

200824081A

厚生労働科学研究費補助金  
がん臨床研究事業

がん化学療法後早期から療養の質を向上させる緩和ケア  
技術の開発に関する研究

平成20年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 小川 朝生

平成21（2009）年 3月

## 目 次

### I. 総括研究報告書

- がん化学療法後早期から療養の質を向上させる緩和ケア技術の開発に関する研究……………3  
小川朝生

### II. 分担研究報告書

1. がん化学療法後早期から療養の質を向上させる緩和ケア技術の開発に関する研究… 11  
小川朝生
2. 精神心理学的苦痛の評価・介入システムの導入に関する研究…………… 15  
清水 研
3. がん化学療法後早期から療法の質を向上させる緩和ケア技術の開発に関する研究  
に関連した対象乳癌患者の選択 …………… 17  
和田徳昭
4. がん化学療法後早期から療養の質を向上させる緩和ケア技術の開発に関する研究… 20  
山口雅之
5. 抗がん剤投与による味覚障害 発症機構の検討…………… 22  
落合淳志

### III. 研究成果の刊行に関する一覧表 …………… 27

# I. 総括研究報告書



厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）  
総括研究報告書

がん化学療法後早期から療養の質を向上させる緩和ケア技術の開発に関する研究

研究代表者 小川朝生 国立がんセンター東病院臨床開発センター精神腫瘍学開発部

研究要旨 がん薬物療法に関連する身体的・精神的負担に対する早期からの緩和ケアを提供することを目的として研究をおこない、以下の結果を得た。

1) 化学療法が認知機能に与える影響を評価するための縦断調査を計画し基礎調査を実施した。またがん患者の抑うつに対する介入プログラムを実地臨床に導入するためのマニュアル作成を開始した。2) 療養の質と脳機能との関連性の検討するために、ヒト脳内の抑制性神経伝達物質であるγアミノ酪酸(GABA)含有量の変化を核磁気共鳴分光法(MRS)を用いて非侵襲的に計測することを目標に基礎的検討を行い、GABAのin vitro計測に成功した。3) 化学療法による脳機能障害機序を検討するために、シスプラチン投与マウスを用いて抗腫瘍薬による味覚障害発症機序を亜鉛との関連に注目して解析し、シスプラチンが味細胞傷害ではなく、機能的な神経障害を引き起こすことを明らかにした。

研究分担者氏名及び所属施設

研究者氏名 所属施設名及び職名

小川朝生 国立がんセンター東病院  
医員

清水 研 国立がんセンター中央病院  
医員

和田徳昭 国立がんセンター東病院  
医長

山口雅之 国立がんセンター東病院  
臨床開発センター室長

落合淳志 国立がんセンター東病院  
臨床開発センター部長

A. 研究目的

がん化学療法が進歩し、予後が期待できるようになった一方、化学療法後に慢性有害事象である認知機能障害を生じることが報告されている。この認知機能障害は、言語性記憶や視覚性記憶、精神運動速度の低下、実行機能の低下など多岐にわたり、総称して“chemo-brain”と呼ばれる。認知機能障害は、集中困難・抑うつなどの精神心理的苦痛を生じ社会復帰の障害や生活の質(QOL)の低下を生じするため、早期から適切な緩和ケアが提供されることが必要である。しかし、従来化学療法を評価する上で、急性の中枢神経症状で

ある薬剤性白質脳症やせん妄には注意が払われていたものの、慢性的な有害事象は考慮されなかった。この慢性障害の病態を解明し、効果的な介入方法を計画するには、その発生機序や重症度、療養の質の低下の程度を縦断的に調査する必要がある。

従来より、化学療法が神経毒性を持つことは知られていたものの、中枢神経系には脳血液関門が存在することから直接の有害事象はほとんどないと考えられていた。Ahlesらは、化学療法が誘導する認知機能障害を概説し、中枢神経系が傷害される仮説として、①実質的な脳血液関門の機能を果たす汲み出し機能を持つタンパク(Multidrug resistance 1)の機能障害、②酸化ストレスによるDNAの損傷、③サイトカインによる中枢神経系への間接的な効果、④神経伝達物質濃度の変化、を提示している。しかし、臨床的に寄与する機序は未だ研究されていない。

そこでわれわれは、さまざまな抗悪性腫瘍薬がまねく認知機能障害と療養生活の質の低下の程度、その機序を検討することを計画した。

B. 研究方法

抗悪性腫瘍薬がまねく中枢神経障害とその

機序、療養生活の質の低下の程度を明らかにすることを目標に、以下の項目ごとに計画を策定した。

#### 1) 療養生活の質と認知機能の縦断評価

抗悪性腫瘍薬の投与前後での脳画像変化および認知機能、療養生活の質を評価するための対象と評価方法、評価時期、目標症例数などパラメータの設定をおこなうために、先行研究を概観した。特に脳画像評価をおこなった研究はないため、関連領域として認知機能障害をとともう神経変性疾患に関する調査研究をレビューし、外挿するパラメータを設定した。適格基準を設定するために、2005年1月から2008年12月までの間の原発性女性乳癌患者で根治手術を受けた患者を対象とした。調査は乳癌台帳、カルテから年齢、乳癌既往歴、病期、薬物療法の有無とその時期、使用化学療法のレジメンなどを年度別に集計し、病期、化学療法の対象群、レジメンの変遷を調査した。

また、国立がんセンターにおいて、わが国の実地臨床にあった介入法として、「つらさと支障の寒暖計の実施と精神科受診の推奨を組み合わせたプログラム」（以降プログラムと略）を開発している。今後は全国への早期均てん化が望まれ、現時点で本プログラムを全国多施設にベストプラクティスとして導入する予定である。本研究では、実施可能性と有用性が確認された後に、多施設における介入で得られた結果をもとに、スクリーニング導入のためのマニュアルを作成することを目指した。

#### （倫理面への配慮）

研究の施行にあたり、国立がんセンター倫理審査委員会の承認を得た。また、本研究への協力は個人の自由意志によるものとした。

#### 2) 療養の質と脳機能との関連性の検討

静磁場強度3テスラヒト臨床用磁気共鳴画像装置（Signa HDx 3 Tesla, GE Medical systems, Milwaukee, WI）及び高感度8チャンネル信号受信コイルにて、局在化MRS法であるpoint resolved spectroscopy, PRESSシークエンス（繰り返し時間2 sec, エコー時間35 ms, 関心領域2x2x2 cm<sup>3</sup>, 128回加算）を使用し、GABA水溶液ファントム（1.25-20 mM）を計測した。

