

図3 タイプIIデバイスでの形態学的所見

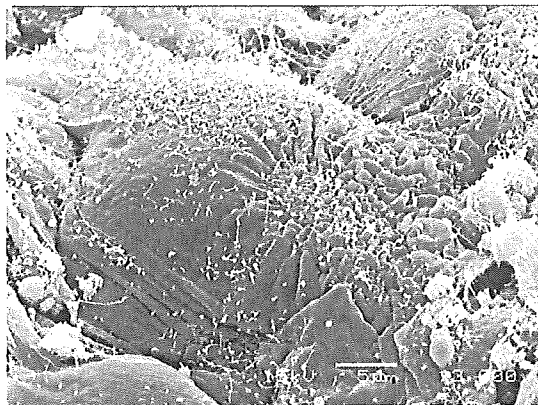


図4 走査電子顕微鏡による表面の観察

超音波による殺腫瘍細胞効果を検証するために、モデル脳腫瘍（T98G glioblastoma 細胞）の培養液に超音波を照射して、死細胞率を算出した。

超音波強度を  $2.61\text{W}/\text{cm}^2$  として、超音波の効果を修飾すると考えられるマイクロバブル製剤として、ガラクトース・パルミチン酸混合物注射液を  $30\text{mg}/\text{ml}$  で使用した。超音波を 0 秒、10 秒、20 秒、40 秒照射したところ、死細胞率はそれぞれ約 0%、20%、40%、75%であった。

ガラクトース・パルミチン酸混合物注射液の濃度の影響を見るため、超音波強度を

$2.61\text{W}/\text{cm}^2$ 、照射時間を 20 秒に、濃度を  $0\text{mg}/\text{ml}$ 、 $30\text{mg}/\text{ml}$ 、 $60\text{mg}/\text{ml}$ 、 $120\text{mg}/\text{ml}$  として細胞障害性を測定した。それぞれ約 15%、35%、75%、75%と、バブルが低濃度のときはバブル使用量と細胞障害性について相関が認められたが、高濃度では相関を認めなかった。

超音波とバブルの相互関係を確認するために、超音波は強度  $2.61\text{W}/\text{cm}^2$  で 20 秒の照射の有無、ガラクトース・パルミチン酸混合物注射液の有無の組み合わせで、計 4 通りの細胞障害性を測定した。この結果、マイクロバブル単独では細胞障害性を示さなかったが、超音波単独では殺細胞効果を示した。両者が組み合わせられることで、効果が増強されることが確認された。

#### D. 考察

低侵襲で効果的、正確で安全な治療法の開発として、微細内視鏡を使用した局所治療の開発を支援する技術開発として行っている研究開発であるが、今回の結果から超音波照射は治療技術として単独で利用できる可能性が出てきた。

超音波単独としては収束超音波があるが、今回の機序はこれとは異なっている。今後継続して研究開発を続けていくが、如何に局所に適切に超音波を届け、病変のみに集めるかが大きな懸案と考えられる。マイクロバブルは腫瘍選択性が無く、その点で適切な薬剤と組み合わせる局所投与する、本来の治療概念は有効であると考えられる。

#### E. 結論

3次元脳腫瘍モデルの構築において、基礎的なモデルを構築した。また脳腫瘍培養

細胞に対する超音波とマイクロバブルの殺細胞効果を確認した。

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表

1. Kobayashi T, et al. A flexible endoscopic surgical system: first report on a conceptual design of the system validated by experiments. *Jpn J Clin Oncol*, 35(11): 667-671, 2005.
2. Iinuma G, Kobayashi T, et al. Recent advances in radiology for the diagnosis of gastric carcinoma. The diversity of gastric carcinoma. Pathogenesis, Diagnosis, and Therapy. Springer: 221-232, 2005.
3. Iinuma G, Kobayashi T, et al. Vascular virtual endoluminal visualization of invasive colorectal cancer on MDCT colonography. *Am J Roentgenol*, 184: 1194-1198, 2005.
4. 小林寿光, ほか. 肺腫瘍の CT ガイド下気管支鏡検査. *からだの科学 増刊「高度先進医療」*: 13-16, 2005.
5. 菅原明彦, 小林寿光, ほか. CT ガイド下極細径気管支鏡検査. *呼吸器科*, 8: 266-272, 2005.
6. 菅原明彦, 小林寿光. 磁気を応用した微細鉗子・内視鏡の開発. *日本臨牀*, 64: 353-357, 2005.

G. 知的財産権の出願・登録状況

なし。

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)  
(分担)研究報告書

精密誘導手術を実現する新しいナビゲーションシステムと手術戦略デスクの開発

(分担)研究者 伊関 洋  
東京女子医科大学 先端生命医科学研究所

研究要旨 Quality of Therapy (QOT)を極限まで高め、術前の精緻なプランニングに基づき、術中情報を(リアルタイムに)反映しながら実行する正確・安全な手術を誘導する技術開発を目的とし、今年度はナビゲーションシステムと手術戦略デスクを中心に研究開発を行った。具体的には1)術中拡散強調画像ナビゲーションシステムの分解能向上、2)化学的ナビゲーションの信頼性評価、3)術中情報統合・提示・管理に関する研究開発、4)新しいカメラを用いたナビゲーションシステムの基礎検討を行った。

#### A. 研究目的

2000年3月に本学に開設したインテリジェント手術室(OpenMRI手術室)では現在までの200例を越す臨床経験と、それに伴って来た術中情報可視化・統合技術により、悪性脳腫瘍手術において平均摘出率及び全摘率の向上という顕著な臨床的知見を得ることが出来た。また、精緻な腫瘍情報の可視化の成功に伴い、その情報に見合う精緻な手術手技の確立が新たに必要不可欠となった。

精緻な医療情報を元に精緻な治療を行う精密誘導手術(Precision-guided Surgery)を脳腫瘍摘出手術において実現する新たな手術システムを開発するに当たり、我々は以下の点に着目した。

##### 1) 術中拡散強調画像ナビゲーションシステムの開発

fMRI・術中皮質電極刺激による機能領域の同定のみならず、そこから大脳・体幹へつながる神経線維のネットワークの可視化が必要である。

##### 2) 化学的ナビゲーションの発光強度・探査システムの改良

現在行っている5-アミノレブリン酸(5ALA)を用いての腫瘍蛍光同定を発展し、精緻なナビゲーションを行うシステムが不可欠である。

##### 3) 術中情報統合・表示・管理に関する研究開発

手術情報の共有に基づく手術の円滑な進行、手術室内の人員の最適配置、チーム医療サポート体制の確立を支援する情報統合管理システムの開発が必要である。

##### 4) 新しいマーカ・カメラを用いたナビゲーションシステム

現在のナビゲーションシステムに存在する、

認識領域の狭さ、死角、精度の問題を解決することが必要である。

本事業においてはこれらの要素技術検討を通じ、新たな脳腫瘍摘出手術システム開発に必要な技術基盤の確立を目指している。昨年度の研究では、1)術中MRIによる拡散強調画像を利用した錐体路ナビゲーションの試作、2)分光計測器による5ALA腫瘍蛍光計測の高感度・高分解能化、3)Ethernetを介した遠隔患者情報統合・提示・管理システムの構築、4)光学式手術ナビゲーションシステムの新規マーカ・カメラの検討を行った。本年度はこれらの要素技術試作・検討をベースに、要素技術基盤確立に向けた更なる技術向上を目指した。

