

また、職種による理解度や有用性を検討すべく、難易度が下がると考えられる観察研究の臨床研究教育用プロトコルを用いて、同じく模擬体験型の講習会を大学病院（聖マリアンナ医科大学、聖マリアンナ医科大学横浜市西部病院、川崎市立多摩病院、聖マリアンナ医科大学東横病院）にて実施した。

各講習会の前後で、臨床研究のデザインや評価方法、実施体制など13項目についての理解度を1（高い）～4（低い）のスコアで回答させるアンケート調査を行った。

（倫理面への配慮）

特になし

C. 研究結果

介入試験プロトコルを用いた講習会は計4回行い、アンケート回答人数は大学病院229人（医師99人（43%）、医師以外130人（57%）（看護師25%、事務19%、薬剤師7%、臨床検査技師6%））、治験専門病院56人（医師2名、医師以外54人（事務45%、看護師23%、臨床検査技師16%、薬剤師13%））であった。

大学病院では、事前の臨床研究に関する知識は医師で平均 3.1 ± 0.02 (mean \pm SE)、医師以外で 3.3 ± 0.1 であった。医師以外では、試験デザインや臨床研究実施体制に関する知識不足が目立った。講習会後では医師 1.9 ± 0.02 、医師以外 2.2 ± 0.04 とスコアの改善がみられ、教育効果が得られた。しかし、医師以外からは、難易度が高いとの意見が寄せられた。

一方、治験専門施設の職員では、事前の臨床研究に関する知識水準は医師以外でも 2.4 ± 0.03 と高かった。しかし、介入についてのスコアは 3.4 ± 0.1 と特に悪かった。講習会の実施によりスコアは 1.6 ± 0.04 に改善し、大学病院同様、教育効果が得られた。また、観察研究や動的割り付けなど、健常人対象第I相

施設ではあまりなじみのない領域に関して学習できたとのフリーコメントが多かった。

次に、大学病院で行った観察研究プロトコルを用いた講習会は計6回開催し、アンケート回答人数は合計324人であった。職種内訳は医師107人（33%）、医師以外217人（67%）（看護師37%、事務22%、臨床検査技師5%、薬剤師3%））であった。

事前の臨床研究に関する知識は医師で平均 3.1 ± 0.03 、医師以外で 3.6 ± 0.03 であった。講習会後では医師 2.0 ± 0.02 、医師以外 2.5 ± 0.03 とスコアの改善がみられた。スコアの改善度からは介入研究との教育効果の差はなかった。しかし、講習会中の参加者の反応やフリーコメントをみると、医師以外、特に看護師から実際に即した内容で理解しやすかったなど意見が多く、また医師からは容易すぎるといった声や、より難易度の高い内容を学習したいと希望する意見があった。

D. 考察

治験専門施設では、医師以外、特に事務職員が半数以上いたにもかかわらず、事前の臨床研究に関する知識水準が大学病院に比べ高かった。臨床研究に関する教育にon job trainingが有用であることは周知の事実である。今回、治験専門施設で臨床研究に関する事前知識が、職種を問わず高かったことから、on job trainingによる教育効果が示唆された。また事前の知識水準が高い対象に対しても、本教材による教育効果が認められた。今回の対象とした治験専門施設スタッフの約2割は勤続年数1年未満であった。このことから、治験・臨床研究を行っている施設での短期研修の有用性が推定出来る結果であった。

また、観察研究プロトコルでは医師には容易すぎたことから、医師の教育には、介入研究プロトコルの教材水準が妥当であるこ

とが確認できた。一方で、看護師などの理解は観察研究プロトコルでより深まったことから、職種によっては臨床研究教育用教材をより容易なものに変更するとより教育効果が上がることが推察された。

今回用いた体験型教育教材は、自ら鉛筆を動かし続ける必要があるため、参加者は講習会の間じゅう集中力をもって学習に臨んでおり、体験型教育教材の教育効果を再検証できた。

E. 結論

事前の臨床研究知識水準や職種によらず模擬体験型教材によるある一定の教育効果が得られ、本教材の有用性が確認できた。

さらに教育効果を高めるには、医師を対象とする場合は介入研究を、看護師を対象とする場合は観察研究をそれぞれ教材とするなど、職種による教材変更がより有用であることが示唆され、本教材の具体的利用方法の一つと考えた。また、本教材は短時間で実施可能なものであるが、臨床研究を適切に実施できる医師を含むスタッフ養成には、より長期的視野に立った教育手法として、治験専門施設での実地研修についても検討する価値が高いと考えた。

F. 健康危険情報

特記すべき事項はない。

G. 研究発表

1. 論文発表

- [1] 「大学病院医療情報ネットワークが運営するUMIN 臨床試験登録システム (UMIN-CTR) への模擬登録体験を利用した、臨床研究に関する標準化研修教材の作成」松本直樹、武半優子、張本敏江、渡邊裕司、長谷川純一、竹ノ下 (中谷) 祥子、熊井俊夫、竹

内和彦、小林真一. 臨床薬理42巻
121-128 (2011)

2. 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

なし

厚生労働科学研究費補助金（医療技術実用化総合研究事業：臨床研究基盤整備推進研究事業）
分担研究報告書

総合臨床研究センターの充実の方法論

分担研究者 野口 隆之 大分大学医学部附属病院総合臨床研究センター長
大分大学医学部長 教授

研究要旨：平成22年度までに構築した大分大学医学部附属病院総合臨床研究センターにおいて、さらに支援体制を整備することを目的とし、中核病院としてあるべき体制を整えた。具体的には、1) 総合臨床研究センターの組織改編、2) 各種セミナー・講演会の開催 3) IRB支援システムの導入を行い、治験・臨床研究の推進を図った。

