

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～22年度 総合研究報告書

研究代表者 小川 朝生

平成23（2011）年 3月

目 次

- I. 総合研究報告書
 - 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. 研究成果の刊行に関する一覧表 …… 21

I. 総合研究報告書

厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）
（総合）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 独立行政法人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 心理社会科学室長

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非侵襲的に評価する測定系を構築し、抗腫瘍薬と脳機能との関連性、療養生活の質(QOL)との関連を評価するとともに、関連する受療行動の評価、化学療法による味覚障害モデルを作成し、中枢神経障害の病態を検討した。

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	国立がん研究センター東病院 臨床開発センター室長
清水 研	国立がん研究センター中央病院 副科長
和田徳昭	国立がん研究センター東病院 副科長
山口雅之	国立がん研究センター東病院 臨床開発センター室長
落合淳志	国立がん研究センター東病院 臨床開発センター部長

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。

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、

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計測を計画した。

【対象】

1. 対象

国立がん研究センター東病院にて加療中の乳がん患者。

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

国立がん研究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

- ⑥同じく国立がん研究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ーピーによる脳内代謝解析をおこなう。

【解析方法】

内容分析の手法を用いて階層的カテゴリー化を行い、最下位のカテゴリーを質問紙調査の項目となるような表現に修正する。

1. 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。

2. 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磁気共鳴スペクトロスコーピーをおこない、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。

【症例集積期間】

症例集積期間は2年とする。

また、がん患者で精神症状を有する患者のうち約7割が精神科受診を拒否することが報告されている(Simizu et al., 2009)。これまで、がん患者の心理社会的サポートの利用に関連する促進・阻害要因については検討されてきたものの、がん患者の心理社会的サポートの利用行動を促進する具体的な方策の考案には至っていない。そこで行動科学理論に

基づく質的調査および量的調査によりがん患者の精神科受診行動モデルの仮説構築・検証を行うこととした。

平成21年度までに、エキスパートオピニオンによるがん患者の受療行動モデルの仮説構築を行い、平成22年度は、構築した仮説が正しいか否かの検討を目的として、質的研究を開始した。

【研究デザイン】

面接調査を用いた観察的研究

【対象】

以下のすべてを満たす患者40名を集積する。

1. 国立がん研究センター中央病院に受診中で年齢が20歳以上75歳未満の入院・外来がん患者
2. つらさと支障の寒暖計(DIT: Distress and Impact Thermometer)の得点が、つらさ4点以上、かつ支障3点以上をみたすもの
3. 本研究への参加同意が得られるもの

【調査内容】

1. 参加者の個人属性
2. 精神科受療行動に関連する面接調査手順に則って面接者が対象者に半構造化面接を行う(質問に対して自由回答を得たのち、あらかじめ準備していた代表質問項目により補足的な質問を行う)。

【解析方法】

内容分析の手法を用いて階層のカテゴリー化を行い、最下位のカテゴリーを質問紙調査の項目となるような表現に修正する。

2) 療養の質と脳機能との関連性の検討

がん化学療法後長期間にわたり注意力・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、強磁場MRI装置を用い、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法にて非侵襲的に計測する実験系の構築を目的とした。

MRS計測には、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。

最初に、in vitro実験にて、標準的なMRS

計測手法を用いて、GABAの検出感度を調査した。GABA水溶液ファントム(1.25-20mM)を、point resolved spectroscopy(PRESS)法(関心領域2x2x2cm³、128回加算、計測時間約5分)にて計測した。

次に、GABAのC4メチレンプロトンピークを選択的に検出可能な、スペクトル編集法の一つであるMEGA-PRESS法を導入し、上記GABA水溶液ファントムを対象とした計測にて動作確認の後、健康人ボランティアの脳(n=3)の後頭葉に2x2x2cm³の関心領域を置き、256回加算、約20分のin vivo計測を行った。また、同一の関心領域において、PRESS法計測(128回加算、計測時間約5分)も施行し、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)のピークを評価した。

最後に、手術が予定されている乳がん患者ボランティアをリクルートし、治療前にMRS計測を実施した。患者は、術後に補助化学療法を受ける患者群と受けない患者群とに分かれる。前者は、補助化学療法終了直後、及びその6カ月後に、また後者は、手術直後、及びその6カ月後に、それぞれMRS検査を実施する。被検者の脳(後頭葉の正中部、2.5x2.5x2.5cm³の領域)において、PRESS法(128回加算、計測時間約7分)及びMEGA-PRESS法(384回加算、計測時間約20分)によりMRS測定を行った。PRESS法にて得られたNAAとNAAG、GChとPCh、GluとGlnの混合ピーク、MIのピーク及びMEGA-PRESS法で得られた、GABAのC4メチレンプロトン信号をLC(linear combination)modelソフトウェアを用いて解析し、creatine(Cr)およびNAA信号に対する相対濃度を算出した。