#### （倫理面への配慮）

今年度は、本分担研究において、ヒト脳の計測は実施していない。ヒト脳の計測の実施に際しては、国立がんセンター倫理委員会にて承認された実験プロトコルに基づき、被検者に十分なインフォームドコンセントを得る。

#### 3) 化学療法による脳機能障害機序の検討

通常飼料で飼育したC57/BL6マウス（亜鉛充足群）および生後4週齢から低亜鉛飼料で飼育したマウス（低亜鉛群）にシスプラチン（10 mg/kg）を腹腔内投与後、2瓶選択法により甘味（30 mM sucrose）に対する味覚行動の変化を検討した。また、血清亜鉛値を測定し、有郭乳頭の組織学的検討を行った。

#### （倫理面への配慮）

上記の実験は国立がんセンター東病院臨床開発センター実験動物管理規定に則って行った。

### C. 研究結果

#### 1) 療養生活の質と認知機能の縦断評価

前向き比較試験28件が抽出された。21件は乳がんを対象としていた。脳画像評価を行った研究で該当する研究はなかった。神経心理学的評価は包括的アセスメントに加えて、実行機能検査含めて構成する研究が多く、多重検定による偽陽性への対策を必要とした。構造化面接を用いた精神症状評価を実施した研究はなかった。

対象設定のための調査においては、年別乳癌手術総数は2005年、2006年、2007年、2008年がそれぞれ249例、251例、236例、227例であった。除外基準として上限を70歳未満とする設定が妥当と判断した。最近では術前化学療法症例が23-30%存在した。術前化療のレジメンは、ほぼアンスラシクリン+タキサンであるが、術後化療はアドリアマイシン+エンドキサン療法から、ドセタキセル+エンドキサン療法の増加が顕著であった。

以上の結果から当施設での実施可能な研究計画を立案した。

本研究に関連して、がん患者に合併する抑うつに対して有用性が確認されているスクリーニング介入法を、各施設に導入するための実施マニュアルの作成を進めた。

介入を実施した国立がんセンター中央病院、国立がんセンター東病院、広島大学病院にお



いて実施を担当した医師、看護師、臨床心理士に協力を依頼し、医師2名、看護師2名、臨床心理士2名より、執筆の同意を得た。今後、①パイロット介入を実施した経験者（精神科医、臨床腫瘍医、看護師）が執筆者を決定する、②執筆者の合意の元、章立ての枠組みを決定する（背景知識、推奨）、③各章に関しては、2名の執筆者を選定し、先行研究と、パイロット介入の結果に基づいて執筆する。その後全執筆者のレビューを受け、合意形成を行う、予定である。

## 2) 療養の質と脳機能との関連性の検討

ファントム実験を実施したところ、約5分間の計測時間にて2x2x2cm<sup>3</sup>領域から2.5 mM GABA C-2, C-3, C-4 プロトンのピークを観測可能であった。1.25 mM GABA では、ピーク同定は困難であった。

## 3) 化学療法による脳機能障害機序の検討

亜鉛充足群にシスプラチンを投与しても血清亜鉛の低下は認められなかった（対照 95 ± 22 μg/dl・シスプラチン投与 86 ± 12 μg/dl）。また、組織学的に味細胞の変性所見は乏しく、甘味嗜好性にも変化は認められなかった。低亜鉛群では血清亜鉛が有意に低下していたが（20 ± 8 μg/dl,  $P < 0.01$ ）、味覚行動・形態像ともに変化はなかった。対して、低亜鉛条件下でシスプラチンを投与した群（血清亜鉛 24 ± 4 μg/dl）では、味細胞に形態学的変化を認めなかったものの、甘味嗜好性に有意な低下が認められた（ $P < 0.05$ ）。組織亜鉛染色では、亜鉛は有郭乳頭に分布する神経線維に濃縮されていた。低亜鉛条件では神経線維の亜鉛陽性像の消失が認められたが、光顕所見上は神経線維に形態学的変化を認めなかった。

## D. 考察

### 1) 療養生活の質と認知機能の縦断評価

縦断調査のための基礎調査を実施した。対象を70歳未満女性、両側乳癌なし、Stage IV 除くとした。術前化学療法症例も増加しており、そのレジメンはほぼアンスラシクリン+タキサンで均一な症例群が得られることが明らかとなった。術後補助化学療法のレジメンはアンスラシクリン+タキサンがほとんどであるが、タキサンを加えるかどうかで治療期間は異なる。近年、術後補助化学療法がタ

キサキ系へシフトしており、化学療法の違いによる器質的脳構造変化、認知機能に対する影響を考慮する必要がある。

また、同時に作成する「つらさと支障の寒暖計の実施と精神科受診の推奨を組み合わせたプログラム」のスクリーニングマニュアルにより、プログラムの全国への導入の促進が期待される。

## 2) 療養の質と脳機能との関連性の検討

ヒト脳内の GABA 含有濃度は正常でも数 mM と報告されていることから、今回検討した計測条件では、その病的変動を検出するには、感度不足と考えられた。さらに高感度のコイルの使用あるいは、PRESS シークエンスにおける加算回数の増加等により、感度を向上する必要がある。またヒト脳では、GABA の C-2, C-3 プロトンのピークは、N acetyl aspartate (NAA) と重なって共鳴し、同定が困難となることから、in vivo 計測においては spectral editing 法の一つである、MEGA-PRESS 法を導入し、GABA の選択的検出を目指す。

## 3) 化学療法による脳機能障害機序の検討

シスプラチンが投与を受けたがん患者では亜鉛排泄が亢進し、血清亜鉛が低値を示すことが報告されている（Sweeney JD. Cancer 1989）。しかし、本実験モデルでは亜鉛充足・シスプラチン投与群において血清亜鉛に変化を認めなかった。一方、低亜鉛群では血清亜鉛が有意に低下していた。低亜鉛状態でシスプラチンを投与した場合、甘味嗜好性の低下が認められ、味覚障害が生じている可能性が示された。しかし、味細胞の形態学的変化は認められず、味細胞の直接傷害による可能性は否定的であった。以上より、抗がん剤による味覚障害では味細胞傷害より神経障害が重要であることが示唆された。これより、亜鉛の補充により抗がん剤治療に伴う味覚障害を改善できる可能性が考えられる。