#### B. 研究方法

目的にあげた4要素に対し、具体的に以下の方法で研究を行った。

##### 1) 術中拡散強調画像ナビゲーションシステムの改良と評価

錐体路に近接する脳腫瘍摘出術では、運動機能を如何に保護するかが重要な問題である。運動機能の局在を確認するためには、脳表から電気刺激し四肢で筋電図を計測する運動誘発電位(MEP)等が行われる。しかし、この方法は運動神経線維が保存されているかどうかの指標になるが、手術操作している場所から神経線維までの距離や位置関係に関しての情報を与えない。一方、術前にMRIにより神経線維束を描出する拡散テンソル画像は手術計画に有用であるが、術中に参照するには手術操作に伴うブレインシフトのため限界がある。本研究では、脳腫瘍摘出術において運動神経線維の意図し

ない損傷を防ぐため、錐体路を含む神経線維束を術中に画像化しブレインシフトに対応した正確な位置情報を示すことをめざした。

対象は、錐体路近傍に病変を有する脳腫瘍患者とした。患者の頭部は、特製の半円形の固定具でピンにより固定した。術中MRI (0.3T) 撮影時には、半円形のコネクターを固定具に連結して受信コイルを構成した。撮影条件は、通常のT1、T2強調画像 (T1W, T2W) に加え拡散強調画像 (DWI) とした。DWIは、Motion Probing Gradientを患者の前後方向に印加する方法とした。撮影は、開頭後と腫瘍摘出後、及び適宜行った。手術ナビゲーションでは、これらの画像上に、光学式位置計測装置で計測した術具先端の位置を表示した。DWI上の神経線維束付近では皮質下深部直接電気刺激により運動機能の局在を評価した。

本年度の研究では、昨年度得られた拡散強調画像ナビゲーションの結果を元に、更なる画質向上のため、以下の点の再検討と対策を行った。

- a) 頭部固定フレーム一体型DWI撮像コイル支持台の改良  
コイル支持台の自由度・可動域を再検討し、患者頭部をMRIガントリ中心部付近により近く設置できるようにした。
- b) 撮影プロトコルの改良  
上記の支持台改良により、より均一度の高い磁場内での撮像が可能になった。そこで磁場条件の向上に基づき撮像プロトコルを見直し、ボクセルサイズを従来の $2.7 \times 2.5 \times 8\text{mm}$ から $1.95 \times 1.95 \times 5\text{mm}$ へ向上させた。

以上の改良を加えた新しい拡散強調画像ナビゲーションシステムを用い、錐体路の術中可視化とその信頼性の臨床評価を行った。

対象は、2003年9月から2005年11月までに錐体路近傍の脳腫瘍摘出術を行った19症例とした。書面によるインフォームドコンセントを得た。術中の撮影には、0.3T MRI (AIRIS® II, 日立メディコ) を使用した。撮影方法は、比較的撮影時間が短い拡散強調イメージングとした (EPIシーケンス, b:700 mm/s<sup>2</sup>, MPG方向:A-P)。この撮影のため (患者の) 頭部固定・MR撮影用一体化コイルを作製した。撮影は開頭後と腫瘍摘出後に行った。両画像で錐体路の位置を計測し、シフトを算出した。また、これらの画像を基に手術ナビゲーションを行った。錐体路近傍を手術操作する場合は皮質下電気刺激を行い、運動機能の有無を確認することで画像の妥当

性を検証した。

## 2) 化学的ナビゲーションの発光強度・探索システムの信頼性評価

5-ALAを用いた腫瘍の蛍光同定法は、蛍光により腫瘍細胞領域を肉眼で直感的に観察可能である。しかし一方で励起光や他の波長の光を排除し蛍光のみを観察するためのフィルタの使用において、フィルタ取り付け作業の煩雑化、フィルタによる視野の色合い変化の問題がある。また、肉眼によるセンシングは蛍光の光量が十分でないと腫瘍細胞同定の感受性・分解能が低い結果となる (実際は腫瘍細胞が存在し蛍光を発しているが肉眼では確認できない)。また、蛍光波長に近い外乱光が存在すると計測の信頼性が損なわれてしまう。

そこで本研究事業では昨年度、効率的な紫外線励起と正確な蛍光測定による精緻な腫瘍同定を実現するために、635nmの蛍光励起光をスペクトログラムで確認する計測系を構築し、摘出標本およびInvivo実験により腫瘍からの蛍光の波長及び強度をスペクトログラムで評価する系を開発した。今年度は本システムを用い、5ALA術中蛍光診断法の信頼性評価を行った。

肉眼的観察による5-ALA術中蛍光診断法はGd陽性の症例には有効だが、Gd陰性の神経膠腫では発光の見られないことが多い。これら腫瘍に対し、定量的な計測により術中蛍光診断が可能かについて検討を行った。過去100例の5-ALAによる蛍光診断を行った症例のうち、コントロールを対象として蛍光波長域および強度の定量測定が可能であった10例に対して病理診断による検討を行った。症例の内訳は初発grade IV-2例、grade III-4例、grade II-3例、再発grade IV-1例である。

## 3) 術中情報統合・提示・管理に関する研究開発

術中MRIによる解剖学的画像情報、PET、5-ALA、術中拡散強調画像を統合表示し、術者に正確に機能領域・正常組織・腫瘍領域を提示するための術中画像統合・表示技術についての研究開発を行ってきた。今年度はそのプロトタイプとしてリモート戦略拠点より、手術室内機器 (MRI、PC、ナビゲーションシステムなど) の情報のモニタリングと操作を可能にするリモート手術支援システムを昨年度試作した。

本年度はこの手術における情報管理基盤システムをさらに高度化するために、手術室内での術者・機械出し・外回り看護師のタスクのユニット単位での系統的分類と作業シーケンス

の表示を通じた、手術パスのWebベース術中提示・管理・分析システムの基礎構築を行った。

本システムの構築には基本フレームとしてShareFast([http://sharefast.sourceforge.net/index\\_j.html](http://sharefast.sourceforge.net/index_j.html))を用いた。大開頭下腫瘍摘出術の器械出し・外回り看護師作業マニュアル(東京女子医科大学病院)と、2例の大開頭下腫瘍摘出術の様子を撮影したビデオ映像を元に系統的作業分類を行った。この作業を元に、1)テキストだけでなく図表等の利用も可能で、2)系統的作業分類に基づいたフローチャート型表示の、3)ブラウザベースで適宜改訂作業を簡便に行うことの出来る、Webベース手術パス・マニュアル提示システムを構築した。

#### 4) 新しいカメラを用いたナビゲーションシステム

狭く限られた術空間において適切な位置に機器を配置し円滑に手術を遂行することは、精密誘導技術の確立と安全性の担保において非常に重要である。手術機器が執刀医に適した配置ならば、手術のパフォーマンスを高水準に高めることが容易になる。逆に不便な配置ならば、機器のパフォーマンスを十分に生かすことができないことはもちろん、常に機器に対する配慮を必要とされるため執刀医自身のパフォーマンスをも低下させることが考えられる。しかしながら、現在手術中にどこの位置にどの機器を配置すればよいかについては術者の経験によるところが大きく、配置最適化の手法についての見当はされていない。