3) 化学療法による脳機能障害機序の検討

がん化学療法後の療養の質を向上するためには、化学療法における療養の質に関わるモデルの作製とそのモデルを用いた分子基盤の解明を行う必要がある。我々は、がん化学療法の療養の質を向上するために有用な動物モデルを作製し、以下の2点を検討した。

1. がんの治療法により様々なレベルで味覚障害が引き起こされることが知られている。放射線照射による味覚障害モデルをマウス

で作製し、放射線照射後の味覚受容体細胞の経時的变化と味覚変化を評価した。

C57BL/6J マウスの舌に限局してに15 Gy 放射線を投与し、その後経時的に味覚受容体細胞の状態を病理形態学的に観察した。また、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。

2. 膵臓がんの臨床的特徴としてがん性疼痛および悪液質がある。また、病理学的特徴として神経浸潤があるが、この神経浸潤ががん性疼痛および悪液質に関わる分子基盤に関してはこれまで十分に検討されていない。ヒト膵臓がん細胞株を免疫不全マウスの坐骨神経に移植し、神経浸潤モデルを作製し、このモデルにおけるがん性疼痛 (異痛) の程度を検索するとともに、食餌量および体重減少そして生体内で起こっている代謝変化を検索した。

重症免疫不全 (Severe combined immunodeficient: SCID) マウスの坐骨神経にヒト膵臓がん細胞株 Capan-1 を移植し、その後経過観察により、食餌量、体重変化、腫瘍堆積の測定を行うとともに、Von Frey テストによる疼痛変化を検索した。また、腫瘍移植後 6 週後に坐骨神経の入っている腰髄の組織および大脳組織を採取後、固定し病理組織学的に検索するとともに、直後凍結した組織からメタボローム解析および遺伝子発現解析を行った。

4) 非センチネルリンパ節転移予測因子に関する調査

乳癌手術療法の中でセンチネルリンパ節 (SLN) 生検は乳房温存術後、新たにエポックメーカーキングな治療法として確立し現在臨床的リンパ節転移陰性乳癌症例において、標準治療として施行されている。SLN 転移陰性であれば腋窩郭清は不要であり、それに伴う合併症、後遺症が大幅に軽減され、個別化低侵襲治療として有用である。一方 SLN 転移陽性症例は腋窩郭清が必要とされるが、対象症例の半数以上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。SLN

転移陽性症例に対して 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にて判定される項目を含み、術中に追加腋窩郭清が必要か否かの判断には役立たない。

本研究の目的は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 Scoring system を開発し臨床的に妥当かどうか検証し実用化することである。

1. Retrospective study

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。この症例から SLN 単独転移群と non-SLN 転移群にわけ、有意差のある因子から術前術遊に non-SLN 転移を予測できる Scoring system を開発した。

2. Prospective validation study

先の Scoring system の妥当性を検証する前向き調査を臨床試験として施行した。今回は 09 年 12 月から 10 年 12 月まで、適応のある原発乳癌症例を術前仮登録し、SLN 生検が成功し、術中迅速病理診断にて SLN 転移陽性と診断され、腋窩郭清を同時に施行した症例を本登録とし解析・検証した。臨床的腫瘍径は触診と主に超音波検査から総合的に判断した。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。

(倫理面への配慮)

研究の施行にあたり、国立がん研究センター倫理審査委員会の承認を得た。また、本研究への協力は動物を用いた実験は国立がん研究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
追跡調査は平成22年8月より症例の集積を開始した。平成23年2月現在、調査説明終了は36名、同意取得は29名(参加率80.6%)であった(適格外3名、拒否4名)。そのうち、治療開始前の調査終了27名であった。現在、治療終了後の調査も4名実施しており、登録は順調に推移している。

受領行動の質的調査も症例集積中であり、目標40症例のうち、19例が集積された。一部解析を同時に開始した。「がん医療における心のケア」のインサイトを半構造化面接で尋ねたところ、「がん治療中の「心のケア」はよいこと」であるが、「心のケアが何をやるのかはわからない」「自分とは関係がない」と、がん治療と関連した理解が得られていないことが示唆されている。また、専門的ケアを受診することに関しても、「がんの治療以外のことは余計なことである」「診断のラベルが増えるのは困る」と、受療に対して否定的なイメージがあることが示唆された。

2) 療養の質と脳機能との関連性の検討

ファントム実験では、約5分間のPRESS計測にて、2x2x2 cm³の領域から、濃度2.5 mMのGABA信号(C-2, C-3, C-4メチレンプロトンピーク)が観測可能であったが、1.25mMではピーク同定が困難であった。