A. 研究目的

大分大学では医学部・附属病院を挙げて治験を含む臨床研究の推進に取り組むために平成20年度に附属病院内に総合臨床研究センターを新設した。平成21年度までに、クリニカルトリアル部門、臨床試験支援部門、事務部門、ネットワーク部門、データセンター部門の整備を行い、早期臨床試験が実施可能な施設(Clinical Trial Unit)を有し、治験のみならずマイクロドージング研究など、アカデミアにおける自主臨床試験を実際に行える体制を整えた。しかしながら、これまでは臨床研究に対する支援体制整備のみであったため、臨床研究の質を保證できる体制にすることを目的とし、さらなる支援体制の強化を行った。

B. 研究方法

支援体制の強化を行うため、下記のことについて整備を行った。

- 1) 総合臨床研究センターの組織改編
- 2) 各種セミナー・講演会の開催を行った。

C. 研究結果

- 1) 総合臨床研究センターの組織改編

臨床研究の質を保證する体制にするため、本年度、新たに信頼性保証部門を設置した。外部から監査担当者を招聘し、今後、活動していく予定である。

2) 各種セミナー・講演会の開催

大分県内に臨床研究を広く推進していくため、臨床研究推進公開セミナーを3回開催した。さらに、早期臨床試験の推進のために「First in Human試験セミナー&ワークショップ」を開催した。

3) IRB支援システムの導入

IRBの効率的な運営のために、IRB支援システムを導入した。このシステムを利用するにあたって、IRB申請書式の改定、SOPの改定等を行った。本システムを用いて、来年度はIRB申請を電子的に行えるようにする予定である。

D. 考察

大分大学医学部附属病院では、治験のみならず、臨床研究を支援できる体制整備を目的に平成23年度、組織の改編を行った。また、治験・臨床研究推進のための各種講演会、セ

ミナーを開催し、早期臨床試験の推進を図った。

E. 結論

平成 23 年度に行った組織改編し、治験のみならず臨床研究を総合的に支援できる基盤が整った。来年度は、IRB に Web 申請できるようなシステムの構築や、地域ネットワークとの連携をいかに充実するかが課題である。

F. 健康危険情報

特記すべき事項はない。

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 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

なし

臨床研究推進公開セミナー

矢野恒夫先生は大阪大学基礎工学部をご卒業後、科学技術振興機構（JST）にて分子イメージングやナノバイオの研究に従事してこられました。現在は理化学研究所 分子イメージング科学研究センターにてコーディネーターとして、また医薬品開発支援機構（APDD）の理事や岡山大学大学院医歯薬学総合研究所 客員教授として、PET 治験薬 GMP への対応やレギュトリーサイエンス活動など、我が国のPET 臨床研究のリーダーの一人として御活躍されています。

本学でPET 臨床研究を今後進めるにあたって注意すべき点など興味深いお話をしていただく予定です。

当セミナーは臨床研究にご興味のある方はどなたでも参加できます。
どうぞ奮ってご参加くださいますよう、よろしくお願い申し上げます。

平成23年度 第1回セミナー

「PET 臨床研究を進めるにあたっての注意点」

理化学研究所 分子イメージング科学研究センター
矢野 恒夫 先生

日時：平成23年7月19日（火）17:30～18:30

場所：卒後臨床研修センター セミナー室

*** 多数のご参加をお待ちしております ***

主催：大分大学医学部附属病院 総合臨床研究センター

共催：大分大学医学部附属 先端分子イメージングセンター

お問合せ先：総合臨床研究センター（臨床薬理）097-586-5952 須崎

当セミナーは、厚生労働省が選定した大分大学医学部附属病院治験中核事業の一環として行っています。

臨床研究推進公開セミナー

薬剤性 QT 延長症候群については臨床的に注目が集まっている領域です。

今回、新薬開発の段階で薬剤に起因する QT 延長をどのように考えるのかについて、薬剤性 QT 延長症候群の臨床試験について我が国の第一人者である北里大学医学部臨床研究センターの熊谷雄治教授にお話しいただくことになりました。

熊谷雄治先生は大分医科大学のご出身で、我が国の早期臨床試験のリーダーの一人としてご活躍されています。

当セミナーは臨床研究にご興味のある方はどなたでも参加できます。
どうぞ奮ってご参加くださいますよう、よろしくお願い申し上げます。

平成 23 年度 第2回セミナー

「薬剤性 QT 延長をどうとらえるか」

北里大学医学部臨床研究センター教授

熊谷 雄治 先生

日時:平成23年12月12日(月)17:00~18:15

場所:卒後臨床研修センター 1F セミナー室

*** 多数のご参加をお待ちしております ***

主催:大分大学医学部附属病院 総合臨床研究センター

お問合せ先:総合臨床研究センター(臨床薬理) 097-586-5952 須崎

当セミナーは、厚生労働省が選定した大分大学医学部附属病院治験中核事業の一環として行っています。

臨床研究推進公開セミナー

杉山雄一先生は、薬物動態学では日本で第一人者です。薬物体内動態予測を目指した実験的・理論的研究やトランスポーターおよび代謝酵素の定量的な役割に関する研究において多大な功績を挙げられています。また、医薬品開発にも関与し、NEDOのマイクロドーズプロジェクトの責任者でもあります。

杉山先生のご業績は国内外で高く評価されており、数多くの受賞だけでなく、平成22年には紫綬褒章を受章されています。

当セミナーは臨床研究にご興味のある方はどなたでも参加できます。
どうぞ奮ってご参加くださいますよう、よろしくお願い申し上げます。

平成23年度 第3回セミナー

「臨床現場で役立つ

薬物トランスポーターに関わる最新の知見」

東京大学大学院薬学研究科分子薬物動態学教室

杉山 雄一 教授

日時：平成24年2月20日(月)18:00～19:00

場所：研究棟1F会議室

*** 多数のご参加をお待ちしております ***

主催：大分大学医学部附属病院 総合臨床研究センター

お問合せ先：総合臨床研究センター（臨床薬理） 097-586-5952 須崎

当セミナーは、厚生労働省が選定した大分大学医学部附属病院治験中核事業の一環として行っています。

多施設共同研究の方法論

分担研究者 門田淳一 大分大学医学部総合内科学第二講座 教授

研究要旨：臨床研究（自主研究）が、地域ネットワーク組織を活用することで、多施設共同研究に多くの被験者が集積でき、質の高い臨床研究が遂行可能かどうか検討した。多くの被験者が集積され、予定期間内に研究が達成でき、学術雑誌に論文として発表することができた。ネットワーク組織が、プロトコルの作成検討会や倫理セミナーを開催し、賠償保険への加入などを行なうことで、倫理指針が守られ、質の高い臨床研究が達成された。多施設共同の臨床研究に地域ネットワーク組織の活用は極めて有用であった。

