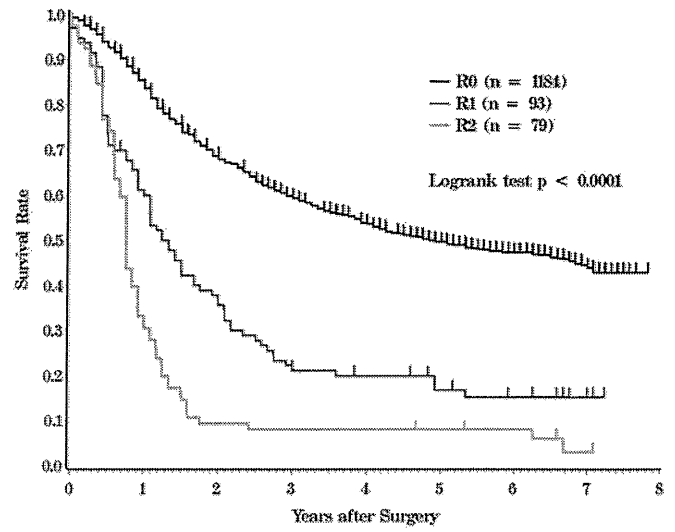


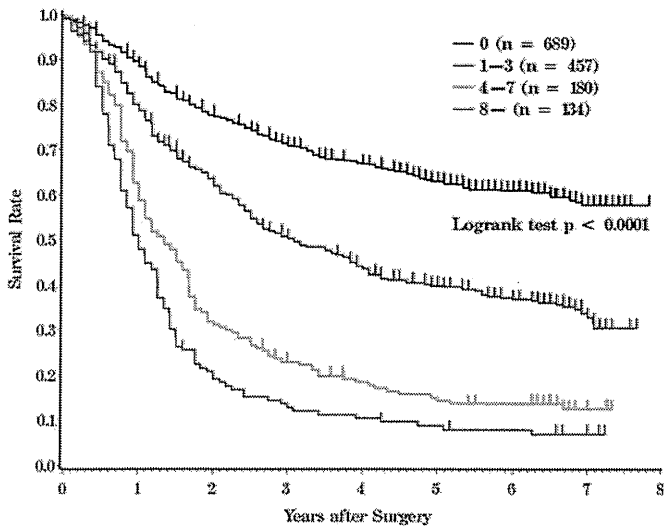
	Years after Surgery							
	1	2	3	4	5	6	7	8
pStage 0	94.4%	94.4%	88.9%	88.9%	82.5%	82.5%	82.5%	82.5%
pStage I	93.9%	88.1%	83.3%	79.4%	75.7%	73.2%	69.3%	69.3%
pStage IIA	86.3%	71.0%	62.8%	57.7%	52.4%	49.8%	46.9%	45.6%
pStage IIB	81.0%	68.3%	57.4%	50.1%	43.9%	41.2%	36.5%	34.0%
pStage III	62.6%	38.1%	27.7%	23.0%	20.5%	19.2%	17.7%	16.0%
pStage IV	44.4%	14.8%	11.1%	11.1%	11.1%	11.1%	5.6%	-

Figure 14 Survival of patients treated by esophagectomy in relation to pathological stage (UICC-pTNM)



	Years after Surgery							
	1	2	3	4	5	6	7	8
R0	83.6%	68.4%	59.6%	53.6%	49.5%	47.3%	44.5%	42.8%
R1	59.8%	37.7%	22.2%	19.8%	16.8%	15.1%	15.1%	15.1%
R2	30.4%	9.3%	7.9%	7.9%	7.9%	7.9%	3.0%	3.0%

Figure 16 Survival of patients treated by esophagectomy in relation to residual tumor (R)

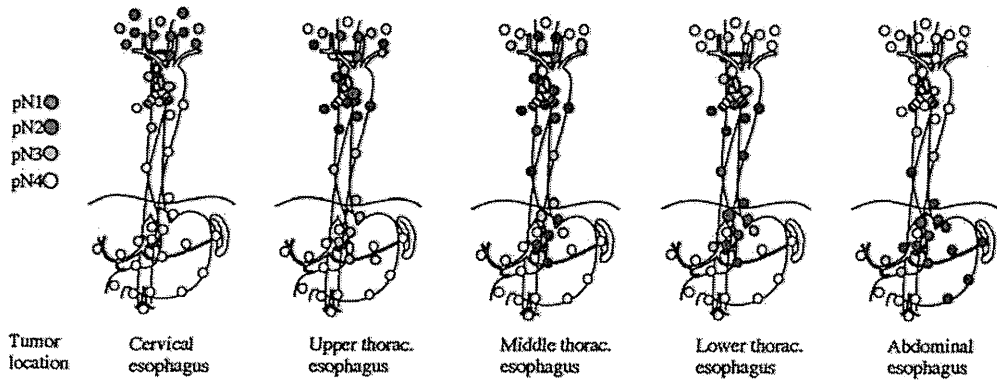


	Years after Surgery							
	1	2	3	4	5	6	7	8
0	88.4%	77.6%	71.3%	66.7%	62.9%	60.8%	57.6%	57.6%
1-3	78.6%	63.0%	50.6%	43.4%	39.7%	36.9%	33.6%	30.3%
4-7	58.6%	31.6%	22.8%	18.3%	14.2%	13.6%	12.3%	12.3%
8-	47.8%	20.7%	13.5%	10.3%	8.7%	7.8%	6.8%	6.8%

Figure 15 Survival of patients treated by esophagectomy in relation to number of metastatic node

Reference

N-category in: The Japanese Classification of Esophageal Cancer, 9th edition, Japan Esophageal Society



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

2. 総論・技術開発

PCS と個人情報保護

沼崎穂高*1 手島昭樹*1 宇野隆*2 中村和正*3
角美奈子*4 権丈雅浩*5 光森通英*6 日本PCS作業部会

Personal Information Protection in Patterns of Care Study: Numasaki H*1, Teshima T*1, Uno T*2, Nakamura K*3, Sumi M*4, Kenjo M*5, Mitsumori M*6 and Japanese PCS Working Group (*1Department of Medical Physics and Engineering, Osaka University Graduate School of Medicine, *2Department of Radiology, Chiba University Graduate School of Medicine, *3Department of Radiology, Kyushu University Hospital at Beppu, *4Division of Radiation Oncology, National Cancer Center Hospital, *5Division of Medical Intelligence and Informatics, Hiroshima University Graduate School of Biomedical Sciences, *6Department of Radiation Oncology and Image-applied Therapy, Graduate School of Medicine, Kyoto University)

Public awareness of personal information protection in Japan has increased during the past decade. The key factor in this heightened awareness is the Protection of Personal Information Act, which went into effect on April 1st, 2005. Handling of personal information is extremely important in the medical research field. The patterns of care study (PCS) surveys have been conducted three times (PCS95-97, PCS99-01, PCS03-05) and each survey took different measures for the protection of personal information. PCS95-97 and PCS99-01 collected personal information, while PCS03-05 collected anonymous personal information with a hash function to overcome resultant limitations for follow-up studies. All data of PCS surveys is stored in a high-security system.

Key words: PCS, Personal information, Database

Jpn J Cancer Clin 56(2): 87~94, 2010

はじめに

日本の個人情報の取り扱いを巡る状況はこの10年で大きく変化した。その背景には2004年5月に成立し、2005年4月に全面施行された「個

人情報の保護に関する法律」(以下、個人情報保護法)がある¹⁾。個人情報の取り扱いはさまざまな分野で問題となっており、患者の情報を扱う医療分野でも同様である。とくに多施設での共同研究や全国的な集計など患者の情報を施設の外に出す機会がある医学研究では大きな混乱を招いた。

*1 大阪大学大学院医学系研究科医用物理工学講座 *2 千葉大学大学院医学研究院放射線腫瘍学

*3 九州大学病院別府先進医療センター放射線科 *4 国立がん研究センター中央病院放射線治療科

*5 広島大学大学院医歯薬学総合研究科病態情報医科学講座

*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

表1 医学研究に関する指針

指 針 名	策定行政機関	公 表
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針 ¹²⁾	文部科学省, 厚生労働省, 経済産業省	2001年3月29日
遺伝子治療臨床研究に関する指針 ¹³⁾	文部科学省, 厚生労働省	2002年3月27日
疫学研究に関する倫理指針 ¹⁴⁾	文部科学省, 厚生労働省	2002年6月17日
臨床研究に関する倫理指針 ¹⁵⁾	厚生労働省	2003年7月30日
ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針 ¹⁶⁾	厚生労働省	2006年7月3日

医療実態調査研究 (Patterns of Care Study: PCS)^{2~5)}では放射線治療症例の収集を行うため、施設への訪問調査を行う。そのため個人情報保護法施行による影響が大きく出ることとなったが、時代に合った対策を講ずることで10年間継続し、わが国の放射線治療過程の特徴とその経年変化を明らかにしてきた^{6~10)}。