我々は手術機器の最適位置を定量的に求めるために3D-CADを用いて手術現場における器具の配置をシミュレートする方法を研究している。本年度はナビゲーションシステムにおける光学式位置計測カメラの最適配置検討を通じた、新しいカメラシステムを用いたナビゲーションシステム構築のための新たな検討を行った。

手術ナビゲーション運用におけるひとつの大きな問題は、位置計測装置の配置が不適切なために、本装置の位置計測可能範囲と計測対象の運動空間(ここでは術具の移動範囲)が一致せず計測脱落を起こしたり、位置計測方向が不適切なために術具角度によって計測脱落が頻発したりするという、測定系の問題である。この問題を解決するためには、

1. 手術空間を確実に捉え、かつ術者や機器の干渉の少ない場所に測定装置を設置する
2. 機器・人員の配置といった周辺環境に応じ

測定装置の設置位置・角度を定量的に提示する

が必要である。

昨年度本研究では小型軽量で複数代設置可能なカメラであるステレオラベリングカメラ(SLC)の応用可能性を検討したが、制度的に手術への応用は困難であった。そこで、今年度は現在用いているカメラ(Polaris、Northern Digital Inc. 社製)の小型軽量廉価版である、Polaris Vicraの応用を検討した。Polaris自体は複数代設置が不可能(1台のPCによる同時同期使用)であるが、PolarisとPolaris Vicraの同時使用は可能である。

Polaris Vicraはその大きさから設置自由度はきわめて高いが、Polarisに比して計測可能範囲は狭くかつカメラに近い領域である。そこで我々は、術野上に位置し、常に作業領域中心に向かって位置を最適化している無影灯に着目し、無影灯にナビゲーションシステム用位置計測装置を統合することを考案した。今年度本研究では、2台の無影灯に位置計測装置を設置した状態を想定し、2台の無影灯の照明範囲(≒位置計測可能範囲)データから無影灯の至適位置をシミュレーションにより求めた。

#### (倫理面への配慮)

本例ではネットワークを介した患者情報のやり取りを行うに際し、ファイアウォールを備え院外との情報伝達を遮断した院内ネットワークを用いた。また、P2P通信ソフトウェアベースにセキュリティに十分に配慮した。また治療について患者に説明しインフォームドコンセントを得ている。

#### C. 研究結果

##### 1) 術中拡散強調画像ナビゲーションシステムの改良と評価

拡散強調画像により錐体路を術中に可視化した。腫瘍摘出前後で生じた錐体路のシフトは、最大最小が $-8\sim 8.7\text{mm}$ 、平均(絶対値) $\pm$ 標準偏差が $4.4\pm 2.5\text{mm}$ だった(17症例から算出)。但し、錐体路は正中を対向して頭尾方向に走行しているため、シフト量の符号は患側の脳表に向かう方向を正とした。手術操作が錐体路近傍まで達し皮質下電気刺激を行ったのは9症例で、刺激位置と画像上の錐体路の位置関係の評価できたのは7症例だった。刺激位置に運動機能を認めた5症例では、刺激位置と錐体路の距離は $0\sim 4.7\text{mm}$ 、平均 $2.2\text{mm}$ だった。刺激位置に運動機能を検出できなかった2症例では、両者の距離

は5mmと18.7mmだった。

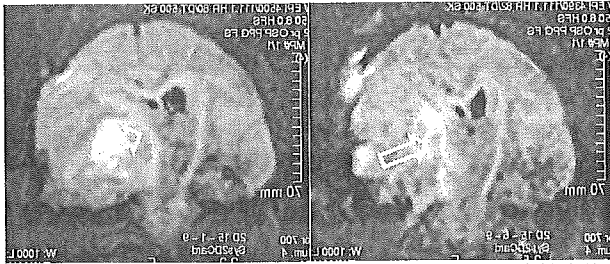


Fig.1 術中DWI画像の一例。左：腫瘍摘出前、右：腫瘍摘出後。摘出前後での錐体路のシフト量は画像上で7.7mmであった。

## 2) 化学的ナビゲーションの発光強度・探索システムの信頼性評価

平均のMIB-1 indexはそれぞれ51、7.5、4.1、13であった。初発grade IVでは635nmをピークとするPpIXに特徴的な2峰性の蛍光が観察された。Grade IIIでは発光強度は弱いものの3例に特徴的蛍光が観察された。これら腫瘍はT1-low、T2-high、Gd陰性の腫瘍であった。1例では蛍光は観察されなかった。Grade IIの2例と再発grade IVの1例ではともに弱い蛍光は観察されるもの、PpIXによる腫瘍選択的な発光は見られなかった。

## 3) 術中情報統合・提示・管理に関する研究開発

開発したWebベース手術パス・マニュアル提示システムを示す。

本システムでは各作業モジュールに電子データ(形式問わず)を関連付けることが可能であり、モジュール閲覧時に補足資料(文書、写真データ、ビデオ映像など)をあわせて確認できる。それぞれのパスモジュール及び付随データはローカル端末での更新が可能であり、手術作業中でのパスの再検討・更新・改良が可能である。

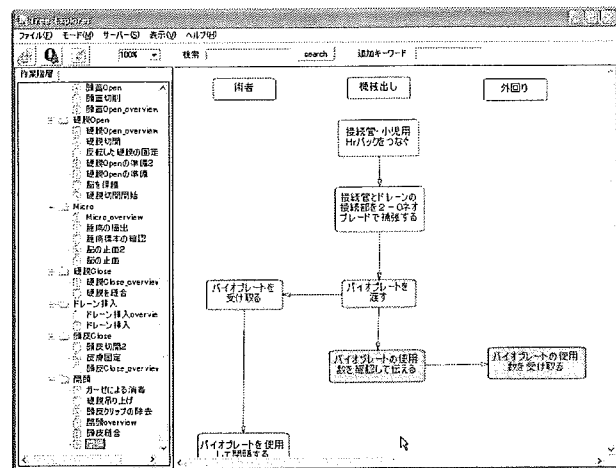


Fig.2 SharePastを用いた大開頭下腫瘍摘出術の手術パス提示システム。

## 4) 新しいカメラを用いたナビゲーションシステム

東京女子医科大学インテリジェント手術室(術中MRI導入手術室)をモデルとした1例を示す。3D-CADで作成した無影灯は実際の無影灯と同じ自由度で動かすことが可能である。これより3D-CADにおける2台の無影灯の配置位置の検討結果を元に実際のインテリジェント手術室内の無影灯を配置した。その結果、2台の無影灯により遮蔽なく術野を照明する領域の検索が可能となった。この照明領域をPolaris Vicraの測定可能領域として同様のシミュレーションを行うことにより、ナビゲーションシステム用位置計測カメラの最適配置が可能となる。

## D. 考察

### 1) 術中拡散強調画像ナビゲーションシステムの改良と評価

拡散強調画像で錐体路を含む神経束を描出する本手法は、拡散テンソル画像と比べて神経束の走行を方向等により色分けすることはできないが、シンプルなMRI撮影法であるため撮影時間が非常に短い利点がある(約1/7)。本手法は、必要な情報に絞って術中撮影を行なっていると言える。術中に観察された錐体路のシフトは、術中画像の必要性を示している。