A. 研究目的

臨床研究により、医療の質の向上に必要な科学的根拠（エビデンス）が作られるが、そのエビデンスの強さは研究の質によって決まる。さらに、研究の質には被験者の数が大きく関与する。多施設による共同研究は、多くの被験者を集めることが可能なため、今後、多用される臨床研究の方法と考えられる。

初年度に引き続き、既存の地域ネットワーク組織を活用することで、質の高い臨床研究が遂行可能かどうか検討した。

B. 研究方法

感染症への対策や対応、研究を支援する地域の医療者ネットワーク組織である「特定非営利活動法人感染制御大分ネットワーク」を活用し、本学および、他施設で立案した医師主導型の多施設共同による自主研究が、能率よく行なわれるかどうか検討した。

今回検討した臨床研究の課題は「インフルエンザ治療におけるマクロライドの有効性に関するオープン比較試験」である。

ネットワーク組織を活用したのは以下の項

目である。

- 1) 研究に対する参加施設の募集。
 - 2) 研究計画書（プロトコル）の策定および説明会。
 - 3) 地域での臨床研究倫理セミナーの開催と臨床研究倫理委員会の資料の作成協力。
 - 4) 保険会社による臨床研究の補償・賠償保険への加入。
 - 5) 研究の被験者の登録者人数の把握と、各施設への研究遂行状態の連絡。
- 研究結果の統計解析や論文化の支援。

C. 研究結果

- 1) ネットワーク組織を通じて、多施設共同臨床研究への参加を施設に呼びかけた結果、13施設、24名の医師が参加した。
- 2) ネットワーク主催によるプロトコル検討会および説明会を行なった。
- 3) ネットワーク主催による臨床研究倫理セミナーを開催した。
- 4) 臨床研究倫理委員会がない施設では、ネットワークが主導し、大分大学医学部の臨床研究倫理委員会で、同時に審議した。

- 5) ネットワーク組織が主体となって、臨床研究の補償・賠償保険に加入した。
- 6) ネットワーク組織は、研究の遂行状況を、各研究参加施設に報告した。
- 7) これにより、168名の被験者を対象とする研究が、予定期間内で達成でき論文発表することができた。

D. 考察

既存の地域ネットワーク組織を活用することで、被験者集積システムが上手に機能し、予定の研究期間内で達成できた。また、その後の統計解析を支援することで、論文化が速やかに行なわれた。ネットワーク組織による研究参加者に対するプロトコル検討会や倫理セミナーの開催で、参加施設の研究内容や倫理性も向上・維持することができた。また、賠償保険への加入、各施設の臨床研究倫理委員会への提出書類作成などをネットワーク組織が行なうことで、日常診療で多忙な学外研究者の共同研究への参加負担をできる限り軽減することができた。

臨床研究は、疾病の予防方法、診断方法及び治療方法の改善、患者の生活の質の向上のために必要かつ重要な医学研究である。医療の質の向上に必要なエビデンスが作られるが、そのエビデンスの強さは研究の質によって決定される。

本研究を通じて、既存のネットワーク組織の活用により、地域における多施設共同研究が速やかに、能率的で、かつ質の高い研究が行われることが明らかになった。

わが国の医学研究は、基礎分野においては世界的に高い評価を得ているが、臨床研究においては、やや遅れをとっていると言われていいる。日本に対してはもちろんのこと、世界に対しても質の高いエビデンスを作ることは、日本の医学に求められる大きな課題である

。このような地域ネットワーク組織の活用によって、エビデンスの強い研究を地方から発表することが可能である。

現在、同様の方法で、ほか6件の臨床研究（自主研究）、2件の治験を行なっている。

E. 結論

研究の被験者が、確実に集積され、研究予定期間内に研究が達成できた。また、プロコールの検討会や倫理セミナーの開催、賠償保険への加入などを行なうことで、質の高い研究が達成された。以上より、多施設共同研究に、地域ネットワーク組織の活用は極めて有用であった。

F. 健康危険情報

特記すべき事項はない。

G. 研究発表

1. 論文発表

- [1] Ishii H, Komiya K, Yamagata E, Yatera K, Chojin Y, Yamamoto H, Mukae H, Kadota J. Clarithromycin has limited effects in non-elderly, non-severe patients with seasonal influenza virus A infection. *J Infect.* 64: 343-5, 2012.

2. 学会発表

(国際学会)

- [1] Tokimatsu I, Hiramatsu K, Morimoto T, Imai H, Suzaki Y, Stass H, Okumura K, Kadota J. : Safety, tolerability and pharmacokinetics of a single dose of ciprofloxacin dry powder for inhalation in Japanese patients with mild to moderate chronic obstructive pulmonary disease: a randomized controlled trial. American Thoracic Society International Conference 2011, Denver, CO, May13-18,

2011

[2] Takano K, Satou T, Ogata M, Ikewaki J, Kohno K, Miyazaki Y, Ohtsuka E, Saburi Y, Kadota J. Plasma human herpesvirus 6 (HHV-6) DNA loads and interleukin-6 concentration as factors in the development of HHV-6 encephalitis after hematopoietic stem cell transplantation The 16th Congress of European Hematology Association, London, UK, Jun 10,2011.