本報告では、厚生労働省がん研究助成金井上班(10-17)、同手島班(14-6)、同光森班(18-4)で継続的に行われた3次のPCS(PCS95-97, PCS99-01, PCS03-05)における個人情報の取り扱いの変遷とその対応方法を検証し、個人情報保護が医学研究へ与える弊害の現状把握と今後の課題について考案する。

1 ● 医学研究における個人情報

個人情報保護法は一般法であるため、医療分野への適応が不明瞭な点が多く、そのまま適応することが難しい部分があることから、2005年4月の全面施行に先立って、厚生労働省は「医療・介護関係業者における個人情報の適切な取り扱いのためのガイドライン(以下、医療・介護ガイドライン)」を2004年12月に公表した¹¹⁾。このガイドラインでは、本来であれば個人情報保護法の遵守義務を免除される小規模な医療機関や介護関係業者(過去半年の取り扱い個人総数5,000人以下)に対しても法の規定への遵守を求めているため、同法施行後にはすべての医療機関が個人情報保護対策を求められることとなった。

一方で医学研究における個人情報の取り扱いについては、同ガイドラインにも記載されているが実際の診療や介護業務とは異なる対応となる。具

体的に、個人情報保護法では憲法上の基本的人権である「学問の自由」への配慮から大学その他学術研究を行う機関がその研究の用に用いるために患者の診療にかかわる個人情報を取り扱う場合については、個人情報保護法の規定は適応しないこととなっており、同法の運用指針である同ガイドラインも適応されないこととなる。しかしこの場合においても研究を行う医療機関は個人情報の取り扱いに関して適切な措置を講ずることが同法で求められており、表1に示した医学研究分野の関連指針や関係団体などが定める指針などに従うことが求められている。

2 ● PCSにおける個人情報の取り扱い

PCSは全国規模の回顧的研究であるので、表1に示した医学研究分野の関連指針の内の「疫学研究に関する倫理指針」(以下、疫学倫理指針)の対象となる。表2にそれぞれのPCSのデータ収集(訪問調査)期間と疫学倫理指針の公表時期、個人情報保護法の施行時期を示した。PCS99-01のデータ収集時には疫学倫理指針が公表され、PCS03-05のデータ収集時には個人情報保護法が施行されており、それぞれのPCSで個人情報の取り扱いが大きく変化している。それに伴い、データ収集対象施設において個人情報を含んだ調査研究の受け入れが厳しくなっており、調査施設への研究班としての対応も変化している。表3はそれぞれのPCSにおいて収集した個人情報を示している。以降にそれぞれのPCSの個人情報とその取り扱い、それに伴う調査研究の実施方法の違いを記す。

表2 PCSのデータ収集期間

調査対象年	研究組織	データ収集期間	関連法令, 指針の公表, 施行
PCS 95-97	厚生労働省がん研究助成金井上班 (18-4)	1998~2000年	
PCS 99-01	同手島班 (14-6)	2002~2004年	疫学研究に関する倫理指針(2002年6月)
PCS 03-05	同光森班 (10-17)	2006~2008年	個人情報保護法 (2005年4月)

表3 PCSで収集した個人情報

調査対象年	個人情報
PCS 95-97	施設カルテ番号, 放射線治療 ID, 患者氏名 (イニシャル), 診断時郵便番号, 生年月日, 年齢, 性別
PCS 99-01	施設カルテ番号, 放射線治療 ID, 患者氏名 (イニシャル), 診断時郵便番号, 生年月日, 年齢, 性別
PCS 03-05	性別, 年齢*

※PCS03-05では, 表に示した以外の以下の個人情報項目に関しては匿名化し, 匿名化記号として収集した.

施設カルテ番号, 放射線治療 ID, 患者氏名 (漢字), 患者氏名 (カナ), 生年月日, 診断時郵便番号, 診断時住所 (都道府県), 診断時住所 (市区町村以下), 本籍郵便番号, 本籍住所 (都道府県), 本籍住所 (市区町村以下)

1 PCS95-97での対応

PCS95-97の症例調査で収集した個人情報項目は, 「施設カルテ番号」, 「放射線治療 ID」, 「患者氏名 (イニシャル)」, 「診断時郵便番号」, 「生年月日」, 「年齢」, 「性別」である. 訪問調査は主任研究者より守秘性確約のうえで施設長に依頼し, 承諾施設に対して行った.

2 PCS99-01での対応

PCS99-01の症例調査で収集した個人情報項目は PCS95-97と同様である. 訪問調査開始と同時期に公表された疫学倫理指針に準拠した研究実施計画書と PCS 個人情報保護規約を策定し, 研究班として遵守した. さらに主任研究者の所属機関である大阪大学医学部の倫理委員会に申請し, 承認を受けた. 訪問調査は PCS95-97と同様に主任研究者より守秘性確約のうえで施設長に依頼し, 承諾施設に対して行った. その際に施設長が倫理審査を要求した場合には上記の研究実施計画書と PCS 個人情報保護規約を添付資料とした当該施設用の倫理審査申請書を作成, 倫理委員会への申請を行い, 承認された施設に対して訪問調査を行った. 訪問調査者に対しては PCS 訪問調査者個人情報保護規約を策定し, 規約の遵守を誓約させた. 訪問調査時はノート型 PC にてオフライン状態で症例調査を行い, 訪問調査後データセンターへのデータ送付はすみやかに郵送にて行っ

た. バックアップデータをオフラインで管理し, データセンターへのデータ保管が完了した時点で破棄させた.

3 PCS03-05での対応

PCS03-05の訪問調査開始前年に施行された個人情報保護法の影響で, 患者の個人情報を施設の外に出すような調査研究や多施設共同研究などに対する施設側の審査が厳しくなった. 調査を行ううえでの倫理上の大きな問題点は①個人情報の取り扱い, ②インフォームド・コンセント, ③倫理審査の3点であった. 図1にそれぞれの事項への対応策を示した. 個人情報について, PCS03-05では連結可能匿名化しデータを収集するにした. 匿名化の方法として, ハッシュ関数を用いた. 与えられた原文から固定長の疑似乱数 (ハッシュ値) を生成する演算手法であり, 不可逆な一方関数であるため, ハッシュ値から原文を再現することはできない¹⁷⁾. ただし予後情報の追跡調査を行うために, 個人情報と匿名化記号の対応表を作成し, 施設側のみに保管を依頼した. データを収集・解析するデータセンターでは対応表を有しないため, 個人情報には該当しない. なお, 解析に必要な「性別」, 「年齢」は匿名化せずに収集した. 調査者による個人情報漏えい防止のためにさらなる措置を講じた. 症例調査はノート型 PC に取り付けた指紋認証機能付き外部記憶装置

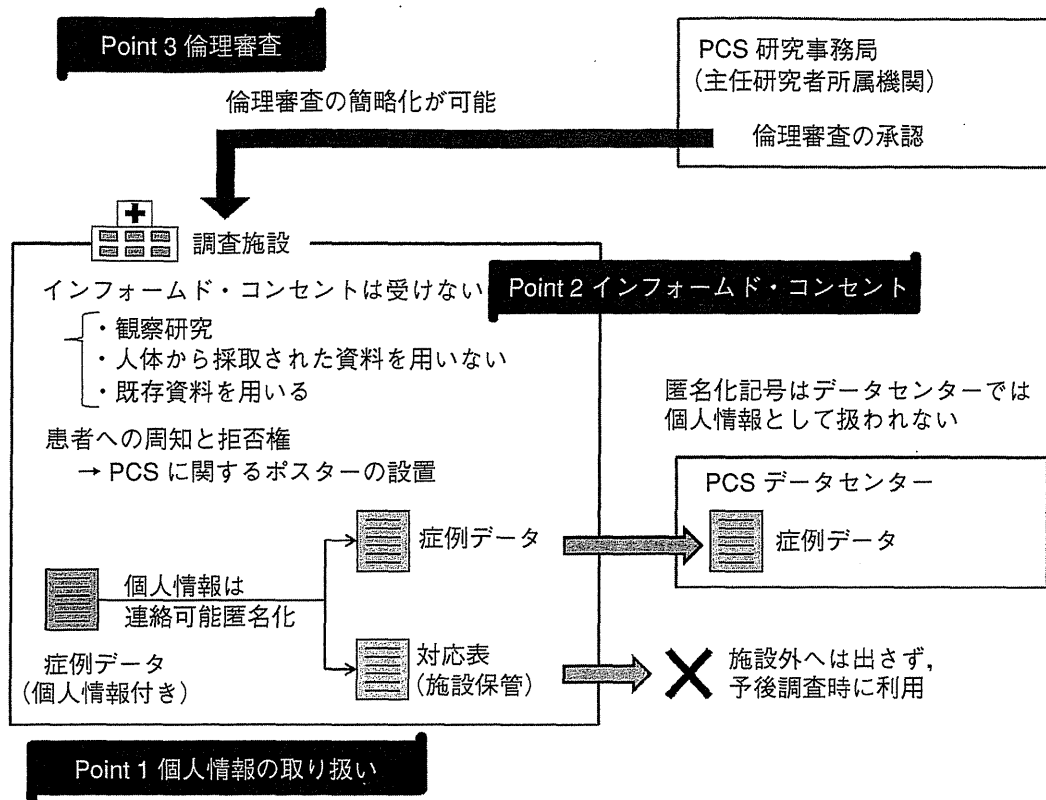


図1 疫学研究の倫理事項とPCS03-05での対応

内のデータベースソフトウェアを用いて行い、ノート型PC内には患者個人情報付きのデータを残さなかった。調査後、調査者はすみやかに患者個人情報を匿名化し、対応表を施設担当者に譲渡し、指紋認証機能付き外部記憶装置内の患者個人情報付きのデータをすみやかに破棄した。また患者個人情報が匿名化されたデータのバックアップはオフラインで管理させ、データセンターへのデータ保管が完了した時点で消去させた。インフォームド・コンセントについて、疫学倫理指針の中で既存資料を用いた観察研究である場合、研究対象者からインフォームド・コンセントを受けることを必ずしも要しないと定義されている。PCSはこれに当たる。ただしインフォームド・コンセントを受けない場合は当該研究の目的を含む研究の実施についての情報を公開し、研究対象者となる者が研究対象者となることを拒否できるようにする必要があるため、PCS03-05では調査施設に、研究名、研究の目的と概要、責任者の名前と連絡先、資料提供の拒否についての記述を載せたポスターを掲示した。倫理審査について、疫学倫

