

201220018A

別添1

厚生労働科学研究費補助金

第3次対がん総合戦略研究事業

診断用機器及び診断方法の開発に基づいたがん診断能向上に関する研究

平成24年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 森山 紀之

平成25（2013）年 5月

目 次

I. 総括研究報告		
診断用機器及び診断方法の開発に基づいたがん診断能向上に関する研究		
森山 紀之	-----	1
II. 分担研究報告		
診断用機器および診断方法の開発に基づいたがん診断能向上と		
がん検診精度向上に関する研究		
森山 紀之	-----	29
2. 代謝画像によるがん機能診断および高磁場MRIによるがん診断に関する研究		
藤井 博史	-----	33
3. CTによって発見された肺結節の取り扱いに関する研究		
柿沼 龍太郎	-----	41
4. がん検診における各種検査法によるがん発見能に関する研究		
村松 幸男	-----	43
5. デジタルマンモグラフィによる新しい乳がん診断に関する研究		
内山 菜智子	-----	45
6. 画像診断に基づく消化器がん、肺がん、前立腺がんのclinical staging		
の確立と治療法選択・効果判定・予後に関する研究		
黒木 嘉典	-----	47
7. 新しいCT画像を用いたがん診断能向上に関する研究		
佐竹 光夫	-----	49
8. 病的リファレンシャルデータベース構築に関する研究		
津田 均	-----	52
9. 医用画像データベースの構築と発信に関する研究		
井野 彰浩	-----	55
10. コンピューター支援がん画像診断装置によるがん診断精度・効率向上に		
に関する研究		
仁木 登	-----	57

1 1. 高いセキュリティを保ち効率の良い遠隔画像診断を行うための 技術開発に関する研究	佐藤 均	63
1 2. 18F-fluorothymidine (FLT)-PETの臨床的有用性に関する研究に関する研究	寺内 隆司	65
1 3. 新しい内視鏡機器を用いた消化器がん検診の有用性に関する研究	角川 康夫	67
1 4. 呼気ガス分析を用いたがんおよび呼吸器病の診断法の開発に関する研究	出雲 雄大	69
III. 研究成果の刊行に関する一覧表		70
IV. 研究成果の刊行物・別刷（別ファイル）		78

厚生労働科学研究費補助金（第3次対がん総合戦略研究事業）
総括研究報告書

診断用機器及び診断方法の開発に基づいたがん診断能向上に関する研究

研究代表者 森山 紀之

独立行政法人国立がん研究センターがん予防・検診研究センター長

研究要旨

本研究は、がん死亡数を減少させることを目的に、がん検診精度と効率の向上を目指すこと、および近年著しい進歩をとげたコンピュータ技術の医療分野への導入により、新しい診断機器とこれらを用いた新しいがん診断法の開発を行うことである。これに加えて病理画像および臨床画像情報のレファレンスデータベース化では、より精度が高く効率の良いがん画像診断を行うことを目指す。

研究分担者

- | | |
|-----------|----------------------------------|
| 1. 森山 紀之 | 独立行政法人国立がん研究センターがん予防・検診研究センター長 |
| 2. 藤井 博史 | 独立行政法人国立がん研究センター東病院 機能診断開発分野 分野長 |
| 3. 柿沼 龍太郎 | 独立行政法人国立がん研究センターがん予防・検診研究センター 室長 |
| 4. 村松 幸男 | 独立行政法人国立がん研究センターがん予防・検診研究センター 部長 |
| 5. 内山 菜智子 | 独立行政法人国立がん研究センターがん予防・検診研究センター 室長 |
| 6. 黒木 嘉典 | 栃木県立がんセンター 副主幹兼医長 |
| 7. 佐竹 光夫 | 独立行政法人国立がん研究センター東病院 放射線科 科長 |
| 8. 津田 均 | 独立行政法人国立がん研究センター中央病院 病理・臨床検査科 科長 |
| 9. 井野 彰浩 | 独立行政法人国立病院機構九州がんセンター 消化管・内視鏡科 医長 |
| 10. 仁木 登 | 徳島大学大学院ソシオテクノ研究部 教授 |
| 11. 佐藤 均 | 東京医療保健大学医療保健学部 教授 |
| 12. 寺内 隆司 | 独立行政法人国立がん研究センターがん予防・検診研究センター 室長 |
| 13. 角川 康夫 | 独立行政法人国立がん研究センターがん予防・検診研究センター 室長 |
| 14. 出雲 雄大 | 独立行政法人国立がん研究センターがん予防・検診研究センター 医員 |