術中拡散強調画像ナビゲーションは、手術を行なっている部位が錐体路からどの程度離れているか、または接近していかを視覚的に描出した。したがって、錐体路近傍では、より注意深く手術操作を行なうことができた。

腫瘍摘出による錐体路シフトは、腫瘍の大きさと位置に応じて外側へも内側へも生じた。Nimskyら(Neurosurgery 2005.56.130-138)は、脳腫瘍37症例で術中に拡散テンソル画像を撮影し錐体路が-8~15mmだけシフトすることを報告した。我々の結果とほぼ同様だが、シフト量の違いは腫瘍サイズに相関していると思われる。皮質下直接電気刺激で運動機能を確認した5症例では刺激位置が錐体路に近く、運動機能を認めなかった2症例では離れていた。これらの結果から、画像上の神経束は錐体路(運動神経)であると考えられる。

また数例の臨床では言語関連繊維(上縦束)とみられる低信号領域が健側で明瞭、患側で一部確認できた。このことからDWIによる錐体路以外の白質神経束の描出可能性が示唆され、DWIによる神経外科の将来的な適応拡大可能性が期待できる。

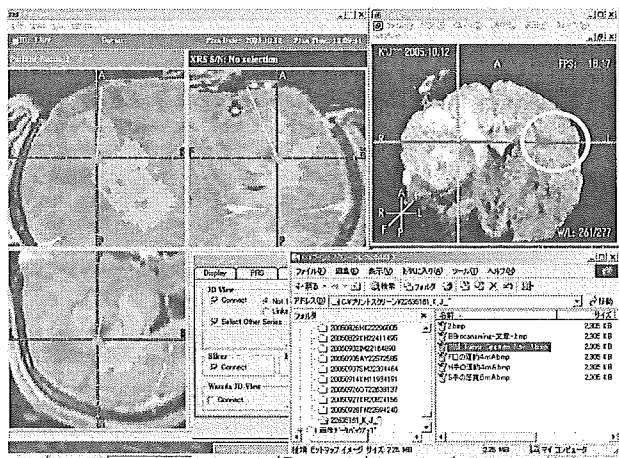


Fig. 3 DWIナビゲーションシステムにより上縦束を可視化した一例。黄色圏内に低信号域として表示されている。

## 2) 化学的ナビゲーションの発光強度・探査システムの改良

Gd陰性のgrade IIIの場合、全ての症例ではないものの本法にて腫瘍細胞の存在の有無を確認することが可能であった。本法による術中蛍光診断の適応が広がるとともに、術中迅速診断の代用となりうる可能性が示唆された。

## 3) 術中情報統合・提示・管理に関する研究開発

今年度開発した新しい手術パスプラットフォームは、紙ベースでなくデジタルデータの形式でのブラウジング・更新を可能とすることで、対話的手法を用いたパスの構築と最適化を実現可能なシステムである。

現在、このシステムを用いて実際の臨床におけるエラー抽出・改善・対策法について検討を行っている。昨年度開発を行った画像情報ベースの情報統合管理システムと、系統化された手術室の統合管理システムである本システムの動機的使用により、手術の工程管理・肯定改善の新手法を提示するための研究を継続していく。

## 4) 新しいカメラを用いたナビゲーションシステム

3D-CADを用いることによって2台の無影灯を開頭部を照らし出せる配置位置をわかりやすく提示することが出来た。無影灯やナビゲーションシステム用カメラなど、実際の手術室において無影灯を含む複数台の配置関係が使用内容に大きく影響を及ぼす機器の最適配置を選定できることがわかった。

本年度はシミュレーションシステムの基盤開発のみで終了しているが、これを基盤として来年度はシミュレーション結果を術場に反映しカメラの最適位置・姿勢を実現するための、

ナビゲーションハードウェアの構築について検討を重ねる。

さらにナビゲーションシステムでのカメラ配置においては計測可能領域の最適配置のみならず、遮蔽可能性のある周辺機器・人員の移動フローシミュレーションが必要となる。無影灯(カメラ)のみならず周辺環境の変化も含めた新たなシミュレーションシステムの開発について、来年度以降検討を重ねる必要がある。

## E. 結論

本年度は以下の4つについて研究を行い、以下の結果を得た。

- 1) 脳腫瘍摘出術において運動神経線維の意図しない損傷を防ぐため、術中に錐体路を含む神経線維束を画像化し手術ナビゲーションを行った。昨年度のベースシステムを改良し解像度を向上させた。DWIにより錐体路の術中シフト量を定量的に解析可能になった。またDWIに描出された神経線維束は錐体路であることを深部直接電気刺激により確認した。
- 2) 分光計測による高感度・高分解能腫瘍蛍光同定装置を用い、迅速診断との比較を通じた5ALA蛍光診断の信頼性評価を行った。Gd陰性のgrade IIIの場合、全ての症例ではないものの本法にて腫瘍細胞の存在の有無を確認することが可能であった。本法による術中蛍光診断の適応が広がるとともに、術中迅速診断の代用となりうる可能性が示唆された。
- 3) 手術における情報管理基盤システムをさらに高度化するために、手術室内での術者・機械出し・外回り看護師のタスクのユニット単位での系統的分類と作業シーケンスの表示を通じた、手術パスのWebベース術中提示・管理・分析システムの基礎構築を行った。
- 4) ナビゲーションシステム用位置計測装置の見直しと設置シミュレーションシステムを通じ、新しいカメラシステムを用いたナビゲーションシステムの構築のための基盤を開発した。

## F. 健康危険情報なし

## G. 研究発表

1. 論文発表

中村亮一、村垣善浩、伊関洋、術中MRI手術環境、医科器械学、75(5):248-255、2005

## 2. 学会発表

N. Ozawa, Y. Muragaki, H. Shirakawa, K. Suzukawa, R. Nakamura, H. Iseki, Pyramidal Tract Navigation based on Diffusion Weighted Imaging updated by intraoperative open MRI, ISMRM 13th Scientific Meeting & Exhibition, Miami, Florida, USA, May 7-13, 2005, CDROM

Takashi Maruyama, Yoshihiro Muragaki, Hiroshi Iseki, Osami Kubo, Masahiko Tanaka, Tomokatsu Hori, Efficacy of 5-aminolevulinic Acid Induced Fluorescence Detection with Intra-operative MRI in Malignant Glioma Surgery, 13th World Congress of Neurological Surgery, Marrakech, Morocco, June 19-24, 2005, CDROM

N. Ozawa, Y. Muragaki, H. Shirakawa, K. Suzukawa, R. Nakamura, H. Iseki, Navigation system based on intraoperative diffusion weighted imaging using open MRI, 19th International Congress and Exhibition of Computer Assisted Radiology and Surgery CARS2005, June.22-25, Berlin, Germany, 2005, Proc of the 19th International Congress and Exhibition of Computer Assisted Radiology and Surgery CARS2005, H. U. Lemke, K. Inamura, K. Doi, M.W. Vannier & A.G. Farman (Editors). Springer, p810-814, 2005

安藤隼人、鈴木浩一、武藤俊介、植松美幸、村垣善浩、中村亮一、伊関洋、西谷実、梅津光生、反射球マーカを用いた OpenMRI下脳外科ナビゲーションシステムの開発とその評価、第14回脳神経外科手術と機器学会、富山、4月8-9日、2005、抄録集、p94、2005