(国内学会)

[1] 緒方正男、佐藤隆子、河野利恵、諸鹿柚衣、浦上久仁子、佐分利益穂、池邊太一、安藤健明、池脇淳二、幸野和洋、門田淳一井上佑子、西田亜希、宮崎泰彦、大塚英一、佐分利能生. HHV-6 脳炎予防を目的とした少量ホスカルネット投与?試験結果のアップデート学会名:第33回日本造血細胞学会総会, 愛媛県松山市, 2011年3月9日-10日

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

なし

ネットワークにおける臨床研究倫理審査委員会のあり方

分担研究者 中野重行 大分大学医学部創薬育薬医療コミュニケーション 客員教授

研究要旨：大分県内にある治験を含む臨床研究を実施している医療機関に存在する臨床研究倫理審査委員会（IRB）の横の連携を図るために、2006年に「豊の国IRB連絡協議会」を結成し、現在までに8回の会合を開催してきた。これまでの議論から、わが国における臨床研究コーディネーター（CRC）の育成は順調に進んできたが、臨床研究を実施する医師の臨床研究に関する基本的な理解と意欲が、不十分な現状が明らかになってきた。特に、一般の医療機関においては、医師は診療で多忙のために、臨床研究に関する倫理指針等が次々に改定され、また、新たに出てくる現状についていく余裕がないのが実情である。そこで、本年度は医師がこれから臨床研究を実施しようとする際に必要な基本的な事項を盛り込んだ、気楽に読めるモノグラフを全国の同士と共同して作ることに力を注いだ。その成果は、「クリニカルクエストにこたえる！ 臨床試験ベーシックナビ」（医学書院、2012年2月発行）と題する単行本として出版され、分担研究者は「研究チーム」、「プラセボ」、「臨床試験の歴史」の項の中で、臨床研究における「医師の役割と責務」を分かりやすく解説した。臨床研究に携わる者が、臨床研究の科学性と倫理性を十分に理解してはじめて、「臨床研究倫理審査委員会」が十分に機能するための基盤ができあがる。

A. 研究目的

大分大学医学部及び附属病院のある大分県は、古くから「豊の国」と呼ばれてきた。大分県内にある臨床研究を実施している医療機関に存在する臨床研究倫理審査委員会（IRB）の横の連携を図るために、2006年に「豊の国IRB連絡協議会」を結成した。現在までに8回の会合を開催してきた。現在までに明らかになった問題点として、臨床研究コーディネーター（CRC）の育成は順調に進んできたが、臨床研究を実施する医師の臨床研究に関する基本的な理解と意欲が不十分な現状がある。特に、一般の医療機関においては、医師は診療で多忙のために、臨床研究に関する倫理指針等が次々に改定され、また、新たに出てく

る現状についていく余裕がないのが実情である。

臨床研究を遂行する上で、医師は研究責任者として、あるいは共同研究者として、研究計画書の作成をはじめ、研究遂行のための研究チームでリーダーシップを果たすことが求められている。また、臨床研究を遂行する上で、医師が果たさなければならない責務がある。臨床研究倫理審査委員会への審査申請は、その責務の一つにすぎない。

また、臨床研究の支援スタッフである臨床研究コーディネーター（CRC）の役割を、十分理解した上で協働することが必須となる。そこで本年度は本研究分担事業として以下の点を目的とした。

(1) 臨床研究を医師が実施する際のハードルを低くするために役立つツールを医師に提供する。

(2) 臨床研究を実施する医師の果たすべき役割を整理して、一般医療機関で働く医師に提示する。

B. 研究方法

本年度は医師がこれから臨床研究を実施しようとする際に必要な基本的な事項を盛り込んだ、気楽に読めるモノグラフを全国の同士と共同して作ることに力を注いだ。

臨床研究を適正に行える医師を養成することの必要性を感じている全国の同士と協働して、臨床研究を実施する医師を支援するために「臨床試験を適正に行える医師養成のための協議会(略称:臨床試験医師養成協議会)」を結成し、読みやすい単行本を発行することにした。

(倫理面への配慮)

特になし

C. D. 研究結果及び考察

成果は、「クリニカルクエストにこたえる！ 臨床試験ベーシックナビ」(医学書院、2012年2月発行)と題する単行本として出版し、分担研究者は「研究チーム」、「プラセボ」、「臨床試験の歴史」の項の中で、臨床研究における「医師の役割と責務」を分かりやすく解説した。

また、日本臨床薬理学会編集の「臨床薬理学」が改訂の時期を迎えたことより、分担研究者が責任編集者の一人となって第3版を編集した。分担研究者は、この本の全体の構成を作り、編集を行い、自らは「臨床薬理学の基本的な考え方—臨床薬理学の概念と定義」の項を執筆した。この書籍は臨床薬理学を学ぶ者の教科書であり、この中で「臨床研究を実施することは医師の社会的使命」の一つであることを明示した。

これらの成果の上に立って、「豊の国IRB連絡協議会」のレベルアップを図っていくこと

が今後の課題となる。

■ 臨床研究責任者と分担研究者の責務 (ポイント)

- 研究は研究チームの責任者(リーダー)
- 研究計画書の作成
- 研究倫理審査委員会へ審査申請
- 被験者選定
- インフォームドコンセントの実施
- 臨床研究のリスクを研究チーム全体で背負う覚悟と準備
- 健康被害が生じた際の治療・補償の対策
- 講習会の受講
- 臨床研究の事前登録(UMINなど)
- 重篤な有害事象発生時の報告義務
- 利益相反に関する配慮
- CRCなど臨床研究支援スタッフの活用
- 研究チームメンバーの役割を明確化

E. 結論

臨床研究に携わる者が、臨床研究の科学性と倫理性を十分に理解してはじめて「臨床研究倫理審査委員会」が十分に機能するようになる。本年度は医師が臨床研究をしようとした際に、気楽に読めて臨床研究計画の作成と研究遂行を容易にするためのモノグラフと教科書の作成に力を注いだ。

F. 健康危険情報

特記すべき事項はない。

G. 研究発表

1. 論文発表

- [1] 中野重行: 研究チーム、臨床試験を適正に行える医師養成のための協議会(編集)「クリニカルクエストにこたえる！ 臨床試験ベーシックナビ」pp. 8-12、医学書院 東京 2012

[2] 中野重行：プラセボ (placebo)、臨床試験を適正に行える医師養成のための協議会 (編集) 「クリニカルクエスチョンにこたえる！臨床試験ベーシックナビ」 pp. 49-52、医学書院 東京 2012