正常人の後頭葉において、NAA+NAAG、GCh+PCh、MI、Glu+GlnのCrに対する濃度比は、それぞれ、 1.55 ± 0.06 、 0.18 ± 0.02 、 0.77 ± 0.09 、 1.92 ± 0.21 、(平均±標準偏差, n=3)であった。MEGA-PRESS法では、GABAのC4メチレンプロトン信号のin vivo検出に成功し、ファントム計測データを参照すると、脳内のGABA含有濃度は1-2 mMと推測された。しかし、GABA信号の信号雑音比は低値であった。

乳がん患者12例についてMRS計測及び解析が終了した。NAA+NAAG、GPC+PCh、MI、Glu+GlnのCrに対する濃度比はそれぞれ 1.45 ± 0.08 、 0.15 ± 0.01 、 0.73 ± 0.07 、 1.76 ± 0.23 (平均±標準偏差)であった。GABAのNAAに対する濃度比は、 0.12 ± 0.07 であった。LCモデルにおけるフィッティング精度の指標であるCramer-Rao lower bounds (CRLB)値は、NAA+NAAG、GPC+PCh、MI、Glu+Glnでは、それぞれ 2.3 ± 0.5 、 4.1 ± 0.5 、 5.3 ± 0.6 、 6.9 ± 0.9 (12例、平均±標準偏差)と、推奨の20%未満であり、計測精度は高いと判定

した。一方、GABAのCRLB値は、 $21-65(38.2 \pm 14.9)$ 、平均±標準偏差)であった。なお、MRI検査に伴う有害事象は認められなかった。

3) 化学療法による脳機能障害機序の検討

1. 放射線障害による味覚受容体細胞の経時的変化

組織学的な検討により、放射線治療後4日目までは、マウスの味蕾細胞周囲の基底細胞には強い変性が認められたが、味蕾細胞には大きな変化は認められなかった。その後、味蕾細胞の数が減少し、8日目には最も少なくなり、その後20日まで変化を認めなかった。放射線照射後21日以後は味蕾細胞は増加をはじめ、24日目には細胞数の回復を認めた。これらの変化は、マウスの味覚変化と関連していた。免疫組織化学的に味蕾細胞の種類を検討したところ、セロトニン発現type3細胞に比べ、 α -gustducin発現type2細胞の数の減少と味覚の変化が最も強く関連した。これらの結果は、放射線障害で最初に障害を受けるのは基底層にある味蕾前駆細胞であり、その後、2型味蕾細胞が強く障害を受けることで、味覚の変化が来るものと考えられた。

2. 膣がんの神経進展につれて、健康側の疼痛に対する反応は強くなり異痛が確認できた。これは、これまで使われていたがん性疼痛モデルとは異なる、新しい疼痛モデルと考えられる。また、本モデルの経過を4週以上観察すると、食餌摂取量の減少を伴わない体重減少が確認できた。特に、脂肪組織量の委縮、筋肉量の委縮が認められ、ヒト膣がん患者における悪液質の状態を模倣するモデルであることが確認できた。組織学的に脊髄組織を確認すると、坐骨神経に対応する脊髄レベルにおいてグリア細胞の活性化が引き起こされていることが確認できた。また、凍結した脊髄および大脳組織のメタボローム解析ならびに遺伝子発現解析では、脊髄における炎症性変化の存在を確認できた。

4) 非センチネルリンパ節転移予測因子に関する調査

1. Retrospective study

平均年齢 54.2 ± 10.3 歳。平均臨床的腫瘍径 2.2 ± 0.8 cm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 ($= < 2.0\text{mm}$, $> 2.0\text{mm}$) 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 4 ポイント以下で腋窩温存をした場合の偽陰性率は 12.3% (13/106)、感度 87.7%、特異度 32.6%であった。(表 2)。これから ROC 曲線を描き、Wilcoxon 統計量を求めると 0.669 [95%IC 0.613 - 0.725]であった。

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	$> 2.0\text{ mm}$	3
	$\leq 2.0\text{ mm}$	0
臨床的腫瘍径	T2	2
	T1c	1
	T1a, T1b	0

2. Prospective validation study

09年12月から10年12月までにValidation study に仮登録された患者は 175 症例であった。このうち術前薬物療法 7 例、cN 陽性であると判断 3 例、SNB 失敗 1 例、非浸潤癌と判明した 25 例、迅速陰性であるが永久で SLN 陽性 (いずれも微小転移) と判明した 4 例を除くと最終的に 135 例が残った。このうち SLN に迅速で転移が判明した 36 例が本登録された。迅速 SLN 転移陽性率は $36/135=26.7\%$ であった。平均年齢 53.5 ± 12.3 歳。平均臨床的腫瘍径 $2.5 \pm 0.9\text{cm}$ であった。