吉田大樹、清水一秀、丸山隆志、村垣善浩、伊関洋、佐久間一郎、5-Aminolevulinic Acidを用いた脳腫瘍術中同定のための蛍光スペクトル解析、第44回日本生体医工学会大会(日本エム・イー学会)、つくば、4月25日~27日、2005、生体医工学、Vol43(Suppl1)、p337、2005

小澤紀彦、村垣善浩、中村亮一、伊関洋、堀智勝、術中MRIによる拡散強調画像ナビゲーション、

第5回日本脳神経外科術中画像研究会、和歌山、7月30日、一般演題-3、2005

小澤紀彦、村垣善浩、中村亮一、伊関洋、堀智勝、術中MRIを用いた拡散強調画像ナビゲーション、第64回日本脳神経外科学会総会、横浜、10月5-7日、CD-ROM、2005

中村亮一、村垣善浩、櫻井康雄、南部恭二郎、丸山隆志、堀智勝、伊関洋、Network-based手術情報統合提示システム「手術戦略デスク」の開発、第64回日本脳神経外科学会総会、横浜、10月5-7日、CD-ROM、2005

丸山隆志、村垣善浩、田中雅彦、井上龍也、吉田大樹、清水一宏、伊関洋、久保長生、佐久間一郎、堀智勝、神経膠腫に対する定量的観察による5-ALA術中蛍光診断と病理組織像、第64回日本脳神経外科学会総会、横浜、10月5-7日、CD-ROM、2005

中村亮一、村垣善浩、櫻井康雄、南部恭二郎、伊関洋、術中情報統合・提示・処理のための「手術戦略デスク」の開発、第14回日本コンピュータ外科学会大会、千葉、11月19-21日、p85-86、2005

吉田大樹、清水一秀、小林英津子、丸山隆志、村垣善浩、伊関洋、佐久間一郎、5-Aminolevulinic Acid誘導蛍光による術中脳腫瘍同定のための蛍光局所計測法に関する研究、第14回日本コンピュータ外科学会大会、千葉、11月19-21日、p97-98、2005

小澤紀彦、村垣善浩、鈴木浩一、中村亮一、伊関洋、錐体路近傍脳腫瘍摘出術における術中拡散強調画像ナビゲーション、第14回日本コンピュータ外科学会大会、千葉、11月19-21日、p107-108、2005

野口雅史、青木英祐、清水一秀、小林英津子、佐久間一郎、村垣善浩、伊関洋、精密な位置補正に基づく5-ALAによる局所的脳腫瘍同定システムの開発、第14回日本コンピュータ外科学会大会、千葉、p195-196、11月19-21日、2005

安藤隼人、植松美幸、森田篤、上杉繁、中村亮一、伊関洋、西澤幸司、手術室内における複数台機器の最適配置の検討、第14回日本



コンピュータ外科学会大会、千葉、11月19-21日、p199-200、2005

丸山隆志、村垣善浩、田中雅彦、天野耕作、吉田大樹、清水一秀、伊関洋、久保長生、佐久間一郎、堀智勝、神経膠腫に対する定量的観察による5-ALA術中蛍光診断と病理組織像との整合性、第10回日本脳腫瘍の外科学会、佐賀、11月25-26日、抄録集p143、2005

厚生労働科学研究費補助金（第3次対がん総合研究事業）

分担研究報告書

がん治療のための新技術の開発研究

分担研究者 荻野 尚 国立がんセンター東病院 臨床開発センター 粒子線医学開発部長

研究要旨

腫瘍への線量集中性の高い陽子線治療において、入射陽子核とターゲット（人体の構成原子核）との核反応から生成されるポジトロン放出核の強度分布を利用して、患者体内における照射位置をリアルタイムで観測出来る患者体内中ビームモニタリングシステムの開発を行っている。本年度は、陽子線照射ラインに設置可能なプロトタイプの患者体内中ビームモニタリングシステムを利用した基礎実験の実施とデータ解析、陽子線治療計画装置に測定及び計算された患者体内中でのポジトロン放出核の強度分布の物理解析ツール及び画像表示ツールの開発、Beam OFF LINEのCT-PET装置を用いた、実際の陽子線治療直後における患者体内のポジトロン放出核の強度分布の測定、実器の患者体内中ビームモニタリングシステムの仕様・設計及びその開発の着手の4項目について行った。

A. 研究目的

本研究では、腫瘍への線量集中性の高い陽子線治療において、入射陽子核とターゲット（人体の構成原子核）との核反応から生成されるポジトロン放出核の強度分布を利用して、患者体内における照射位置をリアルタイムで観測出来る患者体内中ビームモニタリングシステムの構築を目的としている。それにより、陽子線が本来持つ物理特性を最大限に活かした高精度の陽子線治療を患者へ提供出来る。

B. 研究方法

1. 陽子線照射ラインに設置可能なプロトタイプの患者体内中ビームモニタリングシステムを利用した基礎実験の実施とデータ解析。

2. 陽子線治療計画装置に測定及び計算された患者体内中でのポジトロン放出核の強度分布の物理解析ツール及び画像表示ツールの開発。
3. Beam OFF LINE の CT-PET 装置を用いた、実際の陽子線治療直後における患者体内のポジトロン放出核の強度分布の測定。
4. 実器の患者体内中ビームモニタリングシステムの仕様・設計及びその開発の着手。

（倫理面への配慮）

今回、上記3の患者を用いてのデータ収集は患者の同意を得て行った。取得したデータからは患者IDや氏名は削除した。

C. 研究結果

プロトタイプの患者体内中ビームモニタ

## リングシステムによる実験

プロトタイプの患者体内中ビームモニタリングシステムは浜松ホトニクス製のプラナーイメージング装置 (PPIS-4800) を利用して、ウサギへの陽子線照射によって生成されたポジトロン放出核の強度分布を測定した。その結果、陽子線が照射された位置にポジトロン核種が生成されていることが判った。また、腫瘍の一部が欠損して、陽子線のレンジが一部長くなった場合を想定した陽子線照射において、実測されたポジトロン放出核の強度分布がレンジの変化に対応して長くなっていることを確認出来た。この結果により、本研究で開発中のシステムが、実際の臨床において、日々の治療で陽子線照射位置を正確に限定し、高精度の陽子線治療を提供出来ることを示唆された。

## ポジトロン放出核の強度分布の物理解析ツール及び画像表示ツールの開発

本研究における、陽子線照射と特殊な患者体内のポジトロン放出核の強度分布の評価を臨床利用の上で実現させるには、新規の物理解析ツール及びそれらの画像表示ツールの開発は必須である。

この開発は引き続き継続中である。

## CT-PET 装置による陽子線治療直後における患者体内のポジトロン放出核の強度分布の測定

陽子線治療を受けた患者に対し、照射直後に既存の診断用 CT-PET 装置 (Beam OFF

LINE PET) にてビーム照射位置確認の測定を行い、部位毎・照射位置毎・個人差による計算された線量分布との相違を定量的に算出する。その成果は、本研究開発の最終目的である Beam ON LINE PET 装置の開発にフィードバックされる。陽子線治療を受けた直後の患者体内での強度分布を CT-PET 装置で測定し、患者ごとの系統的なデータ収集及びそのデータベース化は、世界的にもまだ何処も実施していない内容であり、新規性が高い研究テーマでもある。Beam OFF LINE PET のため、陽子線照射後から測定まで 10 分弱の時間が経過してしまっているため、生成率が一番高いと予想される半減期が約 2 分の  $^{15}\text{O}$  ポジトロン放出核の強度は 30 分の 1 程度まで減少している。よって、半減期が 10 分単位と比較的長いポジトロン放出核種が主で観測されている。また、今回の実験において、脂肪では長めの半減期を持つポジトロン放出核が生成されていることが、新たに確認することが出来た。

