200925075A

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21年度　総括・分担研究報告書

研究代表者　小川　朝生

平成22（2010）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.　療養の質の低下と精神心理的苦痛の解析システムの開発・評価　……… 13
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　……… 16
清水研

3.　乳癌センチネルリンパ節転移陽性症例における非センチネルリンパ節転移予測因子に関する調査　……… 18
和田徳昭

4.　MR spectroscopy計測系の構築　……… 21
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　……… 25
落合淳志

Ⅲ.　研究成果の刊行に関する一覧表　……… 29

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

主任研究者　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、療養生活の質(QOL)との関連を評価し、その病態を検討する研究計画を立案し測定系を整備した。研究計画は施設の倫理審査委員会に諮っている。今後審査通過次第実施する予定である。

分担研究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
　　　　　臨床開発センター室長
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

抗悪性腫瘍薬の投薬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った。また3Tesla MRIを用いたγアミノ酪酸の脳内分布の高精度定量に加えて、脳内白質の神経線維変化を測定する拡散テンソル解析の計測を計画した。その測定系をもとにプロトコールを計画した。

また、療養生活の質や認知機能等の精神症状に関して、薬物療法や精神療法が有効性ではあるものの，精神症状を有する患者の約7割が受診を拒否することが報告されている。したがって，適切なケアを普及するためにこの問題に取り組む必要がある。本年度我々は、心理社会的サポートの導入に関して、先行研究のレビューを行い、関連する要因を抽出することを目的に抄録のreviewを行った。

2) 療養の質と脳機能との関連性の検討

3テスラ強磁場MRI装置と高感度信号検出コイルを用いて、point resolved spectroscopy(PRESS)法及びスペクトル編集法によりMRS測定を行った。PRESS法にて得られたN-acetylaspartate (NAA)等をLC (linear combination) modelソフトウェアを用いて解析し、 creatine (Cr)信号に対する相対濃度をそれぞれ算出した。スペクトル編集法では、GABAのC4メチレン信号の検出を行った。MRS計測の精度向上のため、計測誤差の原因となるラジオ波送信磁場 (B1) の変動を計測する新手法を開発した。

3) 化学療法による脳機能障害機序の検討

がん性疼痛および悪液質モデルの作製を目的にSevere combined immunodeficient mouse (SCID)マウスの坐骨神経にヒト膵がん細胞を移植し、その後経過観察し、食餌量、体重量、そして腫瘍堆積の測定と痛み刺激の変化を観察した。

4) 非センチネルリンパ節転移予測因子に関する調査

低侵襲による更なる乳癌の療養の質を向上させるために、SLN転移陽性乳癌においてnon-SLNへの転移を予測する術前術中に判断可能な臨床病理学的因子を同定する方法を検討した。

（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る。また，本研究への協力は動物を用いた実験は国立がんセンター東病院臨床開発センター動物管理規定に則り、研究計画を動物実験倫理審査による許可後行った。

C. 研究結果

1) 療養生活の質と認知機能の縦断評価

当施設での実施可能なプロトコールを確定し、施設倫理審査に諮った。

【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

①20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

④Performance 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

②MRI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文書を用いて充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 3T 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。

⑧一部の患者には、国立がんセンター東病院臨床開発センターの誘発電位計を用いて、MMN 等意識下注意に関連する誘発電位を測定し、神経生理学的に注意力障害を検討する。

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腺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。

2) 療養の質と脳機能との関連性の検討

ヒト後頭葉では、NAA+NAAG 1.55±0.06 (平均±1 SD, n=3)、GCh+PCh 0.18±0.02、Glu+Gln 1.92±0.21、mI 0.77±0.09 であった。スペクトル編集法では、ヒト後頭葉において GABA の C4 メチレン信号の検出に成功し、ファントムデータを参照すると、含有濃度は約 1-2mM と推測された。しかし、GABA 信号の信号雑音比は低かった。なお、スペクトル編集法では Cr 信号が消失するので、クレアチンに対する相対濃度は算出できなかった。ラジオ波送信磁場はヒト脳内において不均一な分布を示した。また、ヒト後頭葉において、送信磁場強度は測定上限を上回り、正確な測定が困難であった。

3) 化学療法による脳機能障害機序の検討

ヒト膵がんの坐骨神経浸潤モデルでは、がん性疼痛のモデルになるだけでなく、4 週以上の観察により、食餌の摂取量の低下を伴わない体重減少、肝臓、脂肪組織の委縮がおこり悪液質と同じ現象が起こっていることが示された。