## E. 結論

### 1) 療養生活の質と認知機能の縦断評価

縦断調査の対象を70歳未満女性、両側乳癌なし、Stage 0-III 原発乳癌症例とし、治療内容はアンスラシクリンもしくはタキサンを含むレジメンで治療の時期は問わないものとして計画を立案した。

## 2) 療養の質と脳機能との関連性の検討

3 テスラ臨床用装置において、微量の GABA を検出するために基礎的な検討を行った。計測法の改良により、GABA の生体内検出が可能となると予想された。

## 3) 化学療法による脳機能障害機序の検討

シスプラチンは低亜鉛状態で神経障害をもたらすことで味覚障害が生じる可能性が示された。

## F. 健康危険情報

特記すべきことなし。

## G. 研究発表

### 論文発表 (英語論文)

1. Asai M, Shimizu K, et al. Psychiatric disorders and background characteristics of cancer patients' family members referred to psychiatric consultation service at National Cancer Center Hospitals in Japan. *Palliative and Supportive Care* 6: 225-30, 2008
2. Shimizu K, et al. Clinical experience of the modified nurse-assisted screening and psychiatric referral program. *Palliative and Supportive Care* 6: 29-32, 2008
3. Hasebe T, Wada N, et al: Histopathologic factors significantly associated with initial organ-specific metastasis by invasive ductal carcinoma of the breast: a prospective study. *Hum Pathol* 39:681-693, 2008
4. Tanaka K, Wada N, et al: Invasive apocrine carcinoma of the breast: clinicopathologic features of 57 patients. *Breast J* 14:164-168, 2008
5. Hasebe T, Wada N, et al: Grading system for lymph vessel tumor emboli for prediction of the outcome of invasive ductal carcinoma of the breast. *Hum Pathol* 39:427-436, 2008
6. Wada N, et al: Clinical evidence of breast cancer micrometastasis in the era of sentinel node biopsy. *Int J Clin Oncol* 13:24-32, 2008

7. Kunimatsu A, Yamaguchi M, et al. Validation of diffusion tensor imaging and tractography of the human peripheral nerve using small-diameter ex vivo phantoms. *Proceedings of Intl Soc Mag Reson Med* 16:3304, 2008
8. Yamaguchi M, Fujii H, et al. Precise co-registration of SPECT and MRI for small animal imaging using a common animal bed with external references: A feasibility study. *Proceedings of Intl Soc Mag Reson Med* 17:in press, 2009
9. Mieno H, Yamaguchi M, et al. In vivo visualization of mouse sciatic nerve involved with a pancreatic cancer cells using manganese enhanced MR imaging technique. *Proceedings of Intl Soc Mag Reson Med* 17:in press, 2009
10. Mori K, Yamaguchi M, et al. Prolonged signal decay in the ablated area after radiofrequency ablation in the ferucarbotran-administered liver: A basic experimental study for the visualization of ablative margins in a rabbit model *Proceedings of Intl Soc Mag Reson Med* 17:in press, 2009

### 論文発表 (日本語論文)

1. 小川朝生、内富庸介 サイコオンコロジーの役割 *日本臨床増刊* 67 Suppl 1: 521-527, 2008
2. 小川朝生、せん妄、うつ病に対する治療薬の使用法の実践 *日本病院薬剤師会雑誌* 44: 1754-1756, 2008
3. 小川朝生、内富庸介 終末期の精神症状 *外科治療* 99(6): 566-573, 2008
4. 小川朝生 化学療法による認知機能障害をどのように評価すべきか検討した論文 *Mebio Oncology* 5:130-133, 2008
5. 小川朝生 緩和ケアの食事療法 食事からこころのケアへ 臨床で役立つ精神腫瘍学の知識 *New Diet Therapy* 24:123, 2008
6. 小川朝生、内富庸介 チーム医療とは 基本的な概念の整理. *腫瘍内科* 2:273-279, 2008
7. 小川朝生、内富庸介、膵癌と精神腫瘍学 *Pharma Medica* 26:67-70, 2008
8. 鶴飼聡、小川朝生、篠崎和弘、痛みの TMS 治療 *臨床精神医学* 37:59-65, 2008
9. 清水 研, 他: 造血幹細胞移植を受ける



血液がん患者に対する精神症状スクリーニング. 総合病院精神医学 20: 123-8, 2008

# 学会発表

1. Wada N, et al: The value of sentinel node biopsy in patients with preoperative diagnosed ductal carcinoma in situ of the breast. 6th Biennial International Sentinel Node Society Meeting. Poster Session. 2008. 2, Sydney, Australia
2. Sakemura N, Wada N, et al: Response to primary systemic chemotherapy and survival in patients with triple negative breast cancer. Second JCA-AACR Special Joint Conference. Poster Session. 2008 6, Hyogo, Japan
3. Sakemura N, Wada N, et al: Response to primary systemic chemotherapy and prognosis in triple negative breast cancer. 2008 ASCO Breast Cancer Symposium, 2008. 7, Washington, USA.
4. Imoto S, Wada N, et al: Feasibility study on radiofrequency ablation followed by partial mastectomy for stage I breast cancer patients. 31st San Antonio Breast Cancer Symposium. Poster Session. 12, San Antonio, USA
5. Kunimatsu A, Yamaguchi M, et al. Validation of diffusion tensor imaging and tractography of the human peripheral nerve using small-diameter ex vivo phantoms. International Society for Magnetic Resonance in Medicine 16<sup>th</sup> Annual Meeting & Exhibition. Electronic Poster Session. 2008. 5, Toronto, Canada
6. 小川朝生, 内富庸介: 緩和ケアチームが機能するための課題. 第46回日本癌治療学会総会. シンポジウム. 2008. 10, 名古屋
7. 小川朝生: 緩和ケアにおけるうつへのアプローチ. 第5回日本うつ病学会総会. シンポジウム. 2008. 7, 福岡
8. 小川朝生: サイコオンコロジーにおける心理士の役割とは何か? がん専門病院の精神科医の立場から. 第21回日本サイコオンコロジー学会総会. シンポジウム. 2008. 10, 東京
9. 小川朝生: 緩和ケアチームの立ち上げ. 第21回日本サイコオンコロジー学会総会. 研修会. 2008. 10, 東京
10. 小川朝生: がん医療における基本的なコミュニケーション-精神医学の基礎-. 第21回日本サイコオンコロジー学会総会. 研修会. 2008. 10, 東京
11. 小川朝生: セン妄. 第21回日本総合病院精神医学会総会. 研修会. 2008. 11, 東京
12. 小川朝生: 臨床で役立つ精神腫瘍学の知識 緩和ケアの食餌療法 食事からこころのケアへ. 第30回日本臨床栄養学会総会. シンポジウム. 2008. 10, 東京
13. 和田徳昭, 他: 非浸潤性乳管癌における浸潤転移リスクとセンチネルリンパ節生検の役割. 第108回日本外科学会定期学術集会. デジタルポスター. 2008. 4, 長崎
14. 和田徳昭, 他: 乳癌非センチネルリンパ節 (non-SLN) への転移が予後に及ぼす影響. 第10回 Sentinel Node Navigation Surgery 研究会 学術集会. 一般演題. 2008. 9, 秋田
15. 嶋田俊之, 和田徳昭, 他: 乳癌センチネルリンパ節転移診断における組織切片作成間隔の検討. 第10回 Sentinel Node Navigation Surgery 研究会 学術集会. 一般演題. 2008. 9, 秋田
16. 和田徳昭, 他: センチネルリンパ節微小転移の治療と予後. 第16回日本乳癌学会学術総会. 一般演題. 2008. 9, 大阪
17. 酒村智子, 和田徳昭, 他: Triple Negative 乳癌の術前化学療法と予後. 第16回日本乳癌学会学術総会. シンポジウム. 2008. 9, 大阪
18. 和田徳昭, 他: トリプルネガティブ乳癌の特徴と治療戦略. 第46回日本癌治療学会総会. 一般演題. 2008. 10, 名古屋
19. 嶋田俊之, 和田徳昭, 他: 乳房温存療法における乳房内再発予測因子の検討. 第46回日本癌治療学会総会. 一般演題. 2008. 10, 名古屋
20. 嶋田展子, 和田徳昭, 他: 浸潤性小葉癌の特徴と乳房温存療法. 第46回日本癌治療学会総会. 一般演題. 2008. 10, 名古屋
21. 酒村智子, 和田徳昭, 他: 非浸潤性乳管癌における乳房温存手術の可能性. 第46回日本癌治療学会総会. 一般演題. 2008. 10, 名古屋