理指針では主たる研究機関の倫理審査の承認を得ている場合、共同研究機関での審査の簡略化が可能とされている。

PCS03-05では上記個人情報の取り扱い、インフォームド・コンセントの対応を記載した研究実施計画書、PCS個人情報保護規約、PCS訪問調査者個人情報保護規約を策定し、研究班として遵守し、主任研究者の所属機関である京都大学大学院医学研究科・医学部および医学部付属病院医の倫理委員会に申請し、承認を受けた。調査は99-01と同様の施設長に依頼し、承諾施設に対して行った。訪問調査施設は共同研究機関であるため、倫理審査の簡略化が可能であるが、正式な倫理審査を要求した場合は上記研究実施計画書などを添付資料とした当該施設用の倫理審査申請書を作成、倫理委員会への申請を行い、承認された施設に対して訪問調査を行った。

4) データセンターでの個人情報の取り扱い

収集した個人情報を含む症例データは3次のPCSを通じて安全性の高いシステムで保管され

ている。個人情報管理者を定め、データセンターのメンバーを特定し、メンバー以外入室を制限した部屋において外部からのアクセスを制限したデータサーバで症例データを保管している。またPCS95-97, PCS99-01の個人情報データは、個人情報管理者の厳密な管理のもとに別保管され、連結可能な匿名化を行い、必要な場合のみ連結可能にした。PCS03-05の個人情報データは訪問調査施設から出す際にすでに匿名化されており、対応表も訪問施設のみでの保管となるため、本来であればデータセンターでは個人情報として扱われないが、PCS95-97, PCS99-01の個人情報データと同様に別保管した。

3 ● 考 案

わが国での3次のPCSにおける個人情報の取り扱いとその対応方法の比較を行うことで、医学研究分野における個人情報の取り扱いの変遷を見ることができる。PCS95-97, PCS99-01の調査時は個人情報保護法の施行前であり、計画性、有用性の高い研究であること、個人情報の適切な保護と取り扱いを規定することを前提として、個人情報を含めた症例データを収集することが可能であった。同法の施行後は国民1人ひとりの個人情報保護に対する意識の高まり、同法に対する誤解や理解不足のために医学研究分野でも「過剰反応」といわれる状況が見られるようになった。本来であればPCS95-97, PCS99-01と同等の対策、手続きを行うことで、法律上も倫理指針上も問題なく症例データを収集することが可能であったが、個人情報の施設外への提供を拒む施設が急増した。その対応策として、患者の個人情報自体をまったく取らない方法。もしくは匿名化して個人情報を取得しないようにする方法があり、PCS03-05では後者の方法として、個人情報を連結可能匿名化して症例データの収集を行うこととした。

しかし、医学研究分野、とくにPCSのような疫学的な側面を持つ症例調査研究において、患者の個人情報を省く、もしくは匿名化した場合、収集したデータベース単独では個人情報が漏洩する

危険はなくなるが、その一方で予後情報などの新しい情報の追跡が困難となる欠点がある。PCS03-05では個人情報と匿名化記号の対応表を作成することで追跡調査を行えるようにした。さらに対応表は調査対象施設でのみ保管し、施設の外には出さないため、安全性は確保されている。

PCSでは上記の対策を講ずることで調査・研究が10年間継続して行われてきたが、より大規模ながん症例の登録である、いわゆる「がん登録」と呼ばれる病院主体の「院内がん登録」、自治体などが主体の「地域がん登録」、学会などが主体の「臓器別がん登録」では個人情報保護法の影響による顕著な違いが現れた。

各自治体が運営する地域がん登録については、2004年1月8日付けの厚生労働省健康局長通知「地域がん登録事業に関する『個人情報法の保護に関する法律』、『行政機関の保有する個人情報の保護に関する法律』および『独立行政法人等の保有する個人情報の保護に関する法律』の取扱いについて」（健発第0108003号）において、地域がん登録への個人情報の提供は個人情報保護法の適用除外の事例に当たるとされ、医療・介護ガイドラインでも本人同意原則の例外に当たるとの判断が示された。さらに疫学倫理指針の対象外ともなっている。これら法律、ガイドライン、倫理指針上の位置づけにより、地域がん登録は個人情報を含めた症例登録が可能となっており、個人情報保護法施行に関係なく、予後情報の高い追跡率を保つことが可能である。

がん診療連携拠点病院を中心に導入されている院内がん登録は施設内での登録であるため、個人情報保護法の影響を受けず、既存の病院情報システムなどと情報を共有するなど整備が進められている。現時点では院内がん登録、地域がん登録ともにすべての医療機関、自治体が運用しているわけではないが、将来的には院内がん登録のデータが地域がん登録に円滑に流れる情報共有の仕組みが期待される。

一方で各外科学科主導の全国登録、いわゆる臓器別がん登録は個人情報保護法による過剰反応の影響を受けて、多くの学会が全国登録を一時中断する状況となった。それぞれの学会が対策を講じ

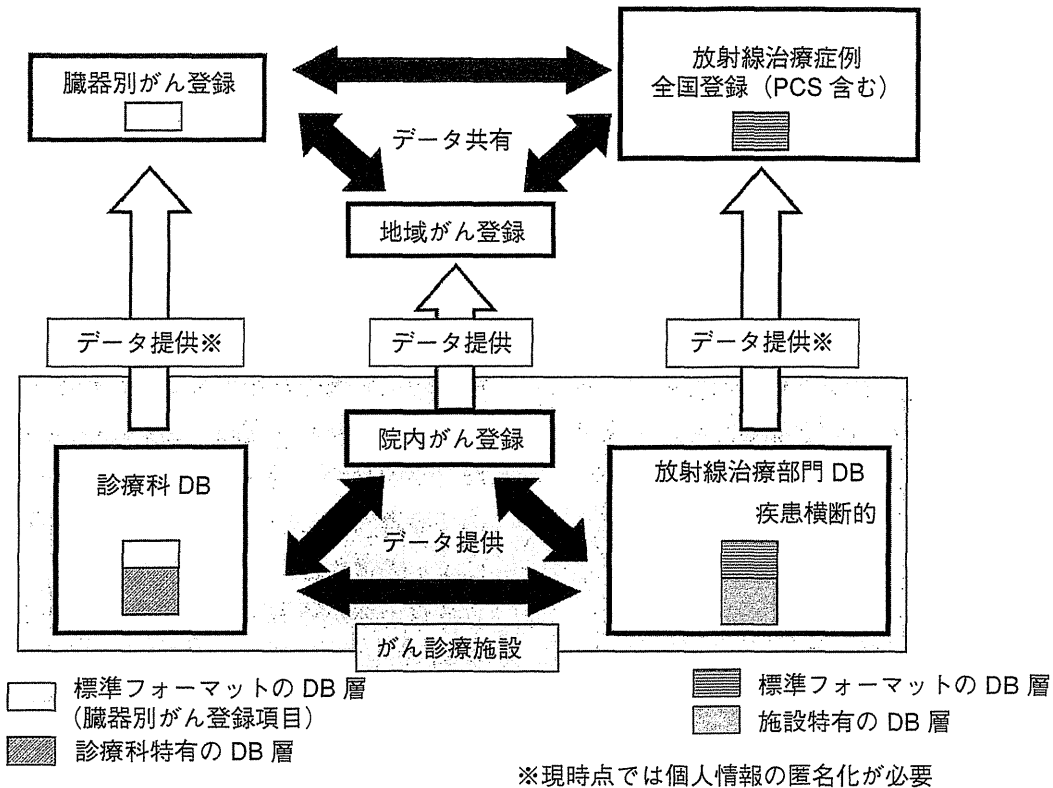


図2 がん登録の将来像

現在ほとんどの臓器別がん登録が登録を再開しているが、予後情報を含めた数年前の症例登録を行うことで個人情報を収集しない学会や、PCSと同様に個人情報を匿名化して症例登録を行うなど各学会で対応がさまざまであり、個人情報保護法施行前と同等の正確性のある予後情報の収集が最大の焦点となっている。臓器別がん登録のデータ元は各施設の医師が個人で自発的に集積・管理している症例データベース（診療科データベース）であり、病院情報システムや院内がん登録とは連携が取れていないのが一般的である。さらに個人情報保護法の施行に伴い、施設内であっても医師個人が患者の個人情報を含む症例データを持つことが厳しくなっており、データの集積・管理が難しくなっている。放射線腫瘍学分野でも外科系の臓器別がん登録と同様の放射線治療症例の全国登録を運用させるべく、日本放射線腫瘍学会（Japanese Society for Therapeutic Radiology and Oncology: JASTRO）と厚生労働科学研究費補助金第3次対がん総合戦略研究事業「がんの診療科データベースと Japanese National Cancer Database (JNCDB) の構築と運用（H16-3次が