本登録例のうち、SLN 単独転移 24 例、non-SLN 転移 12 例、non-SLN 転移率 $= 12/36=33.3\%$ であった。両群間に SLN 転移率、腫瘍長径に差を認めなかったが、SLN 転移径では SLN 単独転移群 $3.6 \pm 2.5\text{mm}$ 、non-SLN 転移群 $6.7 \pm 3.1\text{mm}$ と有意 ($p=0.002$) に SLN 単独転移群で小さかった。表 3 に合計ポイントと non-SLN 転移状態、累積偽陰性率を示す。0-4 ポイント 12 例中、non-SLN 転移ありは 1 例であり、偽陰性率 $1/12=8.3\%$ 、感度 97.7%、特異度 45.8%であった。これから ROC 曲線

描き、Wilcoxon 統計量を求めると 0.785 [95%IC 0.654-0.915]であった。

表 2. 合計ポイントと累積偽陰性率 (Retrospective study)

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%

表 3. 合計ポイントと累積偽陰性率 (Prospective validation study)

合計ポイント	SLN単独転移群 N=24	non-SLN転移群 N=12	計	累積偽陰性率
0	0	0	0	0%
1	2	0	2	0%
2	2	0	2	0%
3	5	1	6	8.3%
4	2	0	2	8.3%
5	7	2	9	25.0%
6	5	7	12	83.3%
7	1	2	3	100%

D. 考察

1) 療養生活の質と認知機能の縦断評価

療養生活の質と認知機能に関する追跡調査を遂行し、平成 23 年夏頃に登録を終了し、平成 24 年に追跡を完了する予定である。

またがん患者の受療行動モデルを構築し、質的検討を行った。現在症例集積中であり、目標 40 症例のうち、19 例が集積された。

2) 療養の質と脳機能との関連性の検討

本研究においては、標準的な MRS 計測法にて観測可能な、NAA+NAAG、GPC+PCh、MI、Glu+Gln に加え、抑制性神経伝達物質である GABA の in vivo 計測を目指した。研究当初の in vitro 実験結果から、標準的な MRS 計測法

では、1- 2 mM の GABA 検出は困難であると考えられた。その上、in vivo 脳計測では、GABA の C-2、C-3、C-4 メチレンプロトン信号は、それぞれ NAA、Gln+Glu の混合ピーク、Cr の N メチルプロトンピークと重なり、さらに観測を困難とすると考えられた。従って、信号加算回数や関心領域を拡大することで、信号量を増加することに加え、GABA の信号を選択的に検出可能な計測法の導入が必要と考えられた。そこで、スペクトル編集法である MEGA-PRESS 法を導入し、健常人ボランティアの脳にて、GABA の C-4 メチレンプロトン信号の選択的検出に成功した。

乳がん患者ボランティアの脳を対象とした PRESS 法測定によってグルタミン酸・グルタミンを含む 4 つの代謝物信号を高精度に計測でき、得られた対 Cr 濃度比は、正常ボランティアの脳を対象とした MRS 計測の文献値と比較して、妥当な値であった。今回解析したデータは、化学療法施行前に得られたため、健常人と同等の代謝物濃度であった可能性が高い。一方、MEGA-PRESS 法により計測した GABA/NAA 信号比は、信号加算回数や関心領域体積を拡大し、信号量を増加したにも関わらず、CRLB 値が推奨値より高く、計測精度が低かった。PRESS 法と MEGA-PRESS 法とを比較して、計測における信号雑音比には、大きな差が認められなかった(データ非提示)。従って、PRESS 法および MEGA-PRESS 法によって得られた代謝物の計測精度が異なる原因は、LC モデルフィッティングにおける何らかの条件差から生じた可能性がある。フィッティングの際に利用する、基本データ (basis-set) の再構築を行うことで、GABA 計測値の精度が向上する可能性もあり、今後検討が必要である。

乳がん患者脳内の代謝物変動が、ケモブレインの診断に有用か否かは、臨床研究を開始した直後の現状では、結論を引くことができない。今後、患者登録数を増し、化学療法施行前後において、経時的な MRS 観測データを蓄積する必要がある。

3) 化学療法による脳機能障害機序の検討

マウス動物モデルを用いた味覚障害の機序に関わる組織学的な観察を行い、放射線照射後の味覚をつかさどる細胞の分化と機能について明らかにした。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。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。

マウス神経浸潤動物モデルはヒト膵臓がんの神経浸潤とがん性疼痛だけでなく、悪液質モデルとして世界で初めてになるモデルが作製されたと考えられる。膵臓がん患者では、本モデルで確認されたように、がん浸潤に関わる脊髄レベルにおけるグリア細胞の活性化が引き起こされ、その結果、がん患者に特徴的な疼痛が引き起こされている可能性が示された。また、今後、脳内分子の悪液質に関わる変化を代謝分子レベルで可視化出来るように、MR を用いて分子可視化の可能性について検討する意義が十分にあると考えられる。