22. 山口雅之、他：高磁場 whole body MRI 臨床装置を用いた微小検体マイクロイメージング 第67回日本医学放射線学会総会、一般演題（口演）、2008.4、横浜
23. 中神龍太郎、山口雅之、他：人用 3T MRI 上での動物マイクロイメージングデバイス：信号不均一性の検討 第36回日本磁気共鳴医学会大会、一般演題（ポスター発表）、2008.9、旭川
24. 山口雅之、他 小動物用 SPECT に融合させるべきは MRI か CT か？ 第36回日本磁気共鳴医学会大会、一般演題（ポスター発表）、2008.9、旭川
25. 山口雅之、他 3 テスラ全身用装置によるラット精細管の高精細 MRI 観測 第36回日本磁気共鳴医学会大会、一般演題（ポスター発表）、2008.9、旭川
26. 光永修一、山口雅之、他：ヒト膵がん神経浸潤モデルを用いた、膵がん神経浸潤の in vivo MR イメージング 第67回日本癌学会学術総会、一般演題（口演）、2008.10、名古屋
27. 山口雅之、他 腫瘍モデルマウスの拡散強調 MR イメージング；マルチショット・エコープラナーイメージングの有用性、第67回日本癌学会学術総会、一般演題（口演）、2008.10、名古屋
28. 梅田泉、山口雅之、他：小動物用 SPECT/CT 装置を用いたマウス腫瘍内不均一性の in vivo 可視化 第67回日本癌学会学術総会、一般演題（口演）、2008.10、名古屋

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

1. 特許取得  
なし。
2. 実用新案登録  
なし。
3. その他  
特記すべきことなし。

## Ⅱ. 分担研究報告書



がん化学療法後早期から療養の質を向上させる緩和ケア技術の開発に関する研究

研究分担者 小川朝生 国立がんセンター東病院臨床開発センター精神腫瘍学開発部

**研究要旨** 化学療法の発展に伴い長期的な予後が期待できるようになった一方、化学療法後に慢性的に中枢神経系有害事象（認知機能障害）が生じる可能性が指摘されるようになった。この認知機能障害は chemo-brain と総称される。しかし、認知機能障害と化学療法との関連性、その機序に関する検討は未だ途上である。そこでわれわれは、化学療法前後を通して、脳構造画像の変化を追跡し、抗腫瘍薬と脳機能との関連性を定量的に評価し、その病態メカニズムを検討する研究計画を立案した。研究計画は施設の倫理審査委員会の承認を受けた後に実施する予定である。

A. 研究目的

がん化学療法が進歩し、予後が期待できるようになった一方、化学療法後に慢性的有害事象である認知機能障害を生じることが明らかとなってきた。認知機能障害は集中困難・抑うつなどの精神心理的苦痛を生じ社会復帰の障害や生活の質（QOL）の低下を生じるため、早期から適切な緩和ケアが提供されることが必要である。従来化学療法を評価する上で、慢性的な有害事象は考慮されなかったため、その発生機序や病態、有効な緩和ケア技術、効果的な治療方法は未だ解明されていない。

化学療法が神経毒性を持つことは知られていたものの、中枢神経系の場合は脳血液関門が存在することから直接の影響はほとんどないと考えられていた。Ahles らは、化学療法が誘導する認知機能障害を概説し、中枢神経系が傷害される仮説として、①実質的な脳血液関門の機能を果たす汲み出し機能を持つタンパク（Multidrug resistance 1）の機能、②酸化ストレスによる DNA の傷害、③サイトカインによる中枢神経系への間接的な効果、④神経伝達物質濃度の変化、を提示した（Ahles et al., 2007）。しかし、どの機序が関係するのかは未だに明らかではない。

そこで、抗腫瘍薬が脳に作用するメカニズムを検討することにより、療養生活の質の低下と認知機能障害の重症度との関連を評価でき、化学療法後の療養生活の質の向上を図るために効果的な緩和ケア技術、治療方法を開

発につなげることができる。

われわれは、抗悪性腫瘍薬投与前後の認知機能の変化、療養生活の質の変化とともに、3Tesla MRI を用いた脳構造画像の変化を追跡することを計画した。

B. 研究方法

1) 抗悪性腫瘍薬の投与前後の脳画像変化および認知機能、療養生活の質を評価するための対象と評価方法、評価時期、目標症例数などパラメータの設定をおこなうために、先行研究を概観した。特に脳画像評価をおこなった研究はないため、関連領域として認知機能障害をともなう神経変性疾患に関する調査研究をレビューし、外挿するパラメータを設定した。