ん-039, H19-3次がん—般-038, H22-3次がん—般-043）」（研究代表者：手島昭樹 以下、第3次対がん手島班）の連携の元、PCSを基盤とした登録項目の策定、システム開発を行っている。

図2にがん登録のデータの流れの将来像を示した。臓器別がん登録、放射線治療症例全国登録（PCSを含む）とともに将来的に正確な症例データ、とくに予後情報を収集していくためには診療科データベース（放射線治療部門データベースを含む）を各医師主体のものから各施設の情報システムの一部として運用し、病院情報システムや院内がん登録との連携により、施設内での症例データの共有・保管が行える仕組みが必要となる。さらに施設外の症例データの集合体である地域がん登録、臓器別がん登録、放射線治療症例全国登録間でも症例データの共有、保管が可能となればより正確性の高いデータの管理が可能となる。施設外でのデータの流れに関して、個人情報の保有が可能な地域がん登録と保有が困難であるためさまざまな対応を行っている臓器別がん登録、放射線治療症例全国登録では現時点でデータの共有・保管は困難である。解決策として、個人情報を匿名

化する方法を複数データベースで共通化させる方法がある。これにより匿名化記号で症例の照合が可能となるため、個人情報保持しない状態でデータの共有・保管が可能となる。

施設内外どちらのデータの共有・保管でも必要となる作業として各データベース間で共通している登録項目のフォーマットの統一化がある。とくに個人情報部分のデータ項目を統一化することで施設内でのデータ共有・保管はもちろん、匿名化記号同士の照合により施設外でのデータ共有・保管も可能となる。PCS, 放射線治療症例全国登録, 一部の臓器別がん登録では上記のデータ共有・保管の流れを前提として, 第3次対がん手島班と連携して, 個人情報部分のデータ項目を院内がん登録の標準登録様式に, 匿名化方法を前述のハッシュ関数を用いた匿名化に統一している。さらに他の臓器別がん登録の運営学会への提案を行っている。

米国では日本の院内がん登録にあたる米国外科学会によるNCDB (National Cancer Data Base) が整備されており, また1992年のがん登録修正法 (Cancer Registries Amendment Act) の成立により, SEER (Surveillance, Epidemiology and End Results) Programの規模が拡大され, がん登録国家プログラムNPCR (National Program of Cancer Registries) が立ち上がり, ほぼ全州で地域がん登録が行われることになるなどがん登録への環境整備が進んでいる。さらに死亡情報だけに限れば, 「National death index」と呼ばれる死亡情報を参照する制度があり, 社会保障番号 (social security number) で検索が可能となるなど, さまざまな体制整備がなされている。

医療制度の違いがあるため, 米国のシステムが日本にそのまま当てはめられるわけではないが, 法的な整備も考慮する必要がある。前述の匿名化記号による症例照合は, 正確な個人情報が入っていることが前提であり, 完全にデータの共有・保管が可能ない方法ではない。匿名化記号による症例照合は現時点での対応策である。同時に, 臓器別がん登録 (PCS, 放射線治療症例全国登録を含む) を地域がん登録と同様に, 個人情報を収集可能ながん登録事業として法律, ガイドライン, 倫理指

針上での明確な位置付けを要望していく必要がある。

まとめ

3次のPCS (PCS95-97, PCS99-01, PCS03-05)における個人情報の取り扱いの変遷とその対応方法を検証することで, 個人情報保護が医学研究 (とくにがん登録) へ与えた弊害と現状把握を行った。またPCSを含めたがん登録の今後の課題と対応策, 将来像について考案した。

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補助金第3次対がん総合戦略研究事業の手島班 (H19-3次がん一般-038) の援助を得て行われた。PCS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) 個人情報の保護に関する法律 e-Gov (総務省)
<http://law.e-gov.go.jp/htmldata/H15/H15HO057.html> (アクセス日: 2010/7/1)
- 2) Hank GE, Coia LR, Curry J: Patterns of Care Studies: Past, present, and future. *Semin Radiat Oncol* 7: 97-100: 1997
- 3) Coia LR, Hanks GE: Quality assessment in the USA: How the Patterns of Care Study has made a difference. *Semin Radiat Oncol* 7: 146-156: 1997
- 4) Tanisada K, Teshima T, Ohno Y, et al: Patterns of Care Study Quantitative Evaluation of the Quality of Radiotherapy in Japan. *Cancer* 95: 171-194: 2002
- 5) Teshima T, Japanes PCS Working Group: Patterns of care study in Japan. *Jpn J Clin Oncol* 35: 497-506, 2005
- 6) Yamauchi C, Mitsumori M, Sai H, et al: Patterns of care study of breast-conserving therapy in Japan: comparison of the treatment process between 1995 1997 and 1999 2001 surveys. *Jpn J Clin Oncol* 38: 26-30, 2007
- 7) Toita T, Kodaira T, Uno T, 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: 788-794, 2008
- 8) Kenjo M, Uno T, Numasaki H, et al: Radiation therapy for esophageal cancer in Japan: Results of

- the Patterns of Care Study 1999–2001. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **75**: 357–363, 2009
- 9) Uno T, Sumi M, Numasaki H, Mitsumori M, Teshima T, 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
 - 10) Ogawa K, Nakamura K, Onishi H, et al: External beam radiotherapy for clinically localized hormone-refractory prostate cancer: clinical significance of nadir prostate-specific antigen value within 12 months. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **74**: 759–765, 2009
 - 11) 医療・介護関係業者における個人情報適切な取り扱いのためのガイドライン 厚生労働省ホームページ <http://www.mhlw.go.jp/topics/bukyoku/seisaku/kojin/dl/170805-11a.pdf> (アクセス日: 2010/7/1)
 - 12) ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針. 厚生労働省 厚生労働省ホームページ <http://www.mhlw.go.jp/general/seido/kousei/i-kenkyu/genome/0504sisin.html> (アクセス日: 2010/7/1)
 - 13) 遺伝子治療臨床研究に関する指針 厚生労働省ホームページ <http://www.mhlw.go.jp/general/seido/kousei/i-kenkyu/idenishi/0504sisin.html> (アクセス日: 2010/7/1)
 - 14) 疫学研究に関する倫理指針 厚生労働省ホームページ <http://www.mhlw.go.jp/general/seido/kousei/i-kenkyu/ekigaku/0504sisin.html> (アクセス日: 2010/7/1)
 - 15) 臨床研究に関する倫理指針 厚生労働省ホームページ <http://www.mhlw.go.jp/general/seido/kousei/i-kenkyu/rinsyo/dl/shishin.pdf> (アクセス日: 2010/7/1)
 - 16) ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針 厚生労働省ホームページ <http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/iryousaisei01/pdf/01.pdf> (アクセス日: 2010/7/1)
 - 17) Secure Hash Standard. Federal Information Processing Standards (FIPS) Publication 180–2, U.S. Department of Commerce/National Institute of Standards and Technology, 2002

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

2. 総論・技術開発

データの正確性を高めるための工夫

沼崎 穂高*1 手島 昭樹*1 宇野 隆*2 中村 和正*3
角 美奈子*4 権 丈雅浩*5 光森 通英*6 日本 PCS 作業部会

Device for Improving the Accuracy of Data in Patterns of Care Study: Numasaki H*1, Teshima T*1, Uno T*2, Nakamura K*3, Sumi M*4, Kenjo M*5, Mitsumori M*6 and Japanese PCS Working Group (*1Department of Medical Physics and Engineering, Osaka University Graduate School of Medicine, *2Department of Radiology, Chiba University Graduate School of Medicine, *3Department of Radiology, Kyushu University Hospital at Beppu, *4Division of Radiation Oncology, National Cancer Center Hospital, *5Division of Medical Intelligence and Informatics, Hiroshima University Graduate School of Biomedical Sciences, *6Department of Radiation Oncology and Image-applied Therapy, Graduate School of Medicine, Kyoto University)

To improve the accuracy of data entered in the database, various technologies were developed for the three Patterns of Care Studies (PCS95-97, PCS99-01, PCS03-05). PCS database software has two main features, a "comprehensive logic checking function," and a "registrant assistance function." For the PCS99-01 survey, an online monitoring system for incorrectly inputted data was developed. In PCS03-05 survey, image database system including automatic extraction of radiation treatment planning information was developed. Furthermore, a method using a hash function to share data among multiple databases while protecting the anonymity of personal information was developed. The incorrectly-input rate of PCS was dramatically reduced from 0.47% (PCS95-97 early survey) to 0% (PCS99-01 late survey and PCS03-05).