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思われた。

4) 非センチネルリンパ節転移予測因子に関する調査

SLN は 2 期的な手術を避けるため、術中迅速病理検査にて転移を判定する 경우가多く、SLN 転移陽性と判明すれば、直ちに腋窩郭清を施行していた。もし non-SLN に転移がなかった場合は郭清は不要な治療であり合併症、後遺症のみ残す。このため術中に non-SLN 転移の有無を判定できる方法が必要であった。

今回の non-SLN 転移を予測する Scoring system は、術前術中に判断可能である 3 因子の合計スコアを用いるため、永久病理標本の結果を必要としない理想的な方法である。

Retrospective study から導いた Scoring system による偽陰性率はカットオフポイントを 4 以下とすると 12%であった。Prospective validation study にて検証を行うと、偽陰性率が 8.3%と改善しており、ROC 曲線での Wilcoxon 統計量も Retrospective study の 0.669 から 0.785 と増加している。

適格患者の比較では Retrospective study と Prospective validation study で、平均腫瘍径は Prospective validation studyの方が有意 ($p=0.040$) に大きかったが、SLN 転移径は Prospective validation studyの方が有意 ($p=0.005$) に小さかった。また、non-SLN 転移率は 42.9%と 33.3%であった。この原因は、当院での迅速病理診断法の変更のためである。Retrospective study の期間では多くが 1 割面でのみ判定され、Prospective validation study では全症例多割面での判定であった。多割により正確に SLN 転移径が測定可能となり、また転移発見率も上昇する。実際 SLN 転移陽性率も前回約 20%から今回は 26.7%に上昇したが、小さな転移が多く見つかるため、non-SLN 転移陽性率は逆に減少した。

本来郭清が標準でありその中から安全に腋窩温存可能な症例を選ぶことを主眼とした方法であるため、検査としては特異度が低いが、スクリーニング検査として見逃しを最小限にする事が重要と考えられる。偽陰性率 8.3%は通常 cN0 症例における SNB におけるそれと同程度であり、この方法をもちいれば SLN 陽性患者のうち、1/3 の症例で腋窩温存が可能であることを意味する。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。今後この Scoring system を用いて、実際の腋窩温存を行う臨床試験が必要である。

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追跡調査を実施した。がん患者の受療行動モデルを構築し、仮説を検証した。

2) 療養の質と脳機能との関連性の検討

強磁場 MRI 装置を用い、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 法にて非侵襲的に計測する実験系を構築し、非侵襲的に、乳がん患者脳内の代謝物計測が可能となった。

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

SLN 陽性症例の non-SLN 転移予測システムに関して、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 を開発し検証できた。この結果、カットオフ値を 4 以下とすれば、偽陰性率 8.3%で、SLN 転移陽性症例の約 1/3 に腋窩温存が可能である。

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 (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. 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
 9. 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
 10. Sugiyama K, Yamaguchi M, et al: Improvement of radiation-induced healing delay by Etanercept-treatment in rat arteries. *Cancer Science* 100:1550-1555, 2009
 11. 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
 12. 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
 13. 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
 14. Shimizu K, Ogawa A, et al : Feasibility and usefulness of the 'Distress Screening Program in Ambulatory Care' in clinical oncology practice. *Psychooncology* 19: 718-25, 2010
 15. Asai M, Ogawa A, Shimizu K, et al : Psychiatric disorders and stress factors experienced by staff members in cancer hospitals: a preliminary finding from psychiatric consultation service at National Cancer Center Hospitals in Japan. *Palliat Support Care* 8: 291-5, 2010
 16. Ogawa A, Shimizu K, et al : Involvement of a psychiatric consultation service in a palliative care team at the Japanese cancer center hospital. *Jpn J Clin Oncol* 40: 1139-46, 2010
 17. Matsumoto Y, Shimizu K, et al. Suicide associated with corticosteroid use during chemotherapy: case report. *Jpn J Clin Oncol.* 40:174-6, 2010
 18. Akechi T, Shimizu K, et al. Gender differences in factors associated with suicidal ideation in major depression among cancer patients. *Psychooncology.* 19:384-9, 2010
 19. Yamauchi C, Wada N, et al: E-cadherin expression on human carcinoma cell affects trastuzumab-mediated antibody-dependent cellular cytotoxicity through KLRG1 on NK cells. *Int J Cancer.* 2010 Dec 2. in press.
 20. Fukaya R, Yamaguchi M, et al: Isolation of cancer stem-like cells from a side population of a human glioblastoma cell line, SK-MG-1. *Cancer Lett* 29: 150-157, 2010
 21. Furuta T, Yamaguchi M, et al: In Vivo Evaluation of Exocytic Activity in Kupffer Cells Using Superparamagnetic Iron Oxide-Enhanced Magnetic Resonance Imaging; an Experimental Study on Gadolinium Chloride-Induced Liver Injury in Rats. *Proc Intl Soc Mag Reson Med* 18: 2625, 2010
 22. Yamaguchi M, et al: In Vivo Prediction of Spermatogenesis in Seminiferous Tubules Using High-Resolution Magnetic Resonance