4) 非センチネルリンパ節転移予測因子に関する調査

98 年 1 月から 08 年 12 月までに SLN が成功した術前化学療法未施行の T1-2N0M0 浸潤性乳癌 1358 例のうち、術中迅速病理組織診断にて SLN 転移陽性、かつ同時に腋窩郭清を施行した適格症例は 247 例であった。平均年齢 54.2 ± 10.3 歳。平均臨床的腫瘍径 2.2 ± 0.8cm であった。これを SLN 単独転移群（141 例）、non-SLN 陽性群（106 例）に分類した。2 群間で臨床的腫瘍径、ly、v、総リンパ節転移個数、SLN 転移率（SLN 陽性個数を SLN 摘出個数で割った値）、SLN 最大転移径にいずれも有意差（$p<0.01$）を認めた。このうち、臨床的腫瘍径（T1b 以下，T1c，T2）、SLN 転移率（0-49%，50-99%，100%）、SLN 最大転移径（=＜2.0mm，＞2.0mm）が術前術中に判断できる因子であった。この 3 因子に重みをつけて Score 化（合計ポイント range 0-7）した。

D. 考察

1) 療養生活の質と認知機能の縦断評価

上記研究計画を施設内倫理審査に諮り、実施体制を整えた。倫理審査が通り次第、実施に移る予定である。

2) 療養の質と脳機能との関連性の検討

ヒト脳内において GABA を含む低分子量代謝物を計測するための基盤技術を構築した。MRS 法を用いて測定したヒト脳内の低分子量代謝物含有量は、過去の報告と同等の数値を示し、妥当なものと思われた。今後、計測精度向上に向けて、スペクトル編集法では、信号測定時間の延長し、GABA 信号の信号雑音比を改善する必要がある。

3) 化学療法による脳機能障害機序の検討

今回作製した動物モデルは味覚障害および神経浸潤モデルともに、これまでその分子機構解明が不十分であった領域の研究を進めるに必要なモデルだけでなく、新しい治療法開発のためのモデルにもなりうると考えられた。

4) 非センチネルリンパ節転移予測因子に関する調査

今回の検索で、術中迅速組織診による SLN 転移径の判定が必要となるが、極めて簡便に non-SLN の転移予測が可能なことが示された。このようなシステムの問題点は、カットオフ値の妥当性である。今回は retrospective な検討であり、今後 prospective validation study を計画し検証が必要である。

E. 結論

1) 療養生活の質と認知機能の縦断評価

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。

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放射線治療による味覚障害の物理的変化が 2 型細胞の障害を中心に起こっていることが示された。

4) 非センチネルリンパ節転移予測因子に関する調査

術前術中に判断できる、臨床的腫瘍径、SLN 転移率、SLN 最大転移径を用いて非センチネルリンパ節転移予測因子に関する検討を行った。

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. Imoto S, Wada N, et al: Feasibility study on radiofrequency ablation followed by partial mastectomy for stage I breast cancer patients. Breast J 18: 130-134, 2009

2. Yamaguchi M, et al: Visualization of seminiferous tubules in rat testes in normal and diseased conditions by high-resolution magnetic resonance imaging. Magnetic Resonance in Medicine 62:637-644, 2009
3. Sugiyama K, Yamaguchi M, et al: Improvement of radiation-induced healing delay by Etanercept-treatment in rat arteries. Cancer Science 100:1550-1555, 2009
4. Yamaguchi M, 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 International Society for Magnetic Resonance in Medicine 17:3091, 2009
5. Mieno H, Yamaguchi M, Ochiai A, et al: In vivo visualization of mouse sciatic nerve involved with a pancreatic cancer cells using manganese enhanced MR imaging technique. Proceedings of International Society for Magnetic Resonance in Medicine 17: 2326, 2009
6. 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 International Society for Magnetic Resonance in Medicine 17: 4070, 2009

論文発表（日本語論文）

1. 小川朝生、他：緩和ケアチームが機能するための課題. 癌の臨床 55: 441-446, 2009
2. 小川朝生、他：高齢者の精神腫瘍学. 腫瘍内科 3: 505-511, 2009
3. 小川朝生、他：精神腫瘍学クイックリファレンスの作成について. 緩和医療学 11: 20-25, 2009
4. 小川朝生、他：がんセンターにおける緩和ケア－緩和ケアにおける抑うつへのアプローチを中心に－. 心療内科 13: 193-200, 2009
5. 小川朝生：薬剤性精神症状を見極める. 看護学雑誌 73: 10-19, 2009
6. 小川朝生、他：サイコオンコロジーの役割 日本臨床67 Suppl 1:521-527, 2009
7. 小川朝生：がん患者のせん妄・認知症. 日本精神科病院協会雑誌 28: 24-30, 2009
8. 小川朝生：不安に使用される BZP, SSRIs 以外の薬物. ：最新精神医学 14: 551-555, 2009
9. 小川朝生：緩和ケアにおけるうつへのアプローチ　現状と課題. Depression Frontier 7:55-60, 2009
10. 藤井博史、和田徳昭、他：核医学検査、臨床の最前線” SPECT の臨床　センチネルリンパ節　Rad Fan 7: 35-38, 2009
11. 藤井博史、和田徳昭、他：乳癌の診断と治療 update　乳腺のリンパ系の解剖と画像診断　臨床放射線 51: 1435-1445, 2009
12. 清水薫、和田徳昭、他：図説放射線診断・治療シリーズ　非触知乳がん診断の進め方　国立医療学会誌　医療 63: 392-398, 2009
13. 藤井博史、山口雅之、他：乳腺のリンパ系の解剖と画像診断.　臨床放射線 54: 1435-1445, 2009
14. 山口雅之、他：全身用 3 Tesla MRI 装置を用いた小動物イメージング研究.　GE Today 32: 45-46, 2009