2) 本研究の対象症例の選定にあたり最近3年間（2005-2008）の原発性女性乳がん患者で根治手術を受けた患者の治療内容を調査し、研究の実施可能性を検討した。

（倫理面への配慮）

研究の施行にあたり、国立がんセンター倫理審査委員会の承認を得た。また、本研究への協力は個人の自由意志によるものとした。

C. 研究結果

1) Medline(1992-)をもとに、前向き比較試験

を抽出した。その結果、28 件の先行研究が抽出された。21 件は乳がん、3 件は lymphoma を 2 件は消化器系腫瘍を対象としていた。脳画像評価を行った研究はなかった。神経心理学的評価に関しては、ウェクスラー成人知能検査（改訂版、第三版）、ウェクスラー記憶検査（改訂版、第三版）を用いた包括的アセスメントに加えて、実行機能検査含めて構成していた。包括的アセスメントは 1 注意集中力、2 実行機能、3 情報処理速度、4 言語機能、5 運動機能、6 視空間処理、7 言語記憶、8 空間記憶、9 QOL 尺度で構成され、平均 5 つ包含するバッテリーの選択が 7 件で最多であった。包括的な神経心理学的バッテリーを実施した場合、多重検定の問題が生じる。その問題に対応するため、認知機能障害を 3 つ以上のバッテリーで 2SD 以上の外れ値を認めた場合と定めた研究が 3 件、6 つの構成要素の内 1 項目以上に認めた場合を認知機能障害と定義した研究が 2 件であった。精神症状評価を実施した調査は 1 件のみであり、Beck Depression Inventory second edition (BDI-II) と profile of mood states (POMS) で構成していた。構造化面接を用いた精神症状評価を実施した研究はなかった。

以上の概観から当施設での実施可能な研究計画を立案した。

#### 【目的】

がん患者における化学療法の施行の有無と脳構造異方性、大脳白質病変、遂行機能の変化、抑うつ症状の重症度との関連性を検討する。

#### 【対象】

1. 対象： 国立がんセンター東病院にて加療中の乳がん患者を対象とする。

#### 2. 適格基準

- ① 18 歳以上の患者
- ② 組織学的にがん診断が得られている患者
- ③ 告知を受けている患者
- ④ Performance Status が 0-1 の患者
- ⑤ インフォームド・コンセントが得られている患者

#### 3. 除外基準

- ① 認知症やせん妄など認知障害のために理解が困難な患者
- ② MRI が施行できない患者（体内に金属を留置しており MRI 検査ができない、閉所恐怖のために MRI 検査が困難な患者）
- ③ 脳器質性障害のある患者（髄膜炎、てんかん、神経疾患）

- ④ 頭部 CT または頭部 MRI にてがんの脳転移が認められた患者
- ⑤ がん以外の重篤な身体疾患がある患者
- ⑥ 重篤な身体症状を有する患者

#### 【デザイン】

縦断的研究

#### 【調査】

##### 1. 対象となる群

国立がんセンター東病院乳腺科外来を初めて受診する患者で、適格条件を満たす患者を対象とする。

##### 2. 調査方法

- ① 文書を用いて十分な説明をおこなった後に、同意が得られた患者に対して実施する。
- ② うつ病を含む精神症状を評価することを目的として、DSM-IV 診断基準にもとづく構造化面接 (SCID) (First 1997) をおこなう。
- ③ 医学的、心理・社会的背景情報をカルテおよび面接にて得る。
- ④ 抑うつの重症度は Montgomery Asberg Depression Rating Scale (MADRS) により評価する。
- ⑤ 国立がんセンター東病院臨床開発センターの 3Tesla MRI (GE 製) を用いて頭部脳画像を撮像する。撮像内容は下のとおりとする。

- 1) T1 強調画像
- 2) T2 強調画像
- 3) 拡散テンソル画像

- ⑥ 一部の患者には、同じく国立がんセンター東病院臨床開発センターの 3T MRI (GE 製) を用いて、磁気共鳴スペクトロスコピーによる脳内代謝解析をおこなう。

- ⑦ 遂行機能を評価するために、標準注意検査法 (CAT: Clinical Assessment for Attention) を実施する。

##### 3. 調査時期

上記検査を告知後手術施行前、および術後補助化学療法施行終了直後（4 週以内）、初回検査後 1 年の時期に実施する。



#### 4. 解析方法

化学療法施行の有無と脳画像の変化、遂行機能の変化、抑うつ症状の変化との関連性を検討するために、以下の解析をおこなう。

①乳がん患者を術後補助化学療法施行の有無（施行していたならばレジメンの種類）に従って群に分ける。

②拡散テンソル画像から拡散異方向性マップ (fractional anisotropy map: FA map) を作成し、化学療法施行前後での局所信号変化を Statistical Parametric Mapping (SPM) 法を用いて統計的に解析する。

③化学療法施行前後の局所信号変化と遂行機能、抑うつ症状の変化との関連性を解析する。

④一部の患者では、磁気共鳴スペクトロスコピーをおこない、関心領域内の脳内代謝物の検出をおこなう。化学療法施行の有無と脳内代謝物信号値の変化との関連性を検討する。

#### 【目標症例数】

目標症例数は各群 40 例とする。拡散テンソル解析を用いて化学療法施行の前後での拡散異方値の変化を検討した研究はない。臨床的に意味のある効果量の変化は不明であり、効果量を基としたサンプルサイズの算出は困難である。

過去に化学療法施行前後で神経心理学的検査を実施した研究では、施行群、非施行群おのおの 40 例程度で有意な神経心理学的変化を認めている。本研究においては、過去の研究と同程度の遂行機能の変化を検出できることを目標とし、同等のサンプルサイズを設定した。

#### 【症例集積期間】

症例集積期間は 2 年とする。

国立がんセンター東病院乳癌科外来の初診件数は、術前化学療法施行群が年間約 50 例、術後化学療法施行群が年間約 45 例、化学療法非施行群が約 200 例である。過去の MRI を用いた画像研究において、参加率が 50% であったことを踏まえ、本研究への参加率を 50% と設定すると、2 年で目標症例数を達成することは可能である。

#### D. 考察

なし（施設内審査中）。

#### E. 結論

化学療法後早期から適切な緩和ケアを提供するために、化学療法による脳機能への影響を定量的に評価するための研究計画を立案した。研究は適切な倫理的配慮のもと、実施を予定している。