- Imaging and Machine-Learning Techniques in Combination. Proc Intl Soc Mag Reson Med 18: 2690, 2010
23. Nabetani A, Yamaguchi M, et al: Multiple-Animal MR Imaging Performed Using a 3-Tesla Whole-Body Scanner: A Feasibility Study Using a 16-Channel Array Coil. Proc Intl Soc Mag Reson Med 18: 1488, 2010
 24. Yamaguchi M, et al: Precise Co-Registration of SPECT and MRI for Small Animal Imaging Using a Common Animal Bed with External References: Visualization of Macrophage Distribution Within Inflammatory Lymph Nodes. Proc Intl Soc Mag Reson Med 18: 3963, 2010
 25. Nakagami R, Yamaguchi M, et al: Small Animal MR Imaging Using a 3.0 Tesla Whole Body Scanner: Rapid B1+ Field Mapping for Quantitative MRI. Proc Intl Soc Mag Reson Med 18: 2846, 2010
 26. Mitsunaga S, Fujii S, Ishii G, Kinoshita T, Hasebe T, Aoyagi K, Sasaki H, Ochiai A. Nerve invasion distance is dependent on laminin gamma2 in tumors of pancreatic cancer. Int J Cancer. 127(4):805-19, 2010.
- 論文発表 (日本語論文)
1. 小川朝生、他：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方法の実際 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る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、他：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、他：痔瘻と精神腫瘍学 Pharma Medica 26:67-70, 2008
 8. 鶴飼聡、小川朝生、他：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
 10. 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
 11. 小川朝生、他：高齢者の精神腫瘍学. 腫瘍内科 3: 505-511, 2009
 12. 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
 13. 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
 14. 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
 15. 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
 16. 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
 17. 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
 18. 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
 19. 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
 20. 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
 21. 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
 22. 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
 23. 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
 24. 高橋真由美、小川朝生、他：【うつを診る】各領域におけるうつ病診療とその対策の実際 緩和ケア領域におけるうつ病. 綜

- 合臨床 59: 1224-1230, 2010
25. 小川朝生: 精神科医への期待 いま進められている事業から. 精神神経学雑誌 112: 1010-1017, 2010
 26. 大谷恭平、小川朝生、他: サバイバーにおける認知機能障害. 腫瘍内科 5: 202-210, 2010
 27. 小川朝生: 在宅ケア各論 第5回. 温 第5号: 13-15, 2010
 28. 小川朝生: 【がんの告知と看護師の役割 看護師のコミュニケーション技術】医療者間のコミュニケーション. がん看護 15: 50-52, 2010
 29. 白井由紀、小川朝生、他: がん治療中の患者の精神症状. エビデンスにもとづいた OncologyNursing 総集編: 163-167, 2010
 30. 白井由紀、小川朝生 :がんチーム医療におけるコミュニケーション・スキル. Oncology Nursing 1: 22-25, 2010
 31. 清水 研 :がん患者の精神症状とそのスクリーニング. 臨床精神薬理 13: 1287-1294, 2010
 32. 清水 研 :サバイバーとサバイバーシップ. 腫瘍内科. 5: 95-99, 2010
 33. 藤井博史、山口雅之: 分子イメージングの進歩小児外科 42: 585-591, 2010
- 学会発表 (国際学会)
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 16th Annual Meeting & Exhibition. Electronic Poster Session. 2008. 5, Toronto, Canada
 6. 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
 7. 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.
 8. 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
 9. 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
 10. 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 efficacy. American association of cancer research. Poster Session. 2009.4, Denver, USA
11. 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
 12. 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
 13. 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
 14. 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
 15. 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
 16. Wada N, et al: A new scoring system for predicting non-sentinel lymph node status using only clinicopathological variables proved at pre- or intra-operation. 7th European Breast Cancer Conference Poster Session. 2010.3, Barcelona, Spain
 17. Wada N, et al: Sentinel Lymph Node Biopsy for the Patients with Clinically Node Negative after Neoadjuvant Chemotherapy Is Feasible and Accurate. The 7th International Sentinel Node Society Meeting. Poser Session. 2010. 11. Yokohama, Japan
 18. Asaga S, Wada N, et al: Detection of Sentinel Lymph Node and Role of Lymphoscintigraphy in Breast Cancer Patients with Neoadjuvant Chemotherapy. The 7th International Sentinel Node Society Meeting. Oral Session. 2010. 11. Yokohama, Japan
 19. Hojo T, Wada N, et al: Neo-Adjuvant Exemestane in Post Menopausal Estrogen and/or Progesterone Receptor Positive Breast Cancer: A Randomized Phase II Trial To Investigate Optimal Duration (4 Month Versus 6 Month) of Preoperative Endocrine Therapy (PTEX46 Trial). 33rd San Antonio Breast Cancer Symposium Poster Session. 2010. 12, San Antonio, USA
 20. Wada N, et al: Breast Cancer Patients with Neoadjuvant Chemotherapy Have a Different Clinical Significance of the Ki-67 Expression before and after the Treatment. 33rd San Antonio Breast Cancer Symposium. Poster Session. 2010. 12, San Antonio, USA
 21. Furuta T, Yamaguchi M, et al: In vivo Evaluation of Exocytic Activity in Kupffer Cells using Superparamagnetic Iron Oxide-Enhanced Magnetic Resonance Imaging; an Experimental Study on Gadolinium Chloride-Induced Liver Injury in Rats. ISMRM-ESMMB Joint Annual Meeting 2010. Poster Session. 2010. 5, Stockholm, Sweden
 22. Nabetani A, Yamaguchi M, et al: Multiple-Animal MR Imaging Performed using a 3-Tesla Whole-body Scanner: A Feasibility Study using a 16-Channel Array Coil. ISMRM-ESMMB Joint Annual Meeting 2010. Poster Session. 2010. 5, Stockholm, Sweden
 23. Nakagami R, Yamaguchi M, et al: Small Animal MR Imaging using a 3.0 Tesla Whole Body Scanner: Rapid B1+ Field Mapping for Quantitative MRI. ISMRM-ESMMB Joint Annual Meeting