Key words: PCS, Data accuracy, Technological development, Database

Jpn J Cancer Clin 56 (2): 95~103, 2010

はじめに

近年, IT (Information Technology) 化がさまざまな分野で進んでいる。医療現場でも病院情

報システム (Hospital Information System: HIS), 電子カルテ (Electronic Medical Record: EMR), 医用画像保管・電送システム (Picture Archiving and Communication System: PACS), 放射線情報システム (Radiology Information

*1 大阪大学大学院医学系研究科医用物理工学講座 *2 千葉大学大学院医学研究院放射線腫瘍学

*3 九州大学病院別府先進医療センター放射線科 *4 国立がん研究センター中央病院放射線治療科

*5 広島大学大学院医歯薬学総合研究科病態情報医科学講座

*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

System: RIS) などさまざまなシステムが導入され、医療情報の電子化が積極的に進められている。電子化により、膨大な情報の容易な集積、検索が可能となった。医学研究分野でもデータの収集、解析などがコンピュータを用いて行われるようになり、データ管理が容易になったが、データ入力時の誤入力などによる情報の正確性が問題となっている。

1996年、わが国において全国的な放射線治療の質を改善するために、厚生労働省がん研究助成金の支援を得て医療実態調査研究 (Patterns of Care Study: PCS)¹⁻⁴⁾を導入し、わが国の放射線治療過程の特徴とその経年変化を明らかにしてきた⁵⁻⁹⁾。

本報告では、厚生労働省がん研究助成金井上班 (10-17)、同手島班 (14-6)、同光森班 (18-4) で継続的に行われた3次のPCS (PCS95-97, PCS99-01, PCS03-05) において、データの正確性を高めるため開発・運用してきた技術、システムについて示す。

1 ● データの正確性を高めるための工夫

1) データ入力講習会

PCSの症例登録はコンピュータのデータベースソフトウェアによって行われる。そのメリットを十分に利用するためにデータ入力作業やソフトウェアに対する習熟度が必要となる。そこで3次のPCSすべてにおいて、訪問調査開始前に研究班メンバーを集めて、実際に使用するデータベースソフトウェアを用いたデータ入力講習会を開講した。さらに講習会で実際にデータ入力を行う訪問調査者の生の意見を取り入れることにより、データベースソフトウェアの改良を行った。

2) メーリングリスト、電子掲示板

研究班メンバー間で調査中の問題点や調査項目に関する不明点、データベースソフトウェアの不具合などをリアルタイムで共有し、解決するために、メーリングリストを構築した。メーリングリストは3次PCSで継続して利用された。

PCS03-05では専用Webサーバ上で

Microsoft SharePoint (Microsoft Corporation, Redmond, Washington, USA) を利用した専用サイトを構築した。研究班メンバーはその中の電子掲示板を用いてメーリングリストと同様に情報共有を可能にした。さらに訪問調査中の調査者からの意見を取り入れて改良された最新版のデータベースソフトウェアを専用サイトからダウンロードできるようにすることで調査者に常に最新の改良されたデータベースソフトウェアを利用可能とした。

3) オンライン誤入力監視システム

PCS99-01では研究班のメンバーのみがアクセス可能な専用Webサーバを構築した。調査者は訪問調査の初日にOpenSSH (Secure Shell)¹⁰⁾という暗号化経路を利用し、専用Webサーバに入力したデータを送付し、研究班のメンバーでデータのチェックを行い、暗号化経路と通じて結果を専用Webサーバにて閲覧可能とした。これにより、誤ったデータの早期発見を促すことが可能となった。

4) PCSデータベースソフトウェアでの誤入力低減対策

データベースソフトウェアについて、PCS95-97はFileMaker Pro 5.0 (FileMaker, Inc., Santa Clara, California U.S.A.) を、PCS99-01はMicrosoft Access 2000 (Microsoft Corporation, Redmond, Washington U.S.A.) を、PCS03-05はFileMaker Pro Advance 8.0 (FileMaker, Inc., Santa Clara, California U.S.A.) を使用した。データベースソフトウェアでの誤入力軽減対策は実際の調査と並行して行われた。実際の調査データに見つかった誤入力は大きく以下のような4つタイプに分類された。

- 不可欠データの未入力:

例: 生年月日のような、必ずカルテに記載のあるデータの未入力

- 単位間違い:

例: cmをmmなどとした誤り (想定範囲外の数値)

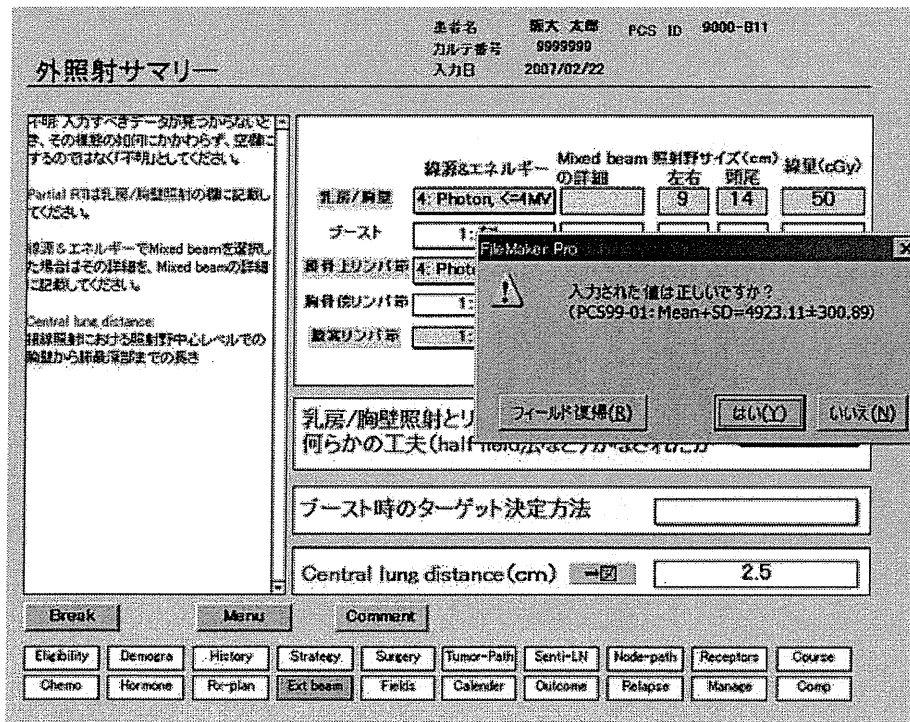


図1 データ誤入力論理的チェック機能の例 (PCS03-05 乳癌データベースソフトウェア入力画面)

乳房照射線量が PCS99-01 で収集されたデータの Mean±SD の範囲外であるため、ポップアップで警告が表示される。

- 論理的不整合：

例：死亡日より照射開始日が後になっているものなど。関連のある複数調査項目間の不整合によりわかる誤入力。

- その他：

例：近隣データの入れ違いや単純な入力ミス (想定範囲外の数値，内容)

上記の誤入力タイプを考慮したうえで，データベースソフトウェアに以降の機能を付加した。

- 1) データ誤入力論理的チェック機能

データ誤入力論理的チェック機能とは，データ入力時に適正範囲に入っていない値，あるいは必須項目として設定しているが入力されていない項目の値を論理的にチェックする機能である (図1)。これにより，想定範囲外の数値や内容のチェックが可能となる。たとえば，線量を cGy で入力する項目に Gy に換算した数値が入力された場合や，1700 年代の生年月日が入力された場合にポップアップで警告が表示される。PCS95-97

では，調査前半には同機能を搭載していなかったが，調査後半には適正範囲として研究班で妥当な範囲を想定し定めた値を用いた¹⁾。PCS99-01 では PCS95-97，PCS03-05 では PCS99-01 で収集されたデータの Mean±SD を用い，臨床に即した値を採用することにより，論理的チェック機能をさらに強化した。

- 2) データ入力者支援機能

データ入力者支援機能とは調査項目に関する医学的知識をデータベースソフトウェア上で随時閲覧可能とし，またある項目に値を入力することにより，他の項目の値が決定する場合には自動的に他の項目に値が入力される機能である (図2)。さらにデータの入力により次の入力欄が変更する動的テンプレートを採用した。たとえば，UICC の TNM 分類表が表示される，TNM のそれぞれの値を入力すると Stage が自動で入力されるなど，正確な TNM 分類の定義などが閲覧でき，自動で的確な値が入力されるため，入力者の覚え

