集

医療実態調査研究 (PCS) から見た わが国の放射線治療の10年間の変化・現状そして問題点

3. 疾患各論

前立腺癌 総論

前立腺癌に対する医療実態調査研究 (PCS) : 総論および内分泌療法抵抗・再燃例の検討

中村和正*¹ 佐々木智成*² 小川和彦*³ 大西 洋*⁴
 荒屋正幸*⁴ 小泉雅彦*⁵ 沼崎穂高*⁶ 土屋貴裕*⁶
 手島昭樹*⁶ 光森通英*⁷ 日本PCS前立腺癌小作業部会

Patterns of Care Study of Radiation Therapy for Prostate Cancer in Japan: General statement and hormone-refractory Prostate Cancer: Nakamura K*¹, Sasaki T*², Ogawa K*³, Onishi H*⁴, Araya M*⁴, Koizumi M*⁵, Numazaki H*⁶, Tsuchiya T*⁶, Teshima T*⁶, Mitsumori M*⁷ and Japanese PCS Working Subgroup of Prostate Cancer (*¹Department of Radiology, Kyushu University Hospital at Beppu, *²Department of Radiology, National Kyushu Cancer Center, *³Department of Radiology, University of the Ryukyus School of Medicine, *⁴Department of Radiology, Yamanashi University, *⁵Division of Medical Physics, Department Radiation Oncology, Oncology Center, Osaka University Hospital, *⁶Department of Medical Physics and Engineering, Osaka University Graduate School of Medicine, *⁷Department of Radiation Oncology and Image-applied Therapy, Graduate School of Medicine, Kyoto University)

The Patterns of Care Study (PCS) in Japan has clarified the changes of the treatment patterns of radiation therapy for prostate cancer for 10 years. The detailed information of 1431 patients treated with radiation therapy during the periods of 1996~1998, 1999~2001, and 2003~2005 was collected. We selected 190 patients (13.3%) with regionally localized hormone-refractory cancer. Most of the patients had poorly differentiated adenocarcinoma with PSA levels ≥ 20 ng/ml. Approximately 80% of the patients had T3-4 tumors, and 10~30% had regional lymph node metastases. The median radiation doses increased from 60 Gy in 1996~1998 to 68 Gy in 2003~2005. The results of the PCS survey identified certain patterns and changes in the treatment processes for prostate cancer in Japan.

Key words: Patterns of Care study, Prostate cancer, Hormone-refractory prostate cancer, Radiation therapy

Jpn J Cancer Clin 56(2): 155~161, 2010

*1 九州大学病院別府先進医療センター放射線科 *2 九州がんセンター放射線治療部

*3 琉球大学大学院医学研究科放射線診断治療学講座 *4 山梨大学大学院医学工学総合研究部放射線医学教室

*5 大阪大学医学部附属病院オンコロジーセンター放射線治療部門医学物理室

*6 大阪大学大学院医学系研究科医用物理工学講座

*7 京都大学大学院医学研究科放射線医学講座放射線腫瘍学・画像応用治療学

はじめに

前立腺癌に対する放射線治療は、この10年で大きな変化をとげた。その大きな変化の理由の1つは、照射技術が急速に発達したことであり、もう1つは、臨床試験の結果などによって明らかとなった知見が臨床現場へフィードバックされたことである。

外部照射技術の発達に関しては、二次元的な鉛ブロックを用いた放射線治療から、三次元原体放射線治療（3 dimensional conformal radiation therapy: 3DCRT）、強度変調放射線治療（intensity-modulated radiation therapy: IMRT）、画像誘導放射線治療（image-guided radiation therapy: IGRT）などが臨床応用されるようになった。これらの照射技術はどの部位の放射線治療にも用いられるが、前立腺癌はその有用性が最も発揮される疾患の1つである。また、陽子線治療、炭素線治療などの粒子線治療も前立腺癌には積極的に利用されている。小線源療法については、2003年からは、低線量率シード線源永久挿入療法（シード療法）がわが国でも使用できるようになり、放射線治療の適応の幅が広がった。高線量率組織内照射を施行する施設は限られるものの、非常に良好な治療成績を上げている。

この10年の間に、重要な臨床試験の結果が次々と明らかとなり、実臨床にも大きな影響を与えている。限局性前立腺癌においては、前立腺への高線量投与がPSA非再発率を改善することが明らかになり¹⁾、エビデンスとしてすでに確立している。実際、PCSのデータでも前立腺への投与総線量が経年的に増加していることが判明している。また、根治的前立腺全摘除術後で断端陽性などの高リスク因子を持つ場合には、アジュバント放射線治療がPSA非再発率を改善することが明らかとなり²⁾、今後アジュバント放射線治療の割合も増加するであろう。

このように、劇的に変化しつつある前立腺癌に対する放射線治療が、わが国においてどのように行われており、どのように変化しているかを恒常的にモニタすることは非常に重要であり、医療実

表1 調査対象となった前立腺癌症例の内訳の変遷

	1996～1998 年	1999～2001 年	2003～2005 年
根治的外照射例	161(51.8%)	283(53.6%)	412(69.6%)
術後照射例	64(20.6%)	105(19.9%)	112(18.9%)
内分泌療法抵抗・再燃例	58(18.6%)	96(18.2%)	36(6.1%)
その他	28(9.0%)	44(8.3%)	32(5.4%)
計	311(100%)	528(100%)	592(100%)
* 小線源治療例	14(4.5%)	38(7.2%)	32(5.4%)

態調査研究（Patterns of Care Study: PCS）は、その役割を十分果たしてきた。これらの診療上の変化に加えて、照射野設定、線量分割、患者固定法などを含めた診療の質を同時にモニタできる研究は³⁾、本研究以外には今のところ見あたらない。

PCSは、放射線治療の構造面、診療過程を全国規模で調査し、解析することによって、新規エビデンスの浸透の程度を明らかにし、日本の放射線治療の質の向上に寄与してきた。米国では、このような研究はThe Quality Research in Radiation Oncology (QRRO)として継続されており、米国での放射線治療の質の維持・向上に重要な役割を果たしている。今後、わが国での前立腺癌の放射線治療では、強度変調放射線治療や画像誘導放射線治療などの新しい技術がさらに普及して行くものと思われる。また、粒子線治療により治療される前立腺癌症例も増加するであろう。近年、欧米を中心に臨床試験が行われている寡分割照射で治療される症例も増えるかもしれない。このように、今後とも急激に変化していく放射線治療の実態を調査し、その診療の質を評価する研究の重要性はさらに増すものと考えられる。

前立腺癌 PCS では、1996～1998年、1999～2001年、2003～2005年に放射線治療が施行された遠隔転移を伴わない前立腺癌に対して調査が行われてきた。1996～1998年より311例、1999～2001年より528例、2003～2005年より592例、総数1,431例が集積され、根治的外照射例、術後照射例（アジュバント・救済照射症例）、内分泌療法抵抗・再燃症例、小線源療法例などに分けて解析した。その内訳を表1に示す。前立腺癌調査症例全体に占める根治的外照射例の割合