#### F. 健康危険情報

特記すべきことなし。

#### G. 研究発表

##### 論文発表

1. 小川朝生、内富庸介 サイコオンコロジーの役割 日本臨床増刊 67 Suppl 1: 521-527, 2008
2. 小川朝生、せん妄、うつ病に対する治療薬の使用法の実践 日本病院薬剤師会雑誌 44: 1754-1756, 2008
3. 小川朝生、内富庸介 終末期の精神症状 外科治療 99(6): 566-573, 2008
4. 小川朝生 化学療法による認知機能障害をどのように評価すべきか検討した論文 Mebio Oncology 5:130-133, 2008
5. 小川朝生 緩和ケアの食事療法 食事からこころのケアへ 臨床で役立つ精神腫瘍学の知識 New Diet Therapy 24:123, 2008
6. 小川朝生、内富庸介 チーム医療とは 基本的な概念の整理 腫瘍内科 2:273-279, 2008
7. 小川朝生、内富庸介、嵯峨と精神腫瘍学 Pharma Medica 26:67-70, 2008
8. 鶴飼聡、小川朝生、篠崎和弘、痛みの TMS 治療 臨床精神医学 37:59-65, 2008

##### 学会発表

1. 小川朝生、内富庸介：緩和ケアチームが機能するための課題。第 46 回日本癌治療学会総会、シンポジウム、2008.10、名古屋
2. 小川朝生：緩和ケアにおけるうつへのアプローチ。第 5 回日本うつ病学会総会、シンポジウム、2008.7、福岡
3. 小川朝生：サイコオンコロジーにおける心理士の役割とは何か？ がん専門病院の精神科医の立場から。第 21 回日本サイコオンコロジー学会総会、シンポジウム、2008.10、東京
4. 小川朝生：緩和ケアチームの立ち上げ。第 21 回日本サイコオンコロジー学会総会、研修会、2008.10、東京
5. 小川朝生：がん医療における基本的なコミ

- ユニケーション-精神医学の基礎-, 第 21 回日本サイコオンコロジー学会総会, 研修会, 2008. 10, 東京
6. 小川朝生: せん妄, 第 21 回日本総合病院精神医学会総会, 研修会, 2008. 11, 東京
7. 小川朝生: 臨床で役立つ精神腫瘍学の知識 緩和ケアの食餌療法 食事からこころのケアへ, 第 30 回日本臨床栄養学会総会, シンポジウム, 2008. 10, 東京

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

1. 特許取得  
なし。

2. 実用新案登録  
なし。

3. その他  
特記すべきことなし。



精神心理学的苦痛の評価・介入システムの導入に関する研究

研究分担者 清水 研 国立がんセンター中央病院精神科

**研究要旨** 昨年度までにがん患者の抑うつは国立がんセンターにおいて、わが国の実地臨床にあった介入法として、「つらさと支障の寒暖計の実施と精神科受診の推奨を組み合わせたプログラム」（以降プログラムと略）を開発した。現在、全国多施設におけるプログラムの実施可能性と有用性の確認を行っている。実施可能性と有用性の確認が終了後、介入で得られた結果、経験をもとに、本研究において、スクリーニングを実地臨床に導入するためのマニュアルを作成する予定である。本年度においては、実地臨床で得られたデータが得られていないため、マニュアル作成の方法を決定した。

A. 研究目的

がん患者に認められる精神症状で頻度が高いものは適応障害と大うつ病であるが、看過されやすい症状であるため、NCCNのガイドラインでは、定期的な精神症状のスクリーニングを実施し、スクリーニングで陽性となる患者に対しては、精神科医などの専門家が積極的に関与することを推奨している。

国立がんセンターにおいて、わが国の実地臨床にあった介入法として、「つらさと支障の寒暖計の実施と精神科受診の推奨を組み合わせたプログラム」（以降プログラムと略）を開発した。今後は全国への早期均てん化が望まれ、現時点で本プログラムを全国多施設にベストプラクティスとして導入する予定である。現在、全国多施設において、プログラムを臨床導入する際に実態調査を行い、現行のわが国の実地がん臨床において、プログラムの実施可能性と有用性の確認中である。本研究においては、実施可能性と有用性が確認された後に、多施設における介入で得られた結果、経験をもとに、スクリーニング導入のためのマニュアルを作成することを目的とする。

B. 研究方法

次の手順で実施マニュアルの作成を行う。

1. パイロット介入を実施した経験者（精神科医、臨床腫瘍医、看護師）が執筆者を決定する。
2. 執筆者の合意の元、章立ての枠組みを決定する（背景知識、推奨）
3. 各章に関しては、2名の執筆者を選定し、先行研究と、パイロット介入の結果に基づいて執筆する。その後全執筆者のレビューを受け、合意形成を行う。

（倫理面への配慮）

本研究においては、患者からのデータ収集を行わないため、倫理的な問題は発生しないと考えられる。

C. 研究結果

介入を行った、国立がんセンター中央病院、国立がんセンター東病院、広島大学病院における介入の実施を行った、医師、看護師、臨床心理士に協力をお願いし、医師2名、看護師2名、臨床心理士2名より、執筆の同意を得た。

D. 考察

スクリーニングマニュアルが作成されることにより、プログラムの全国への導入の促進

が期待される。

E. 結論

スクリーニング導入のためのマニュアルの作成方法が決定し、執筆者が一部決定した。

F. 健康危険情報

特記すべきものなし。

G. 研究発表

論文発表

1. Asai M, Shimizu K, et al. Psychiatric disorders and background characteristics of cancer patients' family members referred to psychiatric consultation service at National Cancer Center Hospitals in Japan. Palliative and Supportive Care 6: 225-30, 2008
2. Shimizu K, et al. Clinical experience of the modified nurse-assisted screening and psychiatric referral program. Palliative and Supportive Care 6: 29-32, 2008
3. 清水 研, 他: 造血幹細胞移植を受ける血液がん患者に対する精神症状スクリーニング. 総合病院精神医学 20: 123-8, 2008

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む。)