## 実器の患者体内中ビームモニタリングシステム

これまでの研究成果より、実器の患者体内中ビームモニタリングシステム (Beam ON LINE PET system) の仕様・設計からその開発を着手した。実器は陽子線回転ガントリー装置に組み込み予定であり、プロトタイプとして利用した浜松ホトニクス製のプラナーイメージング装置 (PPIS-4800) をベースに、新規開発した装置を利用する

予定である。これにより、広い視野領域において、均一な高位置分解能を得ることが可能となる。

#### D. 考察

動物実験より、陽子線の飛程に応じて集積の度合いが異なることを確認できたことは、本研究により正確な陽子線照射位置の確認が可能であることを示したものと考えられた。また既存の診断用CT-PET装置を用いた実験ならびに昨年度に行ったポリエチレンへの照射実験より、ビームオンラインPETによる撮像を行えば、生成率の高い核種を捉えることが可能となり、さらに照射位置を高精度に捉えることが可能となると思われた。一方、体内組成により生成されるポジトロン放出核種が異なることは、定量的評価を困難とする可能性もあり、今後はこの方面の研E. 結論

動物実験ならびにBeam ON LINE PET装置による人体(患者)を用いた撮像により、入射陽子核とターゲット(人体の構成原子核)との核反応から生成されるポジトロン放出核の強度分布を利用した患者体内における照射位置確認が可能であることを確認した。リアルタイムで観測出来る患者体内中ビームモニタリングシステム(Beam ON LINE PET system)を開発することにより、高精度陽子線治療の実現の可能性が示唆された。

#### F. 健康危険情報 [該当する場合]

なし。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

1) 荻野 尚: 肺がん治療における陽子線・重イオン線治療. 臨床と研究 82(2): 277-281, 2005.

2) Nishio T, Sato T, Kitamura K, Murakami K, Ogino T: Distribution of  $\beta^+$  decayed nuclei generated in the CH<sub>2</sub> and H<sub>2</sub>O targets by the target nuclear fragment reaction using therapeutic MONO and SOBp proton beam. Med Phys 32(4):1070-1082, 2005.

3) Kawashima M, Furuse J, Nishio T, Konishi M, Ishii H, Kinoshita T, Nagase M, Nihei K, Ogino T: Phase II study of radiotherapy employing proton beam for hepatocellular carcinoma. J Clin Oncol 23:1839-1846, 2005.

4) 荻野尚: 悪性腫瘍に対する粒子線治療. からだの科学・増刊・高度先進医療 p44-49, 2005

5) 荻野 尚: 陽子線がん治療の現状と展望—国立がんセンター東病院における臨床実績を中心に—. Isotope News 9:2-6, 2005

6) 荻野 尚: 10 新しい手技・概念の応用 2) 放射線治療 ②陽子線治療. 癌治療の新たな試み 新編III pp534-542, 2005.

7) Nihei K, Ogino T, Ishikura S, Kawashima M, Nishimura H, Arahira S, Onozawa M: Phase II feasibility study of high-dose radiotherapy for prostate cancer using proton boost therapy: First clinical trial of proton beam therapy for prostate cancer in Japan. Jpn J Clin Oncol 35:745-752, 2005.

8) 荻野 尚: 粒子線治療. 臨床消化器内科

21 : 275-281, 2006.

9) Nishio T, Kataoka S, Tachibana M,  
Matasumura K, Uzawa N, Saito H, Sasano T,  
Yamaguchi M, Ogino T: Development of  
simple control system for uniform proton dose  
distribution in a dual-ring double scattering  
method. *Phys Med Biol* 51:1249-1260, 2006.

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 高精度陽子線治療のための  
ビームオンラインPET装置用画像表示装置  
及び解析装置（出願中）

がん治療のための革新的新技術の開発研究

分担研究者：近藤達也 国立国際医療センター 病院長  
共同研究者：伊丹 純 同放射線科

研究要旨

体幹部の放射線治療においては体位の正確な再現は非常に困難である。体幹部の体位再現を定量的に行うために3次元体表座標を採取し、データ処理を行い、放射線治療計画時と治療施行時の体位のずれを算出し、その補正を定量的に行うシステムの開発を行う。体表座標はレーザスキャンで施行する。更に治療計画時のCT画像から体表座標を抽出し、治療施行時にレーザスキャンを行い、そのときの体表座標が治療計画CTから抽出された体表座標からどの程度のずれを示すかを計算するソフトウェアの開発を行った。

A. 研究目的

放射線治療の精度保証に最も重要なことは患者体位を治療計画時と同様に正確に再現することである。硬組織に被われた頭部では体位再現は比較的容易であるが、体幹部の体位再現は、体のひねりなどの非線形的なずれも加わることから非常に難しい。更に体幹部では呼吸などの生理運動によるずれもあり、体位再現をより難しくしている。本研究においては、3次元体表絶対座標を迅速に採取し、その治療計画時と放射線治療時のずれを定量的に算出し、体表の線形的なずれとともに非線形的なずれの定量値を求め、定量的な体位補正を可能にすることにある。更に、体表座標採取の迅速化により呼吸運動を採取し、呼吸同期照射を更に精細化する。

B. 研究方法

体表座標採取のためにはレーザスキャン法を用いる。呼吸同期照射にも対応するためには現状のレーザスキャンの時間を短縮化する必要もあり、レーザスキャンの方法を改善する予定である。またレーザスキャンによる体表データ処理のためのソフトウェアを開発した。更に、治療計画時と放射線治療時の体表座標を比較検証するソフトウェアを開発した。また、体表座標と体内解剖の相関をつけるためにCTより得られた体表座標とレーザスキャンで得られた体表座標をマッチングさせるソフトも開発した。またボランティアのCT画像から体表座標を抽出し、それをレーザスキャンで獲得された体表座標とマッチングさせる実験も施行した。

C. 研究結果

レーザスキャンと体表絶対座標を抽出するソフトなどシステムの基本構成は完成し、器械のプロトタイプは完成した。しかし、レーザスキャンの

時間、処理時間、通信速度などにより体表絶対座標のずれを表示するまでに2秒程度のラグタイムが存在する。そのため現在更にこの処理速度を上げるための努力を行っている。また、呼吸同期照射では更に迅速な体表座標処理が必要である。その反面呼吸同期照射時に必要な情報は2次元的な動きのみであり、あらたな簡略化したレーザスキャンモジュールを付け加えることにより解決可能であると思われる。また、基準体位（これはレーザスキャンで獲得された体表座標でもCTから抽出された体表座標でもよい）と実際の治療時の体位での体表座標の定量的差異を把握する基本ソフトウェアも製作中で、現在ずれの絶対値表示法は完成した。今後、体位補正に資するためにベクトル表示を行う方法に関して検討中である。また、実用に供するためにリニアックおよびCTの稼動範囲計測を行いレーザスキャンシステムの設置方法に関して検討した。