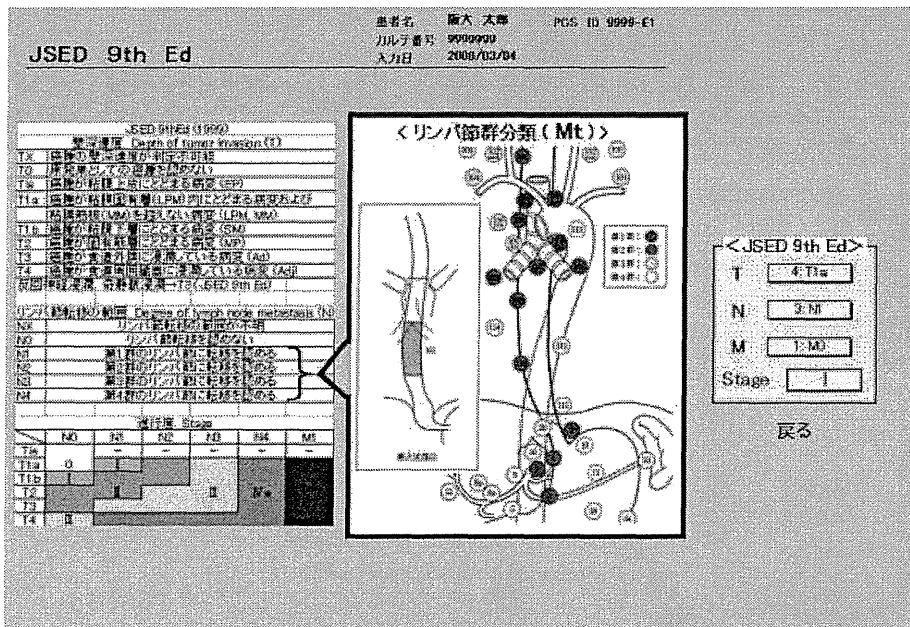


図2 データ入力支援機能の例 (PCS03-05 肺癌データベースソフトウェア入力画面)
 入力画面のヘルプボタンを押すことで調査項目に対する医学知識 (食道癌取扱い規約の病期分類) を閲覧できる。

違い、勘違いを抑制することが可能となった。

3) 調査項目間の論理的不整合チェック機能

調査項目間の論理的な不整合チェック機能とは、データ入力の終了時に、施設カルテ番号と不整合調査項目をリスト化し、Microsoft Excel (Microsoft Corporation, Redmond, Washington, USA) 上に表示する機能である (図3)。複数項目の入力値の関連性から、論理的な不整合データを警告する。また必須項目が入力されていない場合にも警告を促す。たとえば、死亡日より照射開始日が後になっている場合に警告が表示される。

5) 放射線治療計画画像の収集

PCS99-01, PCS03-05 では症例の文字・数値データとともに放射線治療計画画像を訪問調査時に収集した。画像データの収集は画像データを用いた解析のみならず、症例データの確認や補完にも利用した。データの収集はデジタルカメラを用いた画像フィルムの撮影によって行った。PCS99-01 では画像保存用の症例ごとのフォルダを自動作成し、症例データベースソフトウェアに

入力された施設カルテ番号をフォルダ名に自動的に割り当てる機能を付け、そのフォルダ内に撮影した画像フィルムのデータを保存した。PCS03-05 では上記に加えてフォルダに保存した画像を症例データベースソフトウェア上で閲覧可能とした。

2 ● データ誤入力の減少

前述の環境整備やデータベースソフトウェアの機能の付加による PCS95-97, PCS99-01, PCS0305 の調査期間の誤入力減少を図4に示した。実際に症例調査を行っている臨床医の意見を反映して技術開発は進められた。PCS95-97, PCS99-01 の調査期間は開発した技術を採用した時期により2群に分けられた。表1にそれぞれの調査期間と加えた誤入力低減対策との関係を示した。PCS95-97 の調査期間の内、データベースソフトウェアに誤入力論理的チェック機能が付いていない時期を1群、機能を付けた時期を2群とした。PCS99-01 の調査期間の内、調査項目間の論理的な不整合チェック機能が付いていない時期

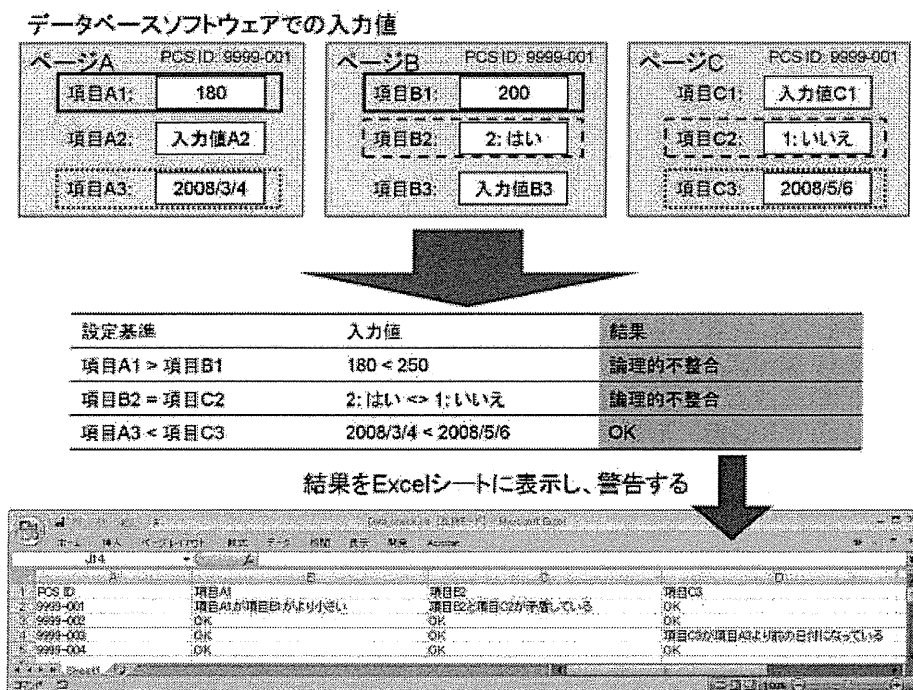


図3 調査項目間の論理的不整合チェック機能の概要
複数項目間の論理的不整合や日付の不整合をチェックし、Excelのシート上に表示する。

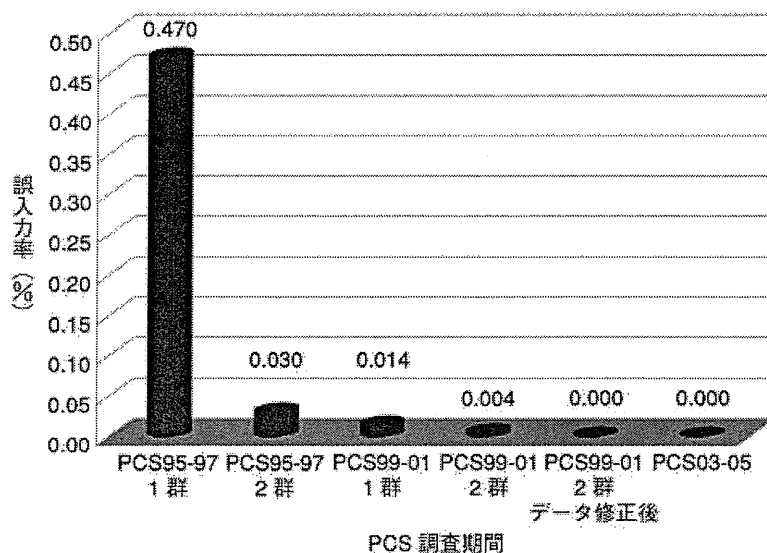


図4 PCSのデータ誤入力率推移

を1群、機能を付けた時期を2群とした。

PCS95-97の1群目の調査で0.470%であった誤入力率がPCS99-01の2群目の調査では0.004%と減少していた。さらに、PCS99-01の2群目の調査で訪問調査者の1人が調査項目間論理的

データチェックを使用していなかったことが判明したため、データセンターで論理的データチェック機能を使用し誤入力を発見、修正した。この修正により最終的に誤入力率は0となった。PCS03-05ではデータベースソフトウェアを終了する際

表1 PCS95-97, PCS99-01の訪問調査期間と技術開発スケジュール

調査開始時点で 付加した技術	PCS95-97		PCS99-01		PCS03-05
	1群 1998/9~ 1999/3	2群 1999/4~ 1999/9	1群 2002/7~ 2003/4	2群 2003/7~ 2003/12	2006/8~ 2008/12
データ入力講習会	+	-	+	-	+
メーリングリスト	+	+	+	+	+
オンライン誤入力監視システム	-	-	+	+	-
データ誤入力論理的チェック機能	-	+	+	+	+
データ入力者支援機能	-	-	+	+	+
調査項目間の論理的不整合チェック機能	-	-	-	+	+
画像データベースソフトウェア	-	-	+	+	+
個人情報匿名化ソフトウェア	-	-	-	-	+