学会発表

1. Ishihara M, Wada N, et al: A Retrospective Analysis of Risk Factors of Central Nervous System Metastases in Operable Breast Cancer: Different Survival by Biological Subtype and Ki67 Overexpression. 32nd San Antonio Breast Cancer Symposium. Poster Session. 2009. 12, San Antonio, USA
2. Yamaguchi M, et al: Precise co-registration of SPECT and MRI for small animal imaging using a common animal bed with external references: A feasibility study. International Society for Magnetic Resonance in Medicine 17th Annual Meeting and Exhibition. Poster Session. 2009. 4, Honolulu, USA.
3. Mieno H, Yamaguchi M, Ochiai A, et al: In vivo visualization of mouse sciatic nerves involved with a pancreatic cancer cells using manganese enhanced

MR imaging technique. International Society for Magnetic Resonance in Medicine 17th Annual Meeting and Exhibition, Poster Session. 2009.4, Honolulu, USA

4. 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. International Society for Magnetic Resonance in Medicine 17th Annual Meeting and Exhibition, Poster Session. 2009.4, Honolulu, USA
5. Umeda IO, Yamaguchi M, et al: 90Y-carrying liposome as a promising agent for systemic radionuclide therapy: Efficient encapsulation of 90Y in liposome, biodistribution and SPECT/CT imaging, and therapeutic efficancy. American association of cancer research. Poster Session. 2009.4, Denver, USA
6. Tsuda K, Yamaguchi M, et al: The segmented acquisition method for stationary objects in FDG PET tests. Kashiwa Symposium on Cancer Biology 2009. Poster Session. 2009.11, Kashiwa
7. Furuta T, Yamaguchi M, et al: In vivo evaluation of exocytotic function in Kupffer cell using superparamagnetic iron oxide (SPIO) enhanced magnetic resonance imaging (MR); an experimental study on gadolinium chloride induced liver injury in rats. Kashiwa Symposium on Cancer Biology 2009. Poster Session. 2009.11, Kashiwa
8. Nakagami R, Yamaguchi M, et al: MR imaging for small animals using a 3 Tesla whole body scanner: assessment in B1 homogeneity using the signal null point method on 3D-SPGR sequence. Kashiwa Symposium on Cancer Biology 2009. Poster Session. 2009.11, Kashiwa
9. Mitsuda M, Yamaguchi M, et al: Multiple animal MR imaging by the combination of a 16-channel array coil and 3 T whole body scanner. Kashiwa Symposium on Cancer Biology 2009. Poster Session. 2009.11, Kashiwa
10. Sugiyama K, Yamaguchi M, et al: Improvement of radiation-induced healing delay by Etanercept-treatment in rat arteries. Kashiwa Symposium on Cancer Biology 2009. Poster Session. 2009.11, Kashiwa
11. 小川朝生：いかに精神症状に対応するか，第14回日本緩和医療学会学術大会，パネルディスカッション1，2009. 6，大阪
12. 小川朝生：悪性腫瘍における薬物間相互作用，第２２回日本総合病院精神医学会総会，シンポジウム，2009. 11，大阪
13. 小川朝生、他：外来がん患者に対する精神症状スクリーニングプログラム：実施可能性と有用性の検討，第２２回日本総合病院精神医学会総会，一般演題（ポスター），2009. 11，大阪
14. 小川朝生：悪い知らせの伝え方とその後の対応，第47回日本癌治療学会学術集会，教育シンポジウム1，2009. 10，横浜
15. 清水研、他：シームレスな心のサポート：がん告知から終末期まで. 第22回日本サイコオンコロジー学会総会. シンポジウム. 2009. 10，広島
16. 清水研、他：緩和医療の均てん化と専門化に向けての取り組み. 第４７回日本癌治療学会学術集会. シンポジウム. 2009. 1，横浜
17. 嶋田俊之、和田徳昭、他：肥満乳癌患者におけるセンチネルリンパ節同定率についての検討. 第 109 回日本外科学会総会. 一般演題. 2009. 4，福岡
18. 和田徳昭、他：乳房温存術後の整容性評価と患者満足度. 第 17 回日本乳癌学会学術総会. ワークショップ. 2009. 7，東京
19. 嶋田俊之、和田徳昭：併用法におけるラジオアイソトープ（RI）10% rule の有用性. 第 17 回日本乳癌学会総会. 一般演題. 2009. 7，東京
20. 和田徳昭、他：SLN 陽性乳癌における non-SLN 転移を予測する因子　術前術中に判定可能な Scoring System. 第 47 回日本癌治療学会総会. 一般演題. 2009. 10，横浜
21. 嶋田俊之、和田徳昭：純型粘液癌の臨床病理学的特徴. 第 47 回日本癌治療学会総会. 一般演題. 2009. 10，横浜
22. 和田徳昭：現在の乳癌手術　温存手術の整容性評価と低侵襲治療に向けて. 静岡