[3] 中野重行：臨床試験の歴史、臨床試験を適正に行える医師養成のための協議会 (編集) 「クリニカルクエスチョンにこたえる！臨床試験ベーシックナビ」 pp. 103-106、医学書院 東京 2012

[4] 中野重行：臨床薬理学の基本的な考え方—臨床薬理学の概念と定義、日本臨床薬理学会 (編集)、中野重行、安原 一、中野眞汎、小林真一、藤村昭夫 (責任編集) 「臨床薬理学 (第3版)」 pp. 2-15、医学書院 東京 2011

2. 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

なし

厚生労働科学研究費補助金（医療技術実用化総合研究事業：臨床研究基盤整備推進研究）
分担研究報告書

神経学的難病研究における臨床研究のあり方：
アルツハイマー型認知症の臨床試験に向けての早期診断システムの構築

分担研究者 熊本俊秀 大分大学医学部総合内科学第三講座 教授
研究協力者 木村成志 大分大学医学部総合内科学第三講座 講師

研究要旨：アルツハイマー型認知症に対する治療法の開発とその臨床試験を行うためには地域の在宅高齢者を対象とした認知症の超早期発見システムを構築する必要がある。今回、大分県U市の行政、医師会との連携により、U市の2地区の在宅高齢者を対象にタッチパネル式早期診断システムを用いた一次検診、さらに低スコア者について日本神経学会専門医による二次検診を行い、認知症を抽出するとともに、e-ZIS解析によるSPECTおよび3T-MRIにより診断を確認した。近々本学においてPIB-PET検査による早期の脳内アミロイドβ蛋白の検出が可能となるが、これにより、地域住民検診からSPECT、3T-MRI、PETなどの先端脳画像検査に至る認知症の超早期診断システム確立が可能となる。

A. 研究目的

神経疾患の多くは難治性であり、その治療法の開発およびそれを支える臨床試験の構築は極めて重要である。中でもアルツハイマー型認知症(AD)の患者数は増加の一途を辿っており、その克服は全世界的な課題である。現在、ADの発症機構として“アミロイド仮説”が提唱されているが、これはアミロイドβ蛋白(Aβ)の脳内沈着が契機となってタウ蛋白の異常リン酸化による神経原線維変化の形成により神経細胞が死に至り、脳萎縮や認知機能障害が生じるとする説である[1]。Aβ沈着はAD病態の最上流に位置することから、Aβをターゲットとした治療法が開発されている。しかし、Aβ沈着は健常の段階から潜在的に始まり、記憶障害が明確となる軽度認知障害(MCI)段階でほぼプラトーに達する[2]。発症後の根本的治療薬は効果が期待できないため、効果的な治療、または予防を行うためには、超

早期発見、診断をするためのシステム構築が必須である。現在、超早期診断には、¹¹C-Pittsburgh compound B (PIB)による陽電子放出断層法(PET; PIB-PET)や脳脊髄液Aβ₁₋₄₂の測定による脳内Aβ沈着の検出が有用とされている。発症前段階のAD患者、つまりAβ沈着を伴う認知症のない高齢者は、自覚的な認知機能低下はあるが、客観的には異常がない状態で発見される。従って、地域の在宅高齢者を対象とした認知症の検診を行い、そこで発症前段階と思われる無症候性的高齢者を抽出し、PIB-PETなどの先端画像検査を包括的に行うことで超早期診断を行うことは極めて重要である。本研究の目的は、地域住民を対象とした認知症検診と高磁場磁気共鳴画像法(MRI)、PET、単光子放出コンピューター断層撮影法(SPECT)などの先端脳画像検査に至る認知症の超早期診断システムを構築することにある。

B. 研究方法

対象は、大分県U市のAおよびB地区に在住する65歳以上の在宅高齢者である。U市の高齢化率（65歳以上人口比率）は、既に31%を超えており、人口も年々減少している。この傾向は、今後も続き20年後には高齢化率は40%を超えると推測される（図1）。さらに高齢化率が50%以上を超える小規模集落は、10年後には、U市の306地区中100地区を超えると予想されている。

方法は、対象2地区内の小学校区単位に住民を対象に「認知症講座」を開催し、認知症の診断・治療・予防に関する教育、啓蒙活動を行った後に希望者に対してタッチパネル式早期診断システムを用いた一次検診を実施した。タッチパネル式早期認知症診断システムは、早期に障害される①言語の即時再認、②日時の見当識、③言語の遅延再認、④図形の認識を約5分間で評価できる、簡便な検査法である。15点満点で12点をカットオフとした場合、感度96%、特異度97%で認知機能障害ありと診断することが可能である。従って、15点満点中12点以下の者について、さらに日本神経学会専門医による二次検診を実施し、問診、神経学的診察、Alzheimer's Disease Assessment Scale検査を行った。軽度認知障害(MCI)およびADの診断は、各々PetersenによるAmnesic mild cognitive impairmentの診断基準[3]、National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke and the Alzheimer's disease and Related Disorders Association (NINCDS-ADRDA)の診断基準[4]を用いて行った。さらに、ADと診断された者に対して大分大学医学部附属病院（大学病院）で頭部MRIと脳血流SPECT検査を施行した（図2.3）。

C. 研究結果

対象地区であるA地区の人口は3,006人で、65歳上の高齢者は885人である。B地区の人口は1,252人で、65歳上の高齢者は485人である。両地区の65歳以上の高齢者542人に対して認知症の啓発活動を行い、そのうち224人（男性92人、女性132人；平均年齢73歳）に対してタッチパネル式早期認知症診断システムを用いた認知症検診を実施した。一次検診では224人中53人（検診率23.5%；男性20人、女性33人；平均年齢72歳）が12点以下であり、認知機能障害が疑われた（図3A）。各項目別の評価では、言語の遅延再認と図形の認識の正答率が低値であった（図3B）。総点数別の検討では、12点以下では、特に言語の遅延再認の正答率が低値であった（図3C）。一次検診で正常であった高齢者にも自覚的な物忘れが多く見られた。