に調査項目間論理的データチェック機能の使用の有無を問うポップアップを表示し、調査者に同機能の使用を促したため、全調査者が同機能を使用し、誤入力は0となった。

3 ●●● その他の技術開発

1) 放射線治療計画データの自動抽出

放射線治療計画装置 (Radiation Treatment Planning System: RTP) から出力した画像を含めた放射線治療データを自動的にデータベースに格納するソフトウェアを開発した。RTP から出力されたデータは、文字・数値データは症例データベースとして、画像データは画像データベースとして自動的に格納される。個人情報データベースに格納する際に匿名化する。データフォーマットは RTOG (Radiation Therapy Oncology Group), DICOM-RT (Digital Imaging and Communications in Medicine Supplement 11 Radiotherapy Objects) の両フォーマットに対応している。このソフトウェアによりこれまで調査者が入力していたデータ項目の内、RTP に蓄積されているデータは自動抽出されるため、より正確なデータの収集が可能となる。PCS03-05 では前述のデジタルカメラによる画像データ収集とは別に本システムによるデータ収集を試験的に行い、データ収集が可能であることが確認された。

一方で RTP から出力されるデータフォーマットが RTOG もしくは DICOM-RT であってもバージョンによる違いなどからデータ形式が統一されておらず、各施設の RTP の仕様を確認してからシステムをつくりかえる必要があり、訪問調査の時間的な制約から今回は本格運用には至らなかった。

2) 複数データベース間の情報共有・補完

PCS03-05 では、収集項目の個人情報部分を、現在がん診療連携拠点病院を中心に整備が進められている「院内がん登録」の標準登録様式に合わせた。これにより個人情報部分での症例照合が容易になり、施設内でのデータベース間のデータの共有・補完が可能となる。

「2. 総論・技術開発 1) PCS と個人情報保護」でも述べたように 2005 年 4 月に個人情報保護法が施行され、個人情報の収集が難しくなったため、PCS のような疫学的な側面を持つ症例調査研究において、予後情報などの追跡調査が困難となる問題が発生している。PCS03-05 では個人情報部分の統一化とともに個人情報を匿名化する方法を複数データベースで同一にすることを提案した。これにより、匿名化記号で症例照合が可能となる。匿名化の方法として、ハッシュ関数を用いた、与えられた原文から固定長の擬似乱数 (ハッシュ値) を生成する演算手法である¹²⁾。同じ

原文からは同じハッシュ値が必ず生成されるため、複数データベース間での重複症例のチェックや予後情報の追跡調査が個人情報の収集なしに可能となる。

4 ● ● ● 考 察

PCS では調査を重ねるごとに新たな技術開発を行い、さらにその技術を実際を使用することで、収集データの正確性を高めてきた。これは技術開発を行うデータセンターのメンバーと実際に症例調査を行う臨床医との密接な連携によるものである。一方で、誤入力のチェックを多段階にしたことによる調査時間の増加という弊害も生まれた。データ入力終了時に誤入力が指摘されると、再度紙カルテもしくは電子カルテからデータを検索し、確認する作業が必要となる。訪問調査は限られた時間の中で行われるが、機能の有効性を考えると、データ入力源での誤入力チェックは外すことはできない。解決策として、定期的に調査項目を見直し、不必要と思われる項目を削除し時間短縮を行うことや、データベースソフトウェアのレイアウトの再考（実際の調査の流れに沿った入力項目の順序の変更など）が検討された。PCS99-01の2群とPCS03-05で誤入力率が0となったが、これは開発した機能でカバーしうる範囲での誤入力であり、実際にはまだ潜在的な誤入力が存在している。たとえば、1日単位の日付のずれや複数項目間でのチェックができない単一項目の選択ミスなどがある。このようにコンピュータ技術を用いた誤入力のチェックには現時点で限界があるため、データ入力者は技術のみに頼らず、慎重なデータ入力を心がけることで、データの正確性をより高めることができる。

RTPからのデータ抽出に関して、米国の先端技術QAコンソーシアム(Advanced Technology QA Consortium: ATC)では、RTPからの出力データを収集し、QA/QCを行う大規模な画像支援治療QAセンター(Image-Guided Therapy QA Center: ITC)を立ち上げている。日本では日本臨床腫瘍研究グループ(Japan Clinical Oncology Group: JCOG)がATCのシステムを借り

てQA/QCを行っているが、米国のような独自の仕組みはない。PCSが開発したソフトウェアの用途は現時点ではデータ収集に絞られているが、米国ATCのような大規模QA/QCシステムの開発の基盤技術となり得るものである。一方で、近年メーカーの放射線治療部門の情報システム開発が増加している。近年の放射線治療患者の急増を考えると上記放射線治療部門情報システムの普及率は飛躍的に伸びることが想定されるため、メーカーとの共同研究、情報交換も積極的に行う必要がある。さらに、放射線治療分野の情報連携に関して、日本IHE協会放射線治療企画/技術委員会(Integrating the Healthcare Enterprise -Japan Radiation Oncology: IHE-J RO)が発足し、放射線治療部門の業務フローの洗い出しや、各種モダリティ間のデータ連携の標準化の検討を行っている。放射線治療分野では技術の高度化、患者数増加により詳細な治療情報が大量に発生しており、各メーカーやIHE-J ROと連携しながら必要なデータがシームレスに流れる環境を整えていく必要がある^{13~17)}。

PCSは放射線治療情報だけでなく、診断情報、外科手術療法、化学療法、予後情報まで詳細に収集している。それらの情報は放射線治療部門だけでは収集できず、紙あるいは電子カルテや各診療科のカルテを参照しながらの入力となる。PCS03-05では個人情報部分を院内がん登録と一致させて将来情報を共有可能としているが、他科のデータベース(各診療科データベース)も同様の方法でデータを連携することが可能となれば、施設内でのデータ共有・補完が可能となり、これはPCSに限らず多くの臨床研究にとって、また研究のみならず日常の診療においても大きなメリットとなる。「2. 総論・技術開発 1) PCSと個人情報保護」でも述べたように、現在日本では、上記の施設内でのデータ連携、さらに施設外での全国的ながん症例登録である地域がん登録、臓器別がん登録(PCSも含む)間でのデータ連携を行う体制づくりが進んでいる。

一方で複数のデータベース間のデータ共有・補完にも問題点がある。複数のデータベースの共通項目に異なるデータが入力されていた場合のデー

タの選択である。標準的な基準がある場合、あるいは時系列で処理が可能な場合は自動的にデータを正しい値に修正であるが、医療分野のデータには自動的に判別が不可能な項目が数多く存在する。また施設ごとに、あるいは診療科ごとに基準が異なる場合もあり、それぞれのデータベースの値を一括で修正することは困難である。PCSでは収集するデータ項目に関して、技術開発者と臨床医とが緻密な連携をとり、チェック機能の基準などをつくり上げてきた。施設内のデータ共有・補完を行うには、技術者だけでシステムを開発するのではなく、実際にデータを扱う臨床医の意見も取り入れ、緻密な連携をとっていく必要がある。

施設内でのデータ共有・補完が徹底されれば、施設単位でのデータの正確性・信頼性が向上する。精度の高いがん情報を施設が保有することは、そのデータを扱う施設単位での研究、多施設共同研究、さらには全国的ながん登録（地域がん登録、臓器別がん登録）のデータ精度を向上させる。

PCSにおける技術開発は、実際に症例調査を行っている臨床医の立場から出てきた意見を反映し、さらにその技術を現場で使用し成熟させてきたものであり、他のデータベースにも応用できる技術である。またデータ項目は標準的な項目から最先端治療技術まで網羅したものとなっており、放射線治療部門データベースとして利用可能であるため、調査終了後は部門データベースとして利用できるようにデータベースソフトウェアを提供してきた。データベースソフトウェアに関しては、臨床現場で多く利用されている点、またカスタマイズが比較的容易である点を踏まえて当面はFileMakerを開発の主流としているが、放射線治療部門の情報整備が進めばメーカー開発のシステムに移行するであろう。

まとめ

PCSで開発した誤入力低減のためのさまざまな機能、システムにより、単純な誤入力やデータ間不整合の減少が可能となった。RTPからの

データ自動抽出や複数データベース間でのデータ共有・補完のノウハウを利用すれば、さらに精度の高いデータが収集されることとなる。これらの技術開発が他のデータベースでの誤入力の問題を解決するための一助になるものと考えられる。