2010. Poster Session. 2010. 5, Stockholm, Sweden
24. Yamaguchi M, et al: In vivo Prediction of Spermatogenesis in Seminiferous Tubules using High-Resolution Magnetic Resonance Imaging and Machine-Learning Techniques in Combination. ISMRM-ESMMB Joint Annual Meeting 2010. Poster Session. 2010. 5, Stockholm, Sweden
 25. Yamaguchi M, et al: Precise Co-registration of SPECT and MRI for Small Animal Imaging using a Common Animal Bed with External References: Visualization of Macrophage Distribution within Inflammatory Lymph Nodes. ISMRM-ESMMB Joint Annual Meeting 2010. Poster Session. 2010. 5, Stockholm, Sweden
 26. Suzuki D, Yamaguchi M, et al: SPECT-MRI co-registration for lymph node imaging: a feasibility study using a lymphadenitis animal model. ISNS2010. Poster Session. 2010. 11, Yokohama
- 学会発表 (国内学会)
1. 小川朝生、他: 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
 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
 8. 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
 9. 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
 10. 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
 11. 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
 12. 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
 13. 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
 14. 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
 15. 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
 16. 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
 17. 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
 18. 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
 19. 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. 10, 東京

- 発表). 2008.9、旭川
20. 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
 21. 光永修一、山口雅之、他：ヒト膝がん神経浸潤モデルを用いた、膝がん神経浸潤の 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
 22. 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 装置を用いての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
 27. 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
 28. 小川朝生：悪性腫瘍における薬物間相互作用、第 2 2 回日本総合病院精神医学会総会、シンポジウム, 2009. 11、大阪
 29. 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 2 2 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
 30. 小川朝生：悪い知らせの伝え方とその後への対応、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
 31. 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 2 2 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
 32. 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 4 7 回日本癌治療学会学術集会. シンポジウム. 2009. 1、横浜
 33. 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
 34. 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
 35. 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
 36. 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
 37. 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
 38. 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
 39. 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
 40. 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
 41. 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
 42. 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
 43. 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