県形成外科医会. 特別講演. 2009. 9, 静岡

23. 和田徳昭、他：乳癌センチネルリンパ節微小転移の治療戦略. 第 11 回 Sentinel Node Navigation Surgery 研究会 学術集会. シンポジウム. 2009. 11, 東京
24. 梅田泉、山口雅之、他：高感度高分解能 SPECT/CT 装置を用いた小動物 in vivo イメージング. 日本薬学会第 129 年会. 一般演題. 2009.3, 京都
25. 藤井博史、山口雅之、他：骨軟部腫瘍診断における FDG PET 検査の有用性の検討 第 68 回日本医学放射線学会総会. 一般演題. 2009.4, 横浜
26. 藤井博史、山口雅之、他：共通ベッドを用いた小動物 SPECT-MRI 高精度画像融合技術の開発. 第 68 回日本医学放射線学会総会. 一般演題. 2009.4, 横浜
27. 梅田泉、山口雅之、他：小動物用 SPECT/CT 装置を活用した高分解能 in vivo イメージング -必要条件と将来性-. 第 4 回日本分子イメージング学会. シンポジウム. 2009.5, 東京
28. 杉山賢司、山口雅之、他：ラット頸動脈における放射線依存性創傷治癒傷害の回復治療における MR angiography を用いた機能解析. 第 4 回日本分子イメージング学会第 4 回総会・学術集会. 一般演題. 2009.5, 東京
29. 谷幸太郎、山口雅之、他：小動物イメージングの最適化に向けた SPECT/CT 装置の性能評価. 日本放射線技術学会第 63 回東京部会春期学術大会. 一般演題. 2009.5, 東京
30. 谷幸太郎、山口雅之、他：小動物用 SPECT/CT 装置の基本性能に関する検討. 日本保健物理学会第 43 回研究発表会. 一般演題. 2009.6, 大阪
31. 谷幸太郎、山口雅之、他：小動物用 SPECT/CT 装置の基本性能に関する検討. 第 46 回アイソトープ・放射線研究発表会. 一般演題. 2009.7, 東京
32. 藤井博史、山口雅之、他：3.0T 臨床用 MRI 装置を用いた小動物イメージング 第 2 回小動物インビボイメージング研究会. 一般演題. 2009.7, 神戸
33. 山口雅之：MRI・SPECT イメージングによる高度診断技術 第 5 回学際物質戦略イニシアチブバイオグループシンポジウム. 招待講演. 2009.7, つくば
34. 奈部谷章、山口雅之、他：人用 3.0T MRI 装置向け小動物コイル撮像用 3 ターンソレノイドコイルの最適化. 第 37 回日本磁気共鳴医学会大会. 一般演題. 2009.10, 横浜
35. 三津田実、山口雅之、他： 3T 全身用装置と 16 チャンネルコイルを組み合わせた小動物の複数同時 MRI. 第 37 回日本磁気共鳴医学会大会. 一般演題. 2009.10, 横浜
36. 中神龍太朗、山口雅之、他：人用 3T MRI を用いた小動物 micro imaging: 3D-SPGR signal null point を利用した B1 map の作成. 第 37 回日本磁気共鳴医学会大会. 一般演題. 2009.10, 横浜
37. 古田寿宏、山口雅之、他：クッパー細胞の消化能と SPIO-MRI ($GdCl_3$ 投与ラット肝での実験的検討). 第 37 回日本磁気共鳴医学会大会. 一般演題. 2009.10, 横浜
38. 山口雅之、他： Multiple-animal MRI for cancer research using a 3 Tesla whole-body magnet and a multiple-channel coil in combination 第 68 回日本癌学会学術総会. 一般演題. 2009.10, 横浜
39. 山崎学、落合淳志、他：唾液腺癌における Geminin の発現レベルと予後の関連. 第 68 回日本癌学会学術総会. 一般演題. 2009. 10, 横浜

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

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

療養の質の低下と精神心理的苦痛の解析システムの開発・評価

主任研究者　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、抗悪性腫瘍薬投薬前後での認知機能の変化、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)　抗悪性腫瘍薬の投薬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った。また 3Tesla MRI を用いたγアミノ酪酸の脳内分布の高精度定量に向けて、ヒト脳内の送信磁場分布を評価した。脳内伝達物質濃度測定に加え、脳内白質の神経線維変化を測定する拡散テンソル解析の計測システムを開発した。その測定系をもとにプロトコールを計画した。