二次検診は53人中28人（検診率52.8%；男性9人、女性19人；平均年齢72歳）に実施し、12人（男性3人、女性9人；平均年齢71歳）がMCI、16人（男性6人、女性10人；平均年齢72歳）をADと診断した（図4）。診断をより確実にするために画像診断を合わせて行ったが、ADと診断された群の頭部MRIではVSRAD(Voxel-based Specific Regional analysis system for Alzheimer's Disease)解析により海馬傍回の萎縮およびeZIS解析を用いた脳血流SPECTでは帯状回後部、側頭頭頂葉に血流低下を認め、いずれもADの所見に一致した（図5A. B）。

D. 考察

AD型認知症の発症機序は、脳内にA β の脳内沈着が契機となってタウ蛋白の異常リン酸化による神経原線維変化の形成に基づいて脳萎縮や認知機能障害が生じることが想定されている。この異常沈着物は、認知症状を発症する約10年も前から存在することが知られてい

るが[5][6]、このことは早期に異常構造物の形成抑制や除去を行うことにより、認知症発症を予防できる可能性を示唆する。従って、ADの治療開発とそれに続く臨床試験をするためには、脳内異常構造物の沈着を認める発症早期、あるいは発症前の対象者が必要である。大学病院の日常診療においては、そうした対象者の受診は極めて少なく、そのためには、一定地域における在宅高齢者から抽出し、先端脳画像検査に至る認知症の超早期診断システムを構築する必要がある。

従って、今回、U市のAおよびB地区を対象地域として、市行政、市医師会との連携により地域住民を対象とした認知症検診を実現し、先端脳画像検査法を導入することにより精度の高い早期診断システムを構築することができた。すなわち、地域在住高齢者を対象に全数把握に基づく認知機能のスクリーニングを行い、二次検診に神経内科専門医が神経診察と認知機能バッテリーによるテスト、さらに大学病院にてe-Zis解析による脳SPECT検査、3T-MRIを用いた高分解能画像解析による先進的脳画診断に至る一連の検診により、確実にADの診断ができた。大分大学病院では、2012年9月にBiograph mPET/CT (Siemens Medical System) とサイクロトロン(住重CYPRIS HM20S)が装備された分子イメージングセンターが開設され、PIBや¹⁸F-²deoxy-D-glucose (FDG)を用いたPET検査による先進的脳画診断が可能となった。特にPIB-PETを画像診断法に組み入れることで、AD病態の最上流に位置する大脳皮質に蓄積した線維化A β の沈着を可視化でき、超早期段階でADの診断が可能となる。今後、地域住民対象の認知症検診、SPECT、PET、MRIなどの先進的脳画診断技術、脳脊髄液を用いたバイオマーカー測定による超早期診断システムを構築することでADの超早期発見、さらにADの病態解明、超早期診断技術

や新規治療法の開発研究に取り組んでいく予定である。

E. 結論

ADに対する治療法の開発とその臨床試験を行うために一定地域に在住する在宅高齢者を対象とした住民検診にe-ZIS解析によるSPECTや3T-MRIなどの先端脳画像検査法を導入し、精度の高いAD診断システムを構築することができた。今後は、新たにPIB- PETや血液または脳脊髄液中のADの超早期段階に関与する病態関連分子マーカーを導入し、さらにADの超早期診断システムを構築していく。

参考文献

- 1) Hardy J, Selkoe DJ: The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease: progress and problems on the road to therapeutics. *Science* 2002;297:353-356.
- 2) Petersen RC, Smith GE, Waring SC, Ivnik RJ, Tangalos EG, Kokmen E: Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome. *Arch Neurol* 1999;56:303-308.
- 3) McKhann G, Drachman D, Folstein M, Katzman R, Price D, Stadlan EM: Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology* 1984;34:939-944.
- 4) Jack CR Jr, Knopman DS, Jagust WJ, Shaw LM, Aisen PS, Weiner MW, Petersen RC, Trojanowski JQ: Hypothetical model of dynamic biomarkers of the Alzheimer's pathological cascade. *Lancet Neurol* 2010;9:119-128.
- 5) Joseph L. Pricea, Daniel W. McKeel Jr. b, 1, Virginia D. Bucklesc, Catherine M. Roec, Chengjie Xiong^d, Michael Grundmane,

Lawrence A. Hansenf, Ronald C. Peterseng, Joseph E. Parisih, Dennis W. Dicksoni, Charles D. Smithj, Daron G. Davisk, Frederick A. Schmittl, William R. Markesberyl, Jeffrey Kayem, Roger Kurlann, Christine Huletteo, Brenda F. Kurlandp, Roger Higdonq, Walter Kukullr, John C. Morris: Neuropathology of nondemented aging: Presumptive evidence for preclinical Alzheimer disease. *Neurobiol Aging* 2009;30:1026-1036.

- 6) Fagan AM, Holtzman DM: Cerebrospinal fluid biomarkers of Alzheimer's disease. *Biomark Med* 2010;4:51-63.

F. 健康危険情報

特記すべき事項はない。

G. 研究発表

1. 論文発表

- [1] Kimura N, Hanaki S, Masuda T, Hanaoka T, Hazama Y, Okazaki T, Arakawa R, Kumamoto T : Brain perfusion differences in Parkinsonian disorders. *Mov Disord* 2011;26:2530-2537.
- [2] Kimura N, Kumamoto T, Masuda T, Hanaoka T, Okazaki T, Arakawa R: Evaluation of the Regional Cerebral Blood Flow Changes during Long-Term Donepezil Therapy in Patients with Alzheimer's Disease Using 3DSRT. *J Neuroimaging*. 2011 Jun 23. doi:10.1111/j.1552-6569.2011.00612.x.
- [3] Kimura N, Kumamoto T, Masuda H, Hanaoka T, Hazama Y, Okazaki T, Arakawa R: Relationship between thyroid hormone levels and regional cerebral blood flow in Alzheimer disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2011;25:138-143.