1. 特許取得

なし。

2. 実用新案登録

なし。

3. その他

特記すべきことなし。

厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）  
分担研究報告書

がん化学療法後早期から療法の質を向上させる緩和ケア技術の開発に関する研究  
に関連した対象乳癌患者の選択

研究分担者 和田 徳昭 国立がんセンター東病院 乳腺科

**研究要旨** 乳癌患者において化学療法と抑うつや認知機能障害との関連性を脳構造の異方性的変化として検討するにあたり、対象となる当院での乳癌患者の適格基準の設定に寄与することを目的とした。併せて化学療法剤パクリタキセルの副作用である末梢神経障害の発現頻度と改善時期を調査した。その結果、対象症例を 70 歳未満 女性、両側乳癌なし、Stage 0-III 原発乳癌症例と設定する。化療時期は術前後を問わず、内容はアンスラシクリンもしくはタキサンを含むレジメンとすると、化療の有無で分けた場合、年間それぞれ 80 症例以上あることが判明した。またパクリタキセル毎週投与を受けた乳癌患者 85 症例のうち、なんらかの末梢神経障害を認めたものは 82% 存在し、投与終了後 6 ヶ月後でも同障害が残存していた患者は 40% 存在し、比較的長期に障害が残ることが示唆された。

A. 研究目的

乳癌の早期発見や補助薬物療法の進歩により、治癒もしくは長期生存が期待できるようになった。これにより治療後の患者の生活の質が問題となる。特にここ数年、化学療法後の認知機能障害が注目されてきているが、長期的な経過などは不明である。今回の目的はこれら乳癌患者において、化学療法と抑うつや認知機能障害との関連性を脳構造の異方性的変化として MRI で検討するにあたり、対象となる当院での乳癌患者の適格基準の設定に寄与することである。また、化学療法ではアンスラシクリン系とタキサン系の順次投与が推奨されているが、実臨床ではタキゾールによる痺れを初めとする末梢神経毒性を多く経験し問題となっている。今回併せて化学療法剤パクリタキセルの副作用である末梢神経障害の発現頻度と改善時期を調査した。

B. 研究方法

1) 当院で 2005 年 1 月から 2008 年 12 月までの間の原発性女性乳癌患者で根治手術を受けた患者を対象とした。調査は乳癌台帳、カルテから年齢、乳癌既往歴、病期、薬物療法の有無とその時期、使用化学療法のレジメンなどを年度別に集計し、病期、化学療法の対象群、レジメンの変遷を調査した。

2) 2003 年から、術前化学療法としてアド

リアマイシン 60mg/m<sup>2</sup>+エンドキサン 600mg/m<sup>2</sup>を 3 週毎 4 回投与後にパクリタキセル 80mg/m<sup>2</sup>の毎週 12 回投与を受けた Stage II-III 85 例を対象として retrospective に解析した。NCI-CTCAE ver. 3.0 により末梢神経障害を評価し、終了 6 ヶ月後の改善を endpoint として調査を行った。

C. 研究結果

1) 年別乳癌手術総数は 2005 年、2006 年、2007 年、2008 年がそれぞれ 249 例、251 例、236 例、227 例であった。除外基準として、年齢の上限設定は一般に術後化学療法の対象となる患者は 70 歳未満であり、70 歳以上で化療を受けた患者は 4 年間で 6 例しかいないため上限を 70 歳未満は妥当と思われる。Stage IV で手術したのは 5 例のため除く。また、異時同時両側乳癌も 7-17% 存在するが予後への影響を考えると除外すべきである。非浸潤癌症例は 11-17% 存在するが、根治術前には確定診断がつかない。また最近術前化学療法症例が増加しており 23-30% 存在する。上記の基本条件を満たし非浸潤癌症例、術前後の化療を含めた場合の症例数を表に示す。この結果、化療の有無で年間それぞれ 80 症例以上あることがわかった。また、術前化療のレジメンは、ほぼアンスラシクリン+タキサンであるが、術後化療はアドリアマイシン+エン



ドキサン療法から、ドセタキセル+エンドキサン療法が増加が顕著であった。

表 基本条件を満たす年次別化療施行症例数

年	2005	2006	2007	2008	計
化療なし	102	87	88	89	366
化療あり	99	97	76	84	356
計	201	184	164	173	722

2) 当院でのアドリマイシン+エンドキサン→パクリタキセル毎週投与を受けた乳癌患者 85 症例のうち、なんらかの末梢神経障害 Grade1-4 を認めたものは 82%、Grade3/4 に限っても 12%存在した。投与終了後 6 ヶ月後でも末梢神経障害が残っていた患者は 40% (29/70)、Grade2 以上の症例に限っては 85% (28/34) で残存していた。

#### D. 考察

対象症例の基本条件を 70 歳未満 女性、両側乳癌なし、Stage IV 除くとするは妥当と考える。非浸潤癌症例は近年多数存在し術後化学療法の適応とならず予後も極めて良好であるが、組み入れる術前には非浸潤癌と判明しないため対象に加えてよいであろう。術前化学療法症例も増加しており、そのレジメンはほぼアンスラシクリン+タキサンと均一な症例群が得られる。また術後の全身補助療法のなかで、内分泌療法を受ける患者数は多く、内分泌療法が認知、精神運動に与える影響は十分に検討されていないが、これを除外すると症例数が著明に減少してしまう。術後補助化学療法のレジメンはアンスラシクリン+タキサンがほとんどであるが、タキサンを加えるかどうかで化療期間が異なる。術後補助化学療法内容が昨年からアンスラシクリン系からタキサン系へシフトしており、化学療法の違いによる器質的脳構造変化、認知機能に対する影響をどのように評価するか。一方パクリタキセルによる末梢神経障害は可逆性といわれているが、実臨床では長期わたり症状が遷延する症例が存在し、中枢への影響はわかっていない。

#### E. 結論

対象症例を 70 歳未満 女性、両側乳癌なし、Stage 0-III 原発乳癌症例とし、化療内容はアンスラシクリンもしくはタキサンを含むレジ

メンで化療の時期は問わないものとしたい。

#### F. 健康危険情報

特記すべきことなし。

#### G. 研究発表

##### 論文発表

1. Hasebe T, Wada N, et al: Histopathologic factors significantly associated with initial organ-specific metastasis by invasive ductal carcinoma of the breast: a prospective study. Hum Pathol 39:681-693, 2008
2. Tanaka K, Wada N, et al: Invasive apocrine carcinoma of the breast: clinicopathologic features of 57 patients. Breast J 14:164-168, 2008
3. Hasebe T, Wada N, et al: Grading system for lymph vessel tumor emboli for prediction of the outcome of invasive ductal carcinoma of the breast. Hum Pathol 39:427-436, 2008
4. Wada N, et al: Clinical evidence of breast cancer micrometastasis in the era of sentinel node biopsy. Int J Clin Oncol 13:24-32, 2008