（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る。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

当施設での実施可能なプロトコールを確定し、施設倫理審査に諮った。

【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

①20 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

④Performance 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

②MRI 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文書を用いて充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 3T 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。

⑧一部の患者には、国立がんセンター東病院臨床開発センターの誘発電位計を用いて、MMN 等意識下注意に関連する誘発電位を測定し、神経生理学的に注意力障害を検討する。

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腺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

上記研究計画を施設内倫理審査に諮り、実施体制を整えた。倫理審査が通り次第、実施に移る予定である。

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、他 ：緩和ケアチームが機能するための課題. 癌の臨床 55: 441-446, 2009
2. 小川朝生、他 ：高齢者の精神腫瘍学. 腫瘍内科 3： 505-511, 2009
3. 小川朝生、他 ： 精神腫瘍学クイックリファレンスの作成について. 緩和医療学 11: 20-25, 2009
4. 小川朝生、他 ：がんセンターにおける緩和ケアー緩和ケアにおける抑うつへのアプローチを中心にー. 心療内科 13: 193-200, 2009
5. 小川朝生：薬剤性精神症状を見極める. 看護学雑誌 73: 10-19, 2009
6. 小川朝生、他 ： サイコオンコロジーの役割 日本臨床67 Suppl 1:521-527,2009
7. 小川朝生：がん患者のせん妄・認知症. 日本精神科病院協会雑誌 28: 24-30, 2009
8. 小川朝生：不安に使用される BZP, SSRls 以外の薬物. ： 最新精神医学 14: 551-555, 2009
9. 小川朝生：緩和ケアにおけるうつへのアプローチ 現状と課題. Depression Frontier 7:55-60,2009

学会発表

1. 小川朝生：いかに精神症状に対応するか, 第14回日本緩和医療学会学術大会, パネルディスカッション1, 2009. 6, 大阪
2. 小川朝生：悪性腫瘍における薬物間相互作用, 第２２回日本総合病院精神医学会総会, シンポジウム, 2009. 11, 大阪
3. 小川朝生、他：外来がん患者に対する精神症状スクリーニングプログラム：実施可能性と有用性の検討, 第２２回日本総合病院精神医学会総会, 一般演題（ポスター）, 2009. 11, 大阪
4. 小川朝生:悪い知らせの伝え方とその後の対応, 第47回日本癌治療学会学術集会, 教育シンポジウム1, 2009. 10, 横浜

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

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　我々は精神症状に対するスクリーニング介入システムである「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」の実施可能性と有用性の検討を多施設にて行ってきた。本介入により、ある一定の割合で、精神症状を持つがん患者が専門的介入を受けるようになり、その有用性が示唆された。一方で、スクリーニング陽性となっても、精神科受診を希望しない患者が多く、これらの患者への対応が今後の課題として残った。よって、本研究においては精神症状を有するがん患者において精神科受診を推進する要因を検討することを目的としている。本年度はがん患者の精神科受診、および心理社会的サポートの導入に関連する要因に関して、先行研究のレビューを行った。その結果、精神科受診に関連する要因に関する研究は１報のみが存在することが明らかになり、今後独自に調査する必要性が明らかになった。

A. 研究目的

がん患者の精神症状の有病率に関して，国立がんセンターの調査によると，適応障害が5～35%，大うつ病が4～9%と報告されている。これらがん患者の精神症状に対して薬物療法や精神療法が有効ではあるものの，精神症状を有する患者の約 7 割が精神科受診を拒否することが報告されている。したがって，精神症状を有するより多くのがん患者に適切なケアを普及するためにこの問題に取り組む必要がある。本年度我々は、がん患者の精神科受診行動、および心理社会的サポートの導入に関して、先行研究のレビューを行い、関連する要因を抽出することを目的とした。

B. 研究方法

Pub Med において、Cancer, Psychiatry, Psychological care, Psychosocial care, Barrier, Promotional factor, を key word として投入、２人の研究者が独立に抄録の review を行い、一致しなかった部分に関しては詳細を討議して結果に含めるかを決定した。

（倫理面への配慮）

既存の情報の範囲内で行われたため、施設倫理委員会への付議、患者への説明と同意は実施しなかった。また、個人が特定される情報は使用していない。

C. 研究結果

がん患者の精神科受診行動に関連する要因に関しては、Endo らの１報のみが抽出され、下記の要因が報告されている。これによると、向精神薬内服に対する懸念と、心理カウンセリングの有効性に関する懸念が、阻害要因として大きいことが示唆された。

がん患者が認識する
精神科受診に対する抵抗感の理由
ー患者に対する調査よりー

	頻度
薬物療法の有効性/副作用に関する懸念	高
カウンセリングの有効性に関する懸念	
精神科受診の必要性に関する懸念	少
心理的問題について開示することの抵抗感	
精神科に対するスティグマ	