D. 考察

この研究で最も重要なことは、迅速なスキャンと迅速なデータ処理で体幹部体表座標を採取することである。更には体幹部のひねりによる体表座標のずれをいかに評価して、体位補正につなげていくかが重要であることは前年度報告のとおりである。迅速な体表座標獲得に関してはプロトタイプの装置で2秒程度かかり、このラグタイムは更に短縮化可能であると思われる。また、ずれの定量的評価に関しては、前年度はスコア化を考えたが、プロトタイプの装置ではずれの絶対値を体表座標上にカラー表示するシステムを開発したが、更に定量性を高めるためにベクトル表示をする方法を考えている。来年度は、実際に病院内に設置し、ボランティアによる実験と更なる処理時間の迅速化を図りたい。

## E. 結論

レーザスキャニングによる体位座標の獲得と迅速なデータ処理による定量的体位補正情報は、高精度放射線治療のみでなく、通常の放射線治療に対しても大きな貢献をされると思われる。

## F. 研究発表

- 1) Hara R, Itami J, Kondo T, Aruga T, Uno T, Sasano N, Ohnishi K, Kiyozuka M, Fuse M, Ito M, Naoi K, Kohno Y. Clinical outcomes of single-fraction stereotactic radiation therapy of lung tumors. *Cancer* 106:1347-52, 2006.
- 2) Isobe K, Uno T, Tamaru J, Kawakami H, Ueno N, Wakita H, Okada J, Itami J, Ito H. Extranodal natural killer/T-cell lymphoma, nasal type: the significance of radiotherapeutic parameters. *Cancer* 106:609-15, 2006.
- 3) Kuga A, Uesaka Y, Kunimoto M, Nagasaka S, Itami J, Iwamura A, Yuasa T. 32 year old male case of paraneoplastic non-herpetic limbic encephalitis with thymoma. *Nippon Naika Gakkai Zasshi*. 94:2385-7, 2005.
- 4) Hara R, Itami J, Kondo T, Fuse M, Sasano N, Ohnishi K, Kiyozuka M, Naoi K, Kohno Y, Itoh M. Stereotactic hypofractionated radiotherapy of non-hepatic abdominal tumors. *Nippon Igaku Hoshasen Gakkai Zasshi*. 65:419-23, 2005
- 5) Shikama N, Ogawa K, Tanaka S, Toita T, Nakamura K, Uno T, Ohnishi H, Itami J, Tada T, Saeki N. Lack of benefit of spinal irradiation in the primary treatment of intracranial germinoma: a multiinstitutional, retrospective review of 180 patients. *Cancer* 104:126-34, 2005.
- 6) Uno T, Ito H, Isobe K, Kaneyasu Y, Tanaka N, Mitsuhashi A, Suzuka K, Yamazawa K, Shigematsu N, Itami J. Postoperative pelvic radiotherapy for cervical cancer patients with positive parametrial invasion. *Gynecol Oncol* 96:335-40, 2005.

厚生労働科学研究費補助金（第3次対がん総合研究事業）  
がん治療のための新技術の開発研究  
分担研究報告書

同種血液・免疫細胞を用いた悪性腫瘍に対する革新的治療法の開発  
分担研究者 田野崎 隆二 国立がんセンター中央病院医長

研究要旨

悪性リンパ腫に対する同種造血幹細胞移植は、治療関連毒性が多いため未だ確立していない。けれども、減量した前処置を用いた同種造血幹細胞移植（以下「ミニ移植」）の導入により、安全に移植片対リンパ腫(GVL)効果を誘導することが期待できる。同種移植を施行した難治性悪性リンパ腫計 111 例（うちミニ移植は 80 例）をレトロスペクティブに解析し、通常の移植では非再発死亡率が高いもののミニ移植ではより安全性が高いことが示唆された。また病型により差があるものの多くの症例で GVL 効果が認められた。一方、アグレッシブ・リンパ腫に対して「自家末梢血幹細胞移植+ミニ移植療法」の第 I 相臨床試験を行い、安全性と実現可能性が確認され、有効性も期待できた。

A. 研究目的

悪性リンパ腫に対する同種造血幹細胞移植は、治療関連毒性が多いため未だ確立していない。けれども、減量した前処置を用いた同種造血幹細胞移植（以下「ミニ移植」）の導入により、治療抵抗性の悪性リンパ腫にも安全に同種免疫効果を利用した治療を行うことが期待できる。悪性リンパ腫に対して、安全で有効な同種移植技術を開発・確立することを目的とする。

B. 研究方法

第 1 に、1999 年 4 月から 2005 年 6 月までに当院で同種移植を施行した悪性リンパ腫計 111 例（うち 80 例がミニ移植）を対象に、安全性および有効性に関してレトロスペクティブに検討した。

第 2 に、化学療法に感受性があるものの通常の自家移植では治癒が困難と考えられる

治療抵抗性のアグレッシブ・リンパ腫に対し、「自家末梢血幹細胞移植+ミニ移植療法（前方視臨床試験）」の第 1 相試験を施行し、その安全性と実現可能性について検討した。なお、以上の治療および研究は、院内の倫理委員会により承認された臨床研究に基づいて行なわれた。

C. 研究結果

アグレッシブ・リンパ腫に対する通常の同種造血幹細胞移植は非再発死亡率が高く、これに対してミニ移植はより安全性が高いことが示唆された。濾胞性リンパ腫に対しては、形質転化した経緯があっても、その病変が放射線照射などでコントロールされていれば、高い有効性が得られることが示唆された。末梢型 T 細胞リンパ腫は治療抵抗例であってもミニ移植のみで病勢がコントロールされた例が多く、再発後も免疫抑



制剤減量で再寛解になる症例もあり、移植片対リンパ腫(GVL)効果が観察された。次に、「自家末梢血幹細胞移植+ミニ移植療法」第1相試験には7例が登録され、自家移植からミニ移植まで中央値42(40~55)日の期間内で施行できた。生着は速やかで、移植後早期再発により1例が97日目に死亡したが、治療関連死亡はなかった。治療完遂7例中5例で再発したものの、免疫抑制剤の急速減量などにより再度寛解に至る例もあり、4例が中央値383日(292~749)で無病生存中である。

#### D. 考察

悪性リンパ腫では、ミニ移植を導入することにより安全に同種移植が施行でき、病型により差があるものの多くの症例でGVL効果が認められた。移植適応の慎重な選択や、自家末梢血幹細胞移植を組み合わせることにより、自家移植で治癒を期待できない悪性リンパ腫に対して、ミニ移植は有効性の高い治療手段となる可能性が示唆された。

#### E. 結論

難治性悪性リンパ腫に対して、ミニ移植を用いることにより、多くの症例で安全にGVL効果を誘導することができた。更なる治療の工夫が必要である。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

1) Kurihara, K., Harashima, N.,

Hanabuchi, S., Masuda, M., Utsunomiya, A., Tanosaki, R., Tomonaga, M., Ohashi, T., Hasegawa, A., Masuda, T., Okamura, J., Tanaka, Y. and Kannagi, M.: Potential immunogenicity of adult T-cell leukemia cells *in vivo*. *Int. J. Cancer* 114: 257-267, 2005.