##### 学会発表

1. Wada N, et al: The value of sentinel node biopsy in patients with preoperative diagnosed ductal carcinoma in situ of the breast. 6th Biennial International Sentinel Node Society Meeting. Poster Session. 2008. 2, Sydney, Australia
2. 和田徳昭, 他: 非浸潤性乳管癌における浸潤転移リスクとセンチネルリンパ節生検の役割. 第 108 回日本外科学会定期学術集会. デジタルポスター. 2008. 4, 長崎
3. Sakemura N, Wada N, et al: Response to primary systemic chemotherapy and survival in patients with triple negative breast cancer. Second JCA-AACR Special Joint Conference. Poster Session. 2008 6, Hyogo, Japan
4. Sakemura N, Wada N, et al: Response to primary systemic chemotherapy and prognosis in triple negative breast

- cancer. 2008 ASCO Breast Cancer Symposium, 2008.7, Washington, USA.
5. 和田徳昭、他：乳癌非センチネルリンパ節（non-SLN）への転移が予後に及ぼす影響。第10回 Sentinel Node Navigation Surgery 研究会 学術集会。一般演題。2008.9, 秋田
  6. 嶋田俊之、和田徳昭、他：乳癌センチネルリンパ節転移診断における組織切片作成間隔の検討。第10回 Sentinel Node Navigation Surgery 研究会 学術集会。一般演題。2008.9, 秋田
  7. 和田徳昭、他：センチネルリンパ節微小転移の治療と予後。第16回日本乳癌学会学術総会。一般演題。2008.9, 大阪
  8. 酒村智子、和田徳昭、他：Triple Negative 乳癌の術前化学療法と予後。第16回日本乳癌学会学術総会。シンポジウム。2008.9, 大阪
  9. 和田徳昭、他：トリプルネガティブ乳癌の特徴と治療戦略。第46回日本癌治療学会総会。一般演題。2008.10, 名古屋
  10. 嶋田俊之、和田徳昭、他：乳房温存療法における乳房内再発予測因子の検討。第46回日本癌治療学会総会。一般演題。2008.10, 名古屋
  11. 崎田展子、和田徳昭、他：浸潤性小葉癌の特徴と乳房温存療法。第46回日本癌治療学会総会。一般演題。2008.10, 名古屋
  12. 酒村智子、和田徳昭、他：非浸潤性乳管癌における乳房温存手術の可能性。第46回日本癌治療学会総会。一般演題。2008.10, 名古屋
  13. Imoto S, Wada N, et al: Feasibility study on radiofrequency ablation followed by partial mastectomy for stage I breast cancer patients. 31st San Antonio Breast Cancer Symposium. Poster Session. 12, San Antonio, USA
- H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む。)
1. 特許取得  
なし。
  2. 実用新案登録  
なし。
  3. その他  
特記すべきことなし。

厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）  
分担研究報告書

がん化学療法後早期から療養の質を向上させる緩和ケア技術の開発に関する研究

研究分担者 山口 雅之 国立がんセンター東病院臨床開発センター 機能診断開発部

研究要旨 ヒト脳内において、代表的な抑制性神経伝達物質であるγアミノ酪酸（γ aminobutylic acid, 以下 GABA）含有量の変化を、核磁気共鳴分光法（Magnetic resonance spectroscopy、以下 MRS）を用いて非侵襲的に観測することを目指し、計測法に関わる基礎的な検討を行った。3テスラヒト臨床用磁気共鳴画像装置を用い、局在化 MRS 法にて、 $2 \times 2 \times 2 \text{ cm}^3$  領域から 2.5 mM GABA C-2, C-3, C-4 プロトンの in vitro 観測に成功した。1 mM 程度の GABA 含有量変動を観測するためには、spectral editing 法を用いたピーク検出能向上をはじめ、さらなる MRS 法の感度向上を図る必要があると考えられた。

A. 研究目的

ヒト脳内において、代表的な抑制性神経伝達物質であるγアミノ酪酸（γ aminobutylic acid, 以下 GABA）含有量の変化が、がん化学療法後のうつ患者において変動しているかどうか、非侵襲的な生体内計測法である、核磁気共鳴分光法（Magnetic resonance spectroscopy、以下 MRS）を用いて観測する。本年度は、MRS 計測系の構築に着手し、標準溶液を用いた in vitro 実験にて、MRS 計測法の問題点を洗い出し、その改善策を検討することを目的とした。

B. 研究方法

静磁場強度 3 テスラヒト臨床用磁気共鳴画像装置（Signa HDx 3 Tesla, GE Medical systems, Milwaukee, WI）及び高感度 8 チャンネル信号受信コイルにて、局在化 MRS 法である point resolved spectroscopy, PRESS シークエンス（繰り返し時間 2 sec, エコー時間 35 ms, 関心領域  $2 \times 2 \times 2 \text{ cm}^3$ , 128 回加算）を使用し、GABA 水溶液ファントム（1.25–20 mM）を計測した。

（倫理面への配慮）

今年度は、本分担研究において、ヒト脳の計測は実施していない。ヒト脳の計測の実施に際しては、国立がんセンター倫理委員会にて承認された実験プロトコルに基づき、被検者に十分なインフォームドコンセントを得る。

C. 研究結果

ファントム実験では、約 5 分間の計測時間にて  $2 \times 2 \times 2 \text{ cm}^3$  領域から 2.5 mM GABA C-2, C-3, C-4 プロトンのピークを観測可能であった。1.25 mM GABA では、ピーク同定は困難であった。

D. 考察

ヒト脳内の GABA 含有濃度は正常でも数 mM と報告されていることから、今回検討した計測条件では、その病的変動を検出するには、感度不足と考えられた。さらに高感度のコイルの使用あるいは、PRESS シークエンスにおける加算回数の増加等により、感度を向上させる必要がある。またヒト脳では、GABA の C-2, C-3 プロトンのピークは、N acetyl aspartate (NAA) と重なって共鳴し、同定が困難となることから、in vivo 計測においては spectral editing 法の一つである、MEGA-PRESS 法を導入し、GABA の選択的検出を目指す。

E. 結論

3 テスラ臨床用装置において、微量の GABA を検出するために基礎的な検討を行った。計測法の改良により、GABA の生体内検出が可能となると予想された。

F. 健康危険情報

特記すべきことなし。

G. 研究発表