(Endo et al., 2008)

心理的サポートの導入への抵抗感に関して、２報の報告があり、下記の要因が抽出されている。

表2 がん患者が認識する
心理社会的サポートに対する抵抗感の理由
－患者に対する調査より－

	頻度
タイミングの問題（今はいい/また今度）	高
自己治療（自分で対処する方がいい）	
他のサポートの有効性	
情報不足（知らなかった）	
がん特異的な問題（主な心配はがん/治療/痛み）	少
過去の経験	
時間・アクセスなどの状況的な問題	
心理的サポートを受けることの感情的問題	
病識欠如（精神症状の認識の乏しさ/否認）	

(Curry et al., 2002; Eakin & Strycker., 2001)

また、心理社会的サポートの促進要因に関する研究は５報存在し、下記の７つの要因が抽出された。

表3 がん患者の心理的サポートの促進要因

- 女性
- 若年
- 高い教育水準
- 社会経済状態の良さ
- 心理的苦痛の強さ
- がん特異的distress (IES)の強さ
- ソーシャルサポートの乏しさ

(Steginga, 2008; Cameron, 2005; Eakin, 2001; Fukui, 2001; Gray , 2000)

D. 考察

既存の研究から、がん患者が心理社会的サポートを受ける際の促進要因、阻害要因が抽出された。しかしながら、特に我々が想定している精神科受診を拒否する患者に対する介入を行うには、精神科受診に特化した情報の収集が必要である。

E. 結論

既存の研究から、貴重な情報が得られたが、精神科受診を促進する要因に関しては、今後独自に調査することが必要である。

F. 健康危険情報

特記すべきことなし。

G. 研究発表

論文発表学会発表

なし。

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

乳癌センチネルリンパ節転移陽性症例における非センチネルリンパ節転移予測因子に関する調査

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　センチネルリンパ節(SLN)陽性乳癌の約半数は非センチネルリンパ節(non-SLN)に転移を認めず、これらの症例に対する追加腋窩郭清には治療的意義はない。non-SLN 転移を予測する研究されているが、術前術中に判定可能な因子によるものだけではないため、適応に限界がある。そこで術前術中に判定可能な scoring system の開発を目的とした。対象は SLN 生検が成功した T1-2N0M0 浸潤性乳癌 1358 例のうち術中組織診断を施行し、その結果 SLN 転移陽性で同時に腋窩郭清を施行した 247 例を対象とした。平均臨床的腫瘍径 2.2 ± 0.8cm であった。これを SLN 単独転移群（141 例）、non-SLN 陽性群（106 例）に分類した。2 群間で有意差があり、術前術中に判断できる因子は、臨床的腫瘍径（T1b, T1c, T2）、SLN 転移率（SLN 陽性個数を SLN 摘出個数で割った値：0-49%, 50-99%, 100%）、SLN 最大転移径（=<2.0mm, >2.0mm）であり、この 3 因子に重みをつけて Score 化（range 0-7）した。Score 合計が 3 ポイント以下で腋窩温存をした場合の偽陰性率は 2.8%（3/106）、4 ポイント以下の場合は 12.3%（13/106）であった。前向き調査が必要であるが、この Scoring System でカットオフ値を 4 以下とすれば、SLN 転移陽性患者の 24%（59/247）に腋窩温存が可能である。

A. 研究目的

現在 T1-2N0M0 乳癌においてセンチネルリンパ節(SLN)生検はほぼ標準治療としておこなわれている。SLN 生検転移陰性であれば安全に腋窩温存が可能となり、腋窩郭清に伴う合併症、後遺症の軽減がなされる。一方 SLN 生検転移陽性症例は腋窩郭清が施行されるが、対象症例の約半数で追加郭清したリンパ節（非センチネルリンパ節；non-SLN）に転移を認めない。non-SLN 転移を予測する因子が検討されているがその多くは、永久病理診断結果が必要であり、術前術中診断で SLN 転移陽性後同時に郭清をすべきか否かの判断には役立たない。その結果、複数回の手術を余儀なくされる。そこで、低侵襲による更なる乳癌の療養の質を向上させるために、SLN 転移陽性乳癌において non-SLN への転移を予測する術前術中に判断可能な臨床病理学的因子を同定、それらを組み合わせた non-SLN 転移予測スコアリングシステムを開発し臨床的に妥当かどうか検証し、実用化することを目標とする。今回は過去の症例から non-SLN 転移予測因子を同定し、scoring system を開発した。(Retrospective study)