2. 学会発表

(国際学会)

- [1] Noriyuki Kimura, Toshihide Kumamoto, Hideaki Masuda, Takuya Hanaoka, Yusuke Hazama, Toshio Okazaki, Ryuki Arakawa: Relationship between thyroid hormone and regional cerebral blood flow in Alzheimer's disease. The 10th International Conference AD/PD 2011. Barcelona, 2011.3.9-13.

(国内学会)

- [1] 木村成志、増田章曜、岡崎敏郎、花岡拓哉、中村憲一郎、荒川竜樹、熊本俊秀：アルツハイマー型認知症（AD）における甲状腺機能と脳血流量の関連。第52回日本神経学会学術大会、名古屋、2011. 5. 18-20.
- [2] 木村成志、天野優子、石橋正人、姫野隆洋、藪内健一、岡崎敏郎、花岡拓哉、荒川竜樹、熊本俊秀：潜在性甲状腺機能低下を伴うアルツハイマー型認知症の臨床経過。第29回日本神経治療学会総会、福島、2011. 11. 17-18.
- [3] 木村成志、増田章曜、岡崎敏郎、花岡拓哉、中村憲一郎、荒川竜樹、熊本俊秀：アルツハイマー型認知症（AD）における甲状腺機能と脳血流量の関連。第30回日本認知症学会学術大会、東京、2011. 11. 11-13.

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

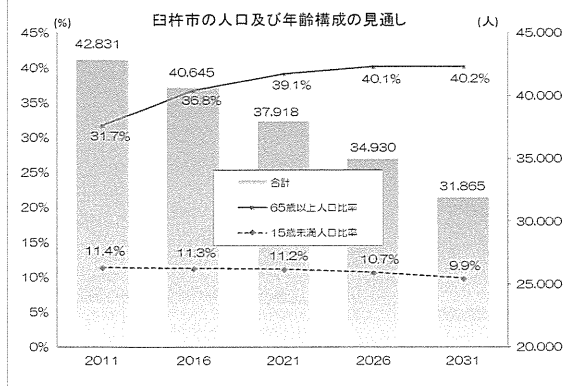
2. 実用新案登録

なし

3. その他

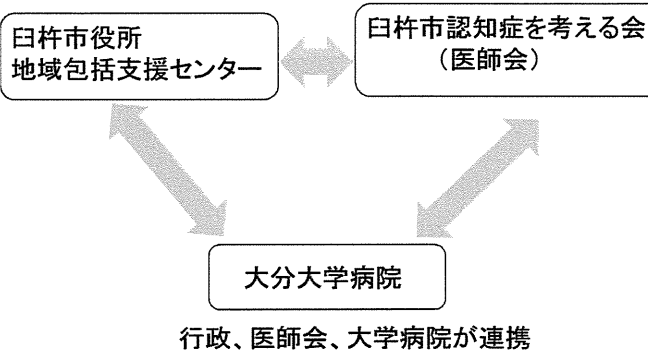
なし

U市の高齢化と今後の展望(2011年8月試算)



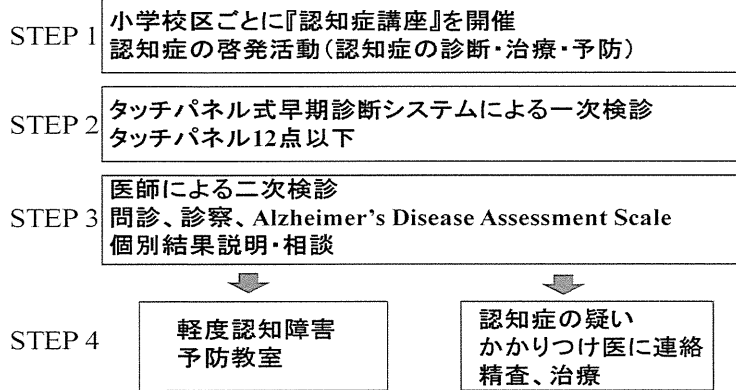
【図1】

認知症早期診断連携システム



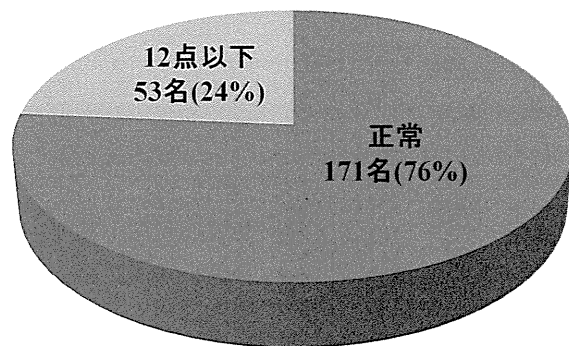
【図2】

認知症検診活動の流れ



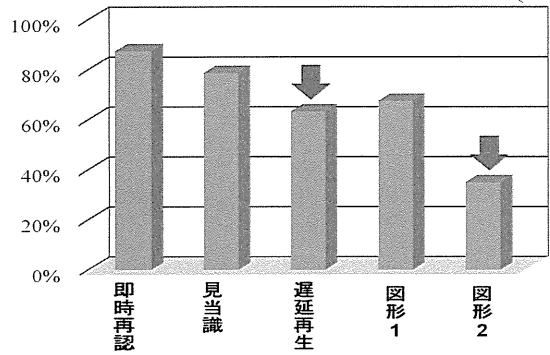
【図3】

タッチパネル検査の結果 (n=224)



【図3A】

タッチパネル検査の各項目別の結果 (n=224)