 44. 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
 45. 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
 46. 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
47. 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
 48. 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
 49. 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
 50. 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
 51. 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
 52. 中神龍太郎、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
 53. 古田寿宏、山口雅之、他：クッパー細胞の消化能と SPI0-MRI (GdCl₃ 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
 54. 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
 55. 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
 56. 小川朝生：精神科医への期待 いま進められている事業から, 第 106 回日本精神神経学会学術総会, シンポジウム 21. 2010, 広島市
 57. 鈴木真也、小川朝生、他：せん妄をきたしたがん患者における非定型抗精神病薬の高血糖, 第 48 回日本癌治療学会学術集会, 一般演題 (ポスター) 2010, 京都市
 58. 小川朝生：がん患者におけるコンサルテーションの実際, 第 23 回日本総合病院精神医学会総会, GHP 精神腫瘍学研修会, 2010, 東京都千代田区
 59. 小川朝生：心理士のアセスメント・介入, 第 23 回日本サイコオンコロジー学会研修セミナー, 2010, 名古屋市
 60. 小川朝生：患者の意向に沿った治療を考える (意思決定能力), 第 23 回日本サイコオンコロジー学会, JPOS シンポジウム 6, 2010, 名古屋市
 61. 小川朝生：緩和ケアチーム・フォーラムよりよい活動のために一成熟期への道しるべ, 第 15 回日本緩和医療学会学術大会, 職種別フォーラム 4 座長, 2010 東京都千代田区
 62. 和田徳昭、他：乳癌センチネルリンパ節生検の長期成績腋窩温存症例の予後. 第 110 回日本外科学会総会. 一般演題. 2010. 4, 名古屋
 63. 井本滋、和田徳昭、他：ラジオ波焼灼による早期乳癌の低侵襲治療に関する臨床試験. 第 110 回日本外科学会総会. 一般演題. 2010. 4, 名古屋
 64. 木下貴之、和田徳昭、他：乳癌低侵襲治療 高度医療に係る早期乳がんに対するラジオ波焼灼療法 (RFA) 多施設共同研究. 第 110 回日本外科学会総会. 一般演題. 2010. 4, 名古屋
 65. 酒村智子、和田徳昭、他：乳癌術前化学療法症例における治療後腋窩リンパ節転移個数は有用な予後因子となりうる. 第 110 回日本外科学会総会. 一般演題. 2010. 4, 名古屋
 66. 和田徳昭、他：センチネルリンパ節生検による腋窩温存症例の長期成績. 第 18 回日本乳癌学会学術総会. 一般演題. 2010. 6, 札幌
 67. 井本滋、和田徳昭、他：センチネルリンパ節生検の診断と長期成績に関する問題点 センチネルリンパ節微小転移乳癌の予後 SNNS 研究会多施設共同研究. 第 18 回日本乳癌学会学術総会. パネルディスカッション. 2010. 6, 札幌
 68. 酒村智子、和田徳昭、他：乳癌患者における末梢血 CD4+CD25+CD127-制御性 T 細胞の解析. 第 18 回日本乳癌学会学術総会. 示説討論. 2010. 6, 札幌

69. 和田徳昭、他：ホルモン受容体陽性乳癌における補助化学療法追加決定に Ki67 は有用である。第 48 回日本癌治療学会総会。一般演題。2010.10, 京都
70. 和田徳昭、他：乳癌術前化療後における Ki67 高値維持は癌遺残症例の予後不良因子となる。第 48 回日本癌治療学会総会。優秀演題。2010.10, 京都
71. 北條隆、和田徳昭、他：乳癌術前アロマターゼ阻害剤の投与期間に関する新しい知見。第 48 回日本癌治療学会総会。一般演題。2010.10, 京都
72. 和田徳昭、他：術前化療後臨床的リンパ節転移陰性乳癌に対するセンチネルリンパ節生検。第 12 回 Sentinel Node Navigation Surgery 研究会学術集会。一般演題。2010.11, 横浜
73. 麻賀創太、和田徳昭、他：術前化学療法後のセンチネルリンパ節 (SLN) 生検におけるリンパ管シンチグラフィ (LS) の有用性。第 12 回 Sentinel Node Navigation Surgery 研究会学術集会。一般演題。2010.11, 横浜
74. 山口雅之：臓器の機能を in vivo 診断する技術：Magnetic resonance (MR) imaging と MR spectroscopy。東京大学バイオイメージングセンターセミナー。口演 2010 年 1 月, 柏
75. 中神龍太郎、山口雅之、他：実験用小動物の複数同時 MRI 装置の開発。平成 21 年度 厚生労働省科学研究費補助金第 3 次対がん総合戦略研究事業発表会。ポスター展示。2010 年 2 月, 東京
76. 三津田実、山口雅之、他：3T 全身用装置と 16 チャンネルアレイコイルを用いた、担がんマウスの複数同時 MRI 撮影。第 38 回日本磁気共鳴医学会大会。ポスター展示。2010. 9, つくば
77. 中神龍太郎、山口雅之、他：ヒト用 3 Tesla MRI 装置を用いた 180° signal minimum 法による高速 Blmap の小動物 micro imaging への応用。第 38 回日本磁気共鳴医学会大会。ポスター展示。2010. 9, つくば
78. 古田寿宏、山口雅之、他：クッパー細胞の消化能と SPIO 造影 MRI：塩化ガドリニウム投与ラット肝での実験的検討。第 38 回日本磁気共鳴医学会大会。ポスター展示。2010. 9, つくば
79. 鈴木大介、山口雅之、他：SPECT-MRI 融合画像を用いたリンパ節手内部性状の画像診断：実験的検討。第 12 回 SNNS 研究会学術集会。口演, 2010. 11, 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. 研究成果の刊行に関する一覧表