A. 研究目的

1) 診断用機器および診断方法の開発に基づいたがん診断能向上とがん検診精度向上に関する研究

①PET、消化管内視鏡、胃X線、注腸、マンモグラフィ、乳房超音波、腹部超音波、胸部ヘリカルCT、喀痰細胞診、骨盤MRI、子宮頸部細胞診、腫瘍マーカーを組み合わせた高精度がん検診を実施し、これらの各々の検査でどの程度の頻度でがんが発見できるかを実証しこのデータに基づいて検査方法と検査間隔について最も効率のよいがん検診を構築する。

②新しい画像診断機器、画像表示方法の開発を行い、これらを用いた新しい診断方法によって画像診断における存在診断、質的診断の向上を目指す。

2) 代謝画像によるがん機能診断および高磁場MRIによるがん診断に関する研究

核医学検査およびMRI/MRS検査を中心にがんの特徴的性状を画像化する技術に関しての基礎的検討を実施した。核医学検査に関しては、本年も分子プローブの開発研究を進めた。腫瘍内低酸素領域で高発現するhypoxia inducible factor (HIF)-1 α 活性を可視化するためのキメラ蛋白質プローブを¹²⁵Iで標識する手法の確立や、これまでに膵癌において小病変の可視化に成功している¹¹¹In標識DOTA-c(RGDfK) プローブを用いた肺癌における $\alpha v \beta 3$ インテグリン発現の可視化を目指して研究を行った。MRI検査に関しては、3.0T人体用MRI装置と9.4T小動物用MRI装置を用いた実験的研究を行った。3.0T人体用MRIを用いた研究では、多数匹同時撮像技術の最適化に関する研究を進めた。SPIO-MRIを利用した研究では、放射線照射域の*in vivo*可視化により、肝臓癌に対する放射線治療法の最適化技術の確立を目指した。MRSに関しては、マウス移植腫瘍を対象として、*in vivo* ¹H MRSの信号雑音比を改善させて、*ex vivo* ¹H NMRの定量値に近づけるための検討を進めた。

3) CTによって発見された肺結節の取り扱いに関する研究

肺がんCT検診の検診間隔については、まだ十分な知見は得られていない。今回、当がん予防・検診研究センターの2004年2月2日から2012年3

月31日までの受診者の中からの肺がん発見状況より適切な検診間隔の決定を行うための研究を進めた。

4) 18F-fluorothymidine (FLT)-PETの臨床的有用性に関する研究

核酸代謝物質である18F-fluorothymidine (FLT)は、腫瘍イメージングとして様々な腫瘍への有用性が報告されているが、いまだ系統的な研究は少ない。本研究ではFLT-PETの臨床的有用性を検討する一環として、まず胃癌の腹膜播種症例に対するFLT-PETの描出能を前向きに検討した。

5) 新しい内視鏡機器を用いた消化器がん検診の有用性に関する研究

大腸切除後の家族性大腸腺腫症 (FAP: Familial adenoma polyposis) 患者に対してスクリーニングの小腸カプセル内視鏡検査を行い、安全性の評価を行った。

6) デジタル系マンモグラフィによる新しい乳がん診断に関する研究

乳腺デジタルトモシンセシスの診断における有用性について検討した。

7) がん検診における各種検査法別によるがん発見能に関する研究

がん検診の評価指標のひとつであるがん発見率とがん腫別にごん確定までの期間との関連について検討する。また初回検診発見がんに再度検診発見がんを加えたがん発見率についても検討した。