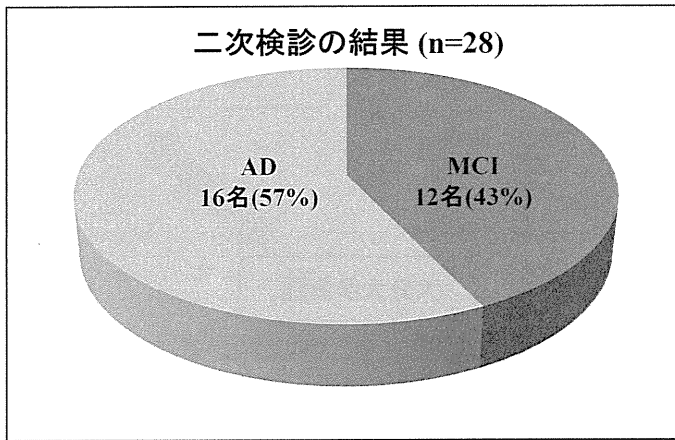


【図3B】

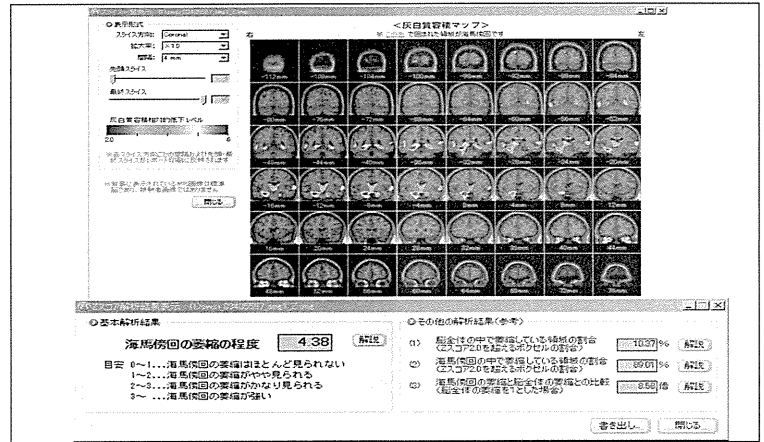
タッチパネル検査の各項目別の結果 (n=224)

合計点	①言葉の即時再認	②日時の見当識	③言葉の遅延再認	④図形の認識1	⑤図形の認識2
15点	3	4	6	1	1
14点	3	3.9	6	1	0.2
13点	3	3.5	5.8	0.6	0.1
12点	2.8	3.3	4.8	0.7	0.4
11点	2.5	3.3	4.2	0.8	0.2
10点以下	2.4	2.8	2	0.6	0.4

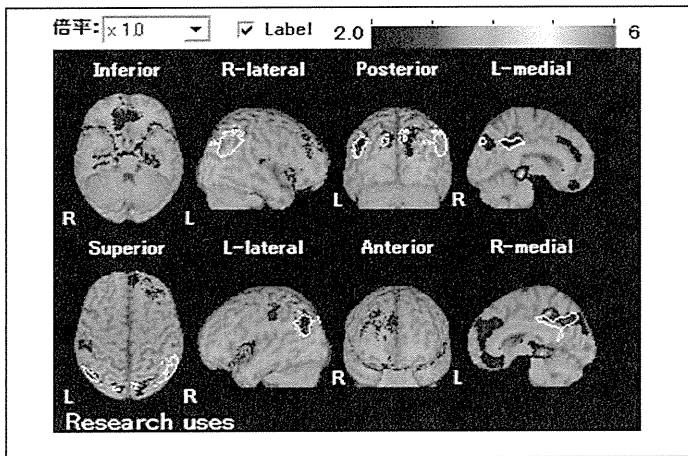
【図3C】



【図 4】



【図 5A】



【図 5B】

分子イメージング領域の臨床試験体制整備

分担研究者 森 宣 大分大学医学部放射線医学 教授

研究要旨：

平成23年度に医学部内に設置された「先端分子イメージングセンター」では、PET/CTとともにサイクロトロンを有し、マイクロドージングPET試験とともに各種新規薬品を悪性腫瘍・内分泌疾患・神経系変性疾患などに開発し早期臨床試験を活性化するという目的がある。的確なPET/CT診断には、CT、MRI等の画像診断の先進的な知見の獲得が必須であるため、「先端分子イメージングセンター」にてマイクロドージング等に進む前段階として、悪性腫瘍のなかで特に診断・治療に困難である膵臓がんを選び、新たな視点にて画像解剖とがん浸潤様式を検討し、以下の3点の画像診断新知見を得た。1. 線維基質に富む膵臓がんはmultiphase postcontrast CTにより自己免疫性膵炎などの膵線維化と区別される特有のperfusion patternを有することを明らかにした。2. 膵臓周囲のリンパ網の正常像と膵臓がんの浸潤パターンを明らかにした。3. 膵体尾部がんにおける” Peripancreatic strands appearance” のCT所見は、線維増生を伴う局所浸潤様式を良好に反映していた。悪性腫瘍のPET/CT診断は基本的にはGlucose類似物質の代謝に左右されるが、腫瘍の糖代謝はがん抑制遺伝子のP53等により規定され、腫瘍内のvascularity, fibrosisとも密接に関連している。PET/CT診断には、各腫瘍のcellularity, vascularity, fibrosisを理解した画像診断が必要である。またリンパ網へのがん浸潤を描出できるようなPET/CTの解像力が必要となる。

A. 研究目的

「先端分子イメージングセンター」では、PET/CTとともにサイクロトロンを有し、マイクロドージングPET試験とともに各種新規薬品を悪性腫瘍・内分泌疾患・神経系変性疾患などに開発し早期臨床試験を活性化するという目的がある。的確なPET/CT診断には、CT、MRI等の画像診断の先進的な知見の獲得が必須であるため、「先端分子イメージングセンター」の設置の前段階として、悪性腫瘍のなかで特に診断・治療に困難である膵臓がんを選び、新たな視点にて画像解剖とがん浸潤様式を明らかにする。

B. 研究方法

- 1) 膵臓がんの組織のfibrosis, 血管数、造影後3相のCT値の推移（time-attenuation pattern）の相関を検討した。同様に慢性膵炎、自己免疫性膵炎のtime-attenuation patternを検討して対比した。
- 2) 膵臓周囲のリンパ網の正常像と膵臓がんの浸潤のパターンについて、正常膵臓例と膵臓がん例のmultidetector CTの1mm slice thickness CT data, およびそのreconstruction imageを用い検討した。
- 3) 多列型CTによる膵体尾部がんの評価にお