B. 研究方法

98 年 1 月から 08 年 12 月までに SLN が成功した術前化学療法未施行の T1-2N0M0 浸潤性乳癌 1358 例のうち、術中迅速病理組織診断にて SLN 転移陽性、かつ同時に腋窩郭清を施行した適格症例は 247 例であった。SLN の同定はラジオアイソトープ+色素（併用法）もしくは色素法単独を用いた。病理組織検査は SLN を HE のみで検索、2007 年 3 月までは最大 1 割面のみ、それ以後は 2mm 間隔の多割面で検索された。SLN 最大転移径が 2.0mm 以下を micrometastasis, 2.0mm より大きい場合を macrometastasis とした。適格症例は迅速で転移径が 0.2mm でも転移陽性と判断し郭清した 5 例を含む。今回は retrospective な検討のため、SLN の転移径は迅速と永久標本で大きいサイズが採用されている。

C. 研究結果

平均年齢54.2 ± 10.3歳。平均臨床的腫瘍径2.2 ± 0.8cmであった。これをSLN単独転移群（141例）、non-SLN陽性群（106例）に分類した。2群間で臨床的腫瘍径、ly、v、総リンパ節転移個数、SLN転移率（SLN陽性個数をSLN摘出個数で割った値）、SLN最大転移径にいずれも有意差（p<0.01）を認めた。このうち、臨床的腫瘍径（T1b以下, T1c, T2）、SLN転移率（0-49%, 50-99%, 100%）、SLN最大転移径（=<2.0mm, >2.0mm）が術前術中に判断できる因子であった。この3因子に重みをつけてScore化（合計ポイントrange 0-7）した（表1）。Score合計が3ポイント以下で腋窩温存をした場合の偽陰性率は2.8%(3/106)、4ポイント以下の場合は12.3%(13/106)であった（表2）。このScoring Systemでカットオフ値を4以下とすれば、SLN転移陽性患者の24%（59/247）に腋窩温存が可能である。

表1. 予測因子の分類とポイント

因子		Point
SLN転移率	100%	2
	50-99%	1
	0-49%	0
SLN転移径	>2.0 mm	3
	≦2.0 mm	0
臨床的腫瘍径	T2	2
	T1c	1
	T1a, T1b	0

表2. 合計ポイントと偽陰性率

合計ポイント	SLN単独転移群 N=141	non-SLN転移群 N=106	計	累積偽陰性率
0	2	0	2	0%
1	4	0	4	0%
2	9	1	10	0.9%
3	11	2	13	2.8%
4	20	10	30	12.3%
5	27	23	50	34.0%
6	47	27	74	59.4%
7	21	43	64	100%

D. 考察

今回のスコアリングシステムは、術中迅速組織診によるSLN転移径の判定が必要となるが、それ以外の因子はいずれも日常の検査にて必須のデータであり、極めて簡便にnon-SLNの転移予測が可能である。このようなシステムの問題点は、カットオフ値の妥当性である。3ポイント以下であると偽陰性が低く、non-SLN転移の見逃しがほとんどない。しかし、適応となる症例が極めて少なく臨床に寄与する程度が低い。4ポイントであると偽陰性率が12%となる。これはN0症例に対する通常のSLN陰性症例の偽陰性率と比べやや高いかもしれない。腋窩再発の懸念があるが、現在報告されているSLN陰性腋窩温存例の腋窩再発率はほとんど1%以下であり予想されたほどの再発はない。また、SLN陽性腋窩温存症例の経過報告は数自体も少ないが再発例もほとんどない。一方、今回はretrospectiveな検討であり、今後prospective validation studyを計画し検証が必要である。

SLN転移陽性乳癌症例対して、腋窩郭清をしてもnon-SLNに転移を認めなければ治療的価値はない。郭清に伴う合併症、後遺症の発生を考えれば、不要な郭清は避けたい。既にnon-SLN転移予測に関するnomogramやscoring systemがpublishされているが、術前術中に判明する因子のみで開発された方法は報告がない。SLN転移陽性症例全例に腋窩郭清は必要ないはずであり、このようなScoring Systemで腋窩温存し、また再手術数を減少させることができれば乳癌術後の療養の質を改善させることが可能となるであろう。

E. 結論

術前術中に判断できる、臨床的腫瘍径、SLN転移率、SLN最大転移径を用いたScoring Systemにて、カットオフ値を4以下とすれば、SLN転移陽性患者の約1/4に腋窩温存が可能となる。

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. Imoto S, Wada N, et al : Feasibility study on radiofrequency ablation followed by partial mastectomy for

stage I breast cancer patients. Breast J 18: 130-134, 2009

2. 藤井博史、和田徳昭、他：核医学検査、臨床の最前線" SPECT の臨床　センチネルリンパ節　Rad Fan 7: 35-38, 2009
3. 藤井博史、和田徳昭、他：乳癌の診断と治療 update　乳腺のリンパ系の解剖と画像診断　臨床放射線 51: 1435-1445, 2009
4. 清水薫、和田徳昭、他：図説放射線診断・治療シリーズ　非触知乳がん診断の進め方　国立医療学会誌　医療 63: 392-398, 2009