2) Fujisaki, G., Kami, M., Murashige, N., Kishi, Y., Inokuchi, C., Tanosaki, R. and Momomura, S.: Sinus bradycardia associated with cyclosporine following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 35: 211-212, 2005.

3) Kishi, Y., Kami, M., Murashige, N., Tanaka, Y., Haraguchi, K., Fujisaki, G., Kusumoto, S., Mori, S., Takaue, Y. and Tanosaki, R.: Hyperacute GVHD and emergence of peripheral CD3+CD56+ T cells and activated natural killer cells are useful markers for early diagnosis of post-transplant hemophagocytic syndrome. *Bone Marrow Transplant.* 35: 415-417, 2005.

4) Fukushima, T., Miyazaki, Y., Honda, S., Kawano, F., Moriuchi, Y., Masuda, M., Tanosaki, R., Utsunomiya, A., Uike, N., Yoshida, S., Okamura, J. and Tomonaga, M.: Allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation provides sustained long-term survival for patients with adult T-cell leukemia/lymphoma.

- Leukemia 19: 829-834, 2005.
- 5) Okamura, J., Utsunomiya, A., Tanosaki, R., Uike, N., Sonoda, S., Kannagi, M., Tomonaga, M., Harada, M., Kimura, N., Masuda, M., Kawano, F., Yufu, Y., Hattori, H., Kikuchi, H. and Saburi, Y.; for the ATL-RIST study group.: Allogeneic stem cell transplantation with reduced conditioning intensity as a novel immunotherapy and antiviral therapy for adult T-cell leukemia/lymphoma. *Blood* 105: 4143-4145, 2005.
  - 6) Kobayashi, K., Kami, M., Ikeda, M., Kishi, Y., Murashige, N., Tanosaki, R., Mori, S. and Takaue, Y. : Fulminant septicemia caused by *Bacillus cereus* following reduced-intensity umbilical cord blood transplantation. *Haematologica* 90: ECR06, 2005.
  - 7) Imai, Y., Chou, T., Tobinai, K., Tanosaki, R., Morishima, Y., Ogura, M., Shimazaki, C., Taniwaki, M., Hiraoka, A., Tanimoto, M., Koike, T., Kogawa, K., Hirai, H., Yoshida, T., Tamura, K., Kishi, K. and Hotta, T.: Isolation and transplantation of highly purified autologous peripheral CD34(+) progenitor cells: purging efficacy, hematopoietic reconstitution in non-Hodgkin's lymphoma (NHL): results of Japanese phase II study. *Bone Marrow Transplant* 35: 479-487, 2005.
  - 8) Murashige, N., Kami, M., Kishi, Y., Fujisaki, G. and Tanosaki, R.: False-positive results of Aspergillus enzyme-linked immunosorbent assays for a patient with gastrointestinal graft-versus-host disease taking a nutrient containing soybean protein. *Clin Infect Dis.* 40: 333-334, 2005.
  - 9) Chizuka, A., Kami, M., Kanda, Y., Murashige, N., Kishi, Y., Hamaki, T., Kim, S. W., Hori, A., Kojima, R., Mori, S., Tanosaki, R., Gomi, H. and Takaue, Y.: Value of surveillance blood culture for early diagnosis of occult bacteremia in patients on corticosteroid therapy following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 35: 577-582, 2005.
  - 10) Nakai, K., Kanda, Y., Fukuhara, S., Sakamaki, H., Okamoto, S., Kodera, Y., Tanosaki, R., Takahashi, S., Matsushima, T., Atsuta, Y., Hamajima, N., Kasai, M. and Kato, S.: Value of chemotherapy before allogeneic hematopoietic stem cell transplantation from an HLA-identical sibling donor for myelodysplastic syndrome. *Leukemia* 19: 396-401, 2005.
  - 11) Akiyama, Y., Tanosaki, R., Inoue, N., Shimada, M., Hotate, Y., Yamamoto, A., Yamazaki, N., Kawashima, I., Nukaya, I., Takesako, K., Maruyama, K., Takaue, Y. and

- Yamaguchi, K.: Clinical response in Japanese metastatic melanoma patients treated with peptide cocktail-pulsed dendritic cells. *J Transl Med.* 3: 4, 2005.
- 1 2) Hori, A., Kanda, Y., Goyama, S., Onishi, Y., Komeno, Y., Mitani, K., Kishi, Y., Ogawa, S., Imataki, O., Chiba, S., Kojima, R., Hamaki, T., Sakiyama, M., Kami, M., Makimoto, A., Tanosaki, R., Takaue, Y. and Hirai, H.: for the Japan Hematology and Oncology Clinical Study Group.: A prospective trial to evaluate the safety and efficacy of Pravastatin for the treatment of refractory chronic graft-versus-host disease. *Transplantation* 79: 372-374, 2005.
- 1 3) Harashima, N., Tanosaki, R., Shimizu, Y., Kurihara, K., Masuda, T., Okamura, J. and Kannagi, M.: Identification of two new HLA-A\*1101-restricted Tax epitopes recognized by cytotoxic T lymphocytes in an adult T-cell leukemia patient after hematopoietic stem cell transplantation. *J. Virol.* 79: 10088-10092, 2005.
- 1 4) Yoshihara, S., Tateishi, U., Ando, T., Kunitoh, H., Suyama, H., Ohishi, Y., Tanosaki, R. and Mineishi, S.: Lower incidence of bronchiolitis obliterans in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation with reduced-intensity conditioning compared with myeloablative conditioning. *Bone Marrow Transplant.* 35: 1195-1200, 2005.
- 1 5) Harada, Y., Imataki, O., Heike, Y., Kawai, H., Shimosaka, A., Mori, S., Kami, M., Tanosaki, R., Ikarashi, Y., Iizuka, A., Yoshida, M., Wakasugi, H., Saito, S., Takaue, Y., Takei, M. and Kakizoe, T.: Expansion of alpha-galactosylceramide-stimulated Valpha 24+ NKT cells cultured in the absence of animal materials. *J. Immunother.* 28: 314-321, 2005.
- 1 6) Kobayashi, K., Kami, M., Murashige, N., Kusumi, E., Kishi, Y., Hamaki, T., Hori, A., Matsumura, T., Yuji, K., Masuo, S., Mori, S., Miyakoshi, S., Tanosaki, R., Mitamura, T., Takaue, Y. and Taniguchi, S.: Tokyo SCT Consortium Institution.: Outcomes of patients with acute leukaemia who relapsed after reduced-intensity stem cell transplantation from HLA-identical or one antigen-mismatched related donors. *Br. J. Haematol.* 129: 795-802, 2005.
- 1 7) Kannagi, M., Harashima, N., Kurihara, K., Ohashi, T., Utsunomiya, A., Tanosaki, R., Masuda, M., Tomonaga, M. and Okamura, J.: Tumor immunity against adult T-cell leukemia. *Cancer Sci.* 96: 249-255, 2005.
2. 学会発表

1) 田野崎隆二、楠本茂、金成元、丸山大、森田百合子、森慎一郎、福田隆浩、高上洋一、飛内賢正. 難治性悪性リンパ腫に対する「自己+血縁骨髄非破壊的移植(RIST、ミニ移植)」療法の第I相試験. 第28回日本造血細胞移植学会、於東京、2006年