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補助金第3次対がん総合戦略研究事業の手島班(H19-3次対がん一般-038)の援助を得て行われた。PCS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) Hank GE, Coia LR, Curry J: Patterns of Care Studies: Past, present, and future. *Semin Radiat Oncol* 7: 97-100; 1997
- 2) Coia LR, Hanks GE: Quality assessment in the USA: How to the Patterns of Care Study has made a difference. *Semin Radiat Oncol* 7: 146-156; 1997
- 3) Tanisada K, Teshima T, Ohno Y, et al: Patterns of Care Study Quantitative Evaluation of the Quality of Radiotherapy in Japan. *Cancer* 95: 171-194; 2002
- 4) Teshima T, Japanes PCS Working Group: Patterns of care study in Japan. *Jpn J Clin Oncol* 35: 497-506, 2005
- 5) Yamauchi C, Mitsumori M, Sai H, et al: Patterns of care study of breast-conserving therapy in Japan: comparison of the treatment process between 1995 1997 and 1999 2001 surveys. *Jpn J Clin Oncol* 38: 26-30, 2007
- 6) Toita T, Kodaira T, Uno T, 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: 788-794, 2008
- 7) Kenjo M, Uno T, Numasaki H, et al: Radiation therapy for esophageal cancer in Japan: Results of the Patterns of Care Study 1999-2001. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 75: 357-363, 2009
- 8) Uno T, Sumi M, Numasaki H, 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
- 9) Ogawa K, Nakamura K, Onishi H, et al: External beam radiotherapy for clinically localized hormone-refractory prostate cancer: clinical significance of

- nadir prostate-specific antigen value within 12 months. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 74: 759-765, 2009
- 10) OpenSSH, <http://www.openssh.com/> (アクセス日: 2010/7/1)
 - 11) Kinoshita K, Teshima T, Ohno Y, et al: Logical Checking Function Increases Accuracy of Data Entry in the Patterns of Care Study. *Strahlenther Onkol* 179: 107-112, 2003
 - 12) Secure Hash Standard. Federal Information Processing Standards (FIPS) Publication 180-2, U.S. Department of Commerce/National Institute of Standards and Technology, 2002
 - 13) Normal Treatment Planning-Simple (NTPL-S), IHE wiki http://wiki.ihe.net/index.php?title=Normal_Treatment_Planning-Simple (アクセス日: 2010/7/1)
 - 14) Multimodality Registration for Radiation Oncology (MMR-RO), IHE wiki: http://wiki.ihe.net/index.php?title=Multimodality_Registration_for_Radiation_Oncology (アクセス日: 2010/7/1)
 - 15) Radiotherapy Treatment WorkFlow (TRWF), IHE wiki: http://wiki.ihe.net/index.php?title=RT_Treatment_Workflow (アクセス日: 2010/7/1)
 - 16) Enterprise Schedule Integration Profile (ESI), 日本 IHE 協会ホームページ http://www.ihe-j.org/file2/comments/IHE-J_RO_TF_Volume_1_Supplement_for_Enterprise_Schedule_Integration_v0.1b.pdf (アクセス日: 2010/7/1)
 - 17) Enterprise Schedule Integration Profile (ESI), 日本 IHE 協会ホームページ http://www.ihe-j.org/file2/comments/IHE-J_RO_Volume_2_Supplement_EnterpriseIntegrationScheduling_v0_7_jk_jw_b.pdf (アクセス日: 2010/7/1)

5 α DH-DOC (5 α -dihydro-deoxycorticosterone) activates androgen receptor in castration-resistant prostate cancer

Motohide Uemura,^{1,2} Seijiro Honma,³ Suyoun Chung,¹ Ryo Takata,⁴ Mutsuo Furihata,⁵ Kazuo Nishimura,² Norio Nonomura,² Yasutomo Nasu,⁶ Tsuneharu Miki,⁷ Taro Shuin,⁸ Tomoaki Fujioka,⁴ Akihiko Okuyama,² Yusuke Nakamura¹ and Hidewaki Nakagawa^{1,9,10}

¹Laboratory of Molecular Medicine, Human Genome Center, Institute of Medical Science, The University of Tokyo, Tokyo; ²Department of Urology, Osaka University School of Medicine, Suita; ³ASKA Pharmaceutical Co. Ltd., Kawasaki; ⁴Department of Urology, Iwate Medical University, Morioka; ⁵Department of Pathology, Kochi University Medical School, Nankoku; ⁶Department of Urology, Okayama University School of Medicine, Okayama; ⁷Department of Urology, Kyoto Prefectural University of Medicine, Kyoto; ⁸Department of Urology, Kochi University Medical School, Nankoku; ⁹Laboratory for Biomarker Development, Center for Genomic Medicine, RIKEN, Tokyo, Japan

(Received March 10, 2010/Revised April 27, 2010/Accepted April 30, 2010/Accepted manuscript online May 17, 2010/Article first published online June 17, 2010)

Prostate cancer often relapses during androgen-depletion therapy, even under the castration condition in which circulating androgens are drastically reduced. High expressions of androgen receptor (AR) and genes involved in androgen metabolism indicate a continued role for AR in castration-resistant prostate cancers (CRPCs). There is increasing evidence that some amounts of 5 α -dihydrotestosterone (DHT) and other androgens are present sufficiently to activate AR within CRPC tissues, and enzymes involved in the androgen and steroid metabolism, such as 5 α -steroid reductases, are activated in CRPCs. In this report, we screened eight natural 5 α DH-steroids to search for novel products of 5 α -steroid reductases, and identified 11-deoxycorticosterone (DOC) as a novel substrate for 5 α -steroid reductases in CRPCs. 11-Deoxycorticosterone (DOC) and 5 α -dihydro-deoxycorticosterone (5 α DH-DOC) could promote prostate cancer cell proliferation through AR activation, and type 1 5 α -steroid reductase (SRD5A1) could convert from DOC to 5 α DH-DOC. Sensitive liquid chromatography-tandem mass spectrometric analysis detected 5 α DH-DOC in some clinical CRPC tissues. These findings implicated that under an extremely low level of DHT, 5 α DH-DOC and other products of 5 α -steroid reductases within CRPC tissues might activate the AR pathway for prostate cancer cell proliferation and survival under castration. (*Cancer Sci* 2010; 101: 1897–1904)

Prostate cancer (PC) is the most common malignancy in men and the second-leading cause of cancer-related death in Western countries.⁽¹⁾ The androgen-androgen receptor (AR) signaling pathway plays a central role in PC development and progression, and PC growth is androgen-stimulated. Androgen depletion (castration) is usually effective for a limited duration and eventually PC evolves to regain the ability to grow despite low levels of circulating androgens.⁽²⁾ This more aggressive and castration-resistant phenotype has been termed castration-resistant prostate cancer (CRPC). Treatment options for CRPC are an unmet need with docetaxel being the only agent that has been shown to prolonged survival,^(3,4) but its survival benefit is limited. Hence, many groups are now attempting various approaches to identify novel molecular targets or signaling pathways that contribute to the CRPC phenotype and some strategies are currently being tested in clinical trials in CRPC.^(5,6)

Several clinical observations have been offering clues that AR signaling is still active and required in most CRPC. PSA (prostate specific antigen) declines after the initiation of androgen-depletion therapy (ADT), but a subsequent rise of PSA is commonly the first sign of disease progression. This indicates

that reactivation of AR signaling accompanies the development of CRPC.^(2,5,6) Within several androgen-target tissues such as the prostate, testosterone is converted to 5 α -dihydrotestosterone (DHT), which is the most potent natural androgen. Although ADT can lead to a drastic reduction of the serum circulating testosterone level (to <5%), the intraprostatic concentration of DHT remains at ~40% in CRPCs,^(7–10) indicating that CRPC cells preserve their DHT level to maintain their AR signaling pathways and survive under the castrated condition. The conversion from testosterone to DHT is catalyzed by 5 α -steroid reductase enzymes, and three types of human 5 α -steroid reductase enzymes have been reported so far.⁽¹¹⁾ In the normal prostate and benign prostate diseases, type 2 isozyme is expressed dominantly and responsible for DHT production. On the other hand, in prostate cancer tissues, the type 2 isozyme expression is dramatically down-regulated and the expressions of types 1 and 3 isozymes are up-regulated, indicating that type 1 and type 3 isozymes are mainly responsible for DHT production in PC tissues, especially in CRPCs under the castration condition.^(10,11) Although the biological significance and the mechanism of this switching toward types 1 and 3 isozymes in CRPCs remain completely unknown, the question then arises whether these 5 α -steroid reductase enzymes can produce other 5 α DH steroids to activate AR or other steroid receptors as well as DHT and may provide some survival advantages to CRPC cells in the castration condition.

In this study, we screened eight natural 5 α DH steroids for candidates that could be produced by 5 α -steroid reductases to activate the AR signaling pathway in CRPCs, and identified 11-deoxycorticosterone (DOC) as a novel substrate for 5 α -steroid reductases in CRPCs. We demonstrated that DOC and 5 α -dihydro-deoxycorticosterone (5 α DH-DOC) could stimulate AR activity in CRPC cells and type 1 5 α -steroid reductase could convert from DOC to 5 α DH-DOC *in vitro* and *in vivo*. Furthermore, we measured 5 α DH-DOC levels in clinical CRPC tissues, and detected 5 α DH-DOC in some clinical CRPC tissues. These findings implicated that under the castration condition, CRPC cells might take advantage of 5 α DH-DOC and other products of 5 α -steroid reductases to maintain their AR pathway for their survival, and also they provide new insights in molecular mechanisms of CRPC progression and some clues to develop new therapeutic strategies for CRPC.

¹⁰To whom correspondence should be addressed.
E-mail: hidewaki@ims.u-tokyo.ac.jp