学会発表

1. Ishihara M, Wada N, et al: A Retrospective Analysis of Risk Factors of Central Nervous System Metastases in Operable Breast Cancer: Different Survival by Biological Subtype and Ki67 Overexpression. 32nd San Antonio Breast Cancer Symposium. Poster Session. 2009. 12, San Antonio, USA
2. 嶋田俊之、和田徳昭、他：肥満乳癌患者におけるセンチネルリンパ節同定率についての検討. 第 109 回日本外科学会総会. 一般演題. 2009. 4, 福岡
3. 和田徳昭、他：乳房温存術後の整容性評価と患者満足度. 第 17 回日本乳癌学会学術総会. ワークショップ. 2009. 7, 東京
4. 嶋田俊之、和田徳昭：併用法におけるラジオアイソトープ (RI) 10% rule の有用性. 第 17 回日本乳癌学会総会. 一般演題. 2009. 7, 東京
5. 和田徳昭、他：SLN 陽性乳癌における non-SLN 転移を予測する因子　術前術中に判定可能な Scoring System. 第 47 回日本癌治療学会総会. 一般演題. 2009. 10, 横浜
6. 嶋田俊之、和田徳昭：純型粘液癌の臨床病理学的特徴. 第 47 回日本癌治療学会総会. 一般演題. 2009. 10, 横浜
7. 和田徳昭：現在の乳癌手術　温存手術の整容性評価と低侵襲治療に向けて. 静岡県形成外科医会. 特別講演. 2009. 9, 静岡
8. 和田徳昭、他：乳癌センチネルリンパ節微小転移の治療戦略. 第 11 回 Sentinel Node Navigation Surgery 研究会　学術集会. シンポジウム. 2009. 11, 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。

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

ＭＲ spectroscopy 計測系の構築

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（γaminobutylic acid, 以下 GABA）を含む代謝物の含有量の変化を、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ため、基礎的な検討を行った。3 テスラ強磁場装置を用い、スペクトル編集 MRS 法にて、後頭葉の 2x2x2cm^3 の領域に存在する GABA の検出に成功した。MRS による代謝物含有量を高精度に計測するため、信号誤差の原因となるラジオ波送信磁場の変動を、独自の手法を用いて測定し、MRS 信号を補正する手法について検討した。

A. 研究目的

がん化学療法後長期にわたり注意力・集中力の低下を自覚する、いわゆる”Chemo-brain”の病態解明や診断法確立をめざし、ヒト脳内の神経伝達物質と病態との関連を調べるため、ヒト脳内において代表的な抑制性神経伝達物質である GABA を含む低分子量代謝物の含有量を、MRS を用いて非侵襲的に計測する手法の確立を目的とした。

B. 研究方法

3 テスラ強磁場 MRI 装置と高感度信号検出コイルを用いた。GABA 含有水溶液（ファントム）、正常人ボランティアの脳（後頭葉、2x2x2cm^3 の領域）において、point resolved spectroscopy(PRESS)法及びスペクトル編集法により MRS 測定を行った。PRESS 法にて得られた N-acetylaspartate (NAA)と N-acetyl aspartylglutamate (NAAG)、glycero-phosphocholine(GCh) と phosphocholine (PCh)、glutamate (glu)と glutamine (Gln)の混合ピーク、myo-inositol(mI)のピークを LC (linear combination) model ソフトウェアを用いて解析し、creatine (Cr)信号に対する相対濃度をそれぞれ算出した。スペクトル編集法では、GABA の C4 メチレン信号の検出を行った。信号計測時間は約 20 分とした。MRS 計測の精度向上のため、計測誤差の原因となるラジオ波送信磁場（B1）の変動を、ヒト脳内において計測する新手法を開発した。Spoiled gradient echo (SPGR)法にて、ラジオ波送信強度を変えて、ヒト脳の MRI 画像を 5 回撮像し、MRI 信号の極小値を与えるラジオ波送信強度を、自家製ソフトウェアを用いて算出し、2 次元イメージ上に表示した。

（倫理面への配慮）

ヒト脳の計測に際しては、被験者に十分なインフォームドコンセントを得たうえで実施した。

C. 研究結果

ヒト後頭葉では、NAA+NAAG　1.55±0.06（平均±1 SD, n=3）、GCh+PCh 0.18±0.02、Glu+Gln 1.92±0.21、mI 0.77±0.09 であった。スペクトル編集法では、ヒト後頭葉において GABA の C4 メチレン信号の検出に成功し、ファントムデータを参照すると、含有濃度は約 1-2mM と推測された。しかし、GABA 信号の信号雑音比は低かった。なお、スペクトル編集法では Cr 信号が消失するので、クレアチンに対する相対濃度は算出できなかった。ラジオ波送信磁場はヒト脳内において不均一な分布を示した。また、ヒト後頭葉において、送信磁場強度は測定上限を上回り、正確な測定が困難であった。

D. 考察

本分担研究では、ヒト脳内において GABA を含む低分子量代謝物を計測するための基盤技術を構築した。MRS 法を用いて測定したヒト