8) 画像診断に基づく消化器がん、肺がん、前立腺がんのclinical stagingの確立と治療法選択・効果判定・予後に関する研究

乳癌の術前化学療法早期効果判定においてMRスペクトロスコピーが有望視されている。前年度の当小班研究においてもその有用性が確認されており、今後の臨床応用が期待されている。一方で、MRスペクトロスコピーの計測時期、計測法の最適化はなされていない。今回はMRスペクトロスコピーの計測タイミング、関心領域設定について多施設で検討した。

9) 新しいCT画像を用いたがん診断能向上に関する研究

新しいCT ; 320列ADCT (Area detector row CT) と、Dual Energy CT (DECT) を用いて新しい診断法の開発を行った。ADCTは160mm幅を1回転最速0.35秒で撮影でき、冠動脈、脳血管領域で解剖学的のみならず、機能的評価も可能な新しい診断として用いられている。ADCTでは体積で情報を取得でき、さらに広い撮影範囲を一回転で収集できることより、ヘリカルCTでは得られない精度の高いSubtraction画像を取得することが可能である。このSubtraction画像ではMRIのコントラスト分解能と同等の造影域の強調が獲得できる。また、金属の存在によりCTで最も問題となるものの一つであるハードニングアーチファクトの発生も精度の高いSubtractionによって軽減できることが理論的には予測されている。このことに着目して歯牙の治療によりハードニングアーチファクトが発生し、劣悪な画像が発生する下顎骨領域の悪性腫瘍の術式決定のための顎骨切除範囲の設定と再建組織のシミュレーションを目的とした下顎骨モデル作成のための診断学について研究した。

10) 呼気ガス分析を用いたがんおよび呼吸器病の診断法の開発に関する研究

呼気ガス分析を行い、その後気管支鏡や胸腔鏡などで得られた病理学的結果と比較検討することにより呼気ガス分析の肺がんにおける診断的有用性の検討ならびに確立をめざすことを目的とする。

11) 病理学的リファレンシャルデータベース構築に関する研究

蓄積されている病理標本のマクロ写真や組織切片のミクロ写真を電子化画像として系統的に集積、整理し、画像診断と合わせて画像・病理リファレンスデータベース (RDB) を構築整備して国立がん研究センターのウェブ上で公開し、研究、教育、診療に活用することで、がん診療の均てん化、標準化に貢献することを目的とする。

12) 医用画像データベースの構築と発信に関する研究

がんの“均てん化”事業の一つとして、国立がんセンター、その他の病院との連携を一層深め、

①「消化管医用画像データベース」の症例数の増加と内容の充実をはかった。今年度は昨年北京で開催された生活習慣病に関する国際会議での要望にそって、テーマの消化管腫瘍175画像を追加し、累計は805症例、12,107画像となった。このデータベースは、多言語（日本語、英語、中国語、韓国語、スペイン語）にてインターネット上で発信した。また、②「血液腫瘍画像データベース」の構築を進め、今年度は18症例、111画像を日本語と英語で発信し、これまで204症例、1,570画像となった。一方、精神腫瘍学の視点から患者や家族のQOLの向上を目指し、③「癒し憩い画像データベース」を充実させた。今年度は静止画17,555、動画514を登録発信し、累計は静止画177,951、動画6,915本となった。1日に平均、約2万件のアクセスがあった。またこれまでに蓄積した画像をテーマ別に約7分に編集したものを、患者や家族用として230本作成し、9月の日本サイコロジ学会総会にて展示し、好評を得た。

13) コンピュータ支援がん画像診断装置によるがん診断精度・効率向上に関する研究

我国において肺がん死は大きな社会問題となっている。治療成績向上のためには、早期発見・早期治療が早急に確立されることが求められる。肺がん死を減少させるために、肺がんの高度な画像診断支援システムを開発して実用化する。これは大規模データに裏付けられた定量的な根拠に基づく肺がんの高性能診断アルゴリズムを確立して新しい診断支援システムを開発し、臨床展開して実用化をすることを目指すものである。

14) 高いセキュリティを保ち効率の良い遠隔画像診断を行うための技術開発に関する研究

遠隔画像診断技術を用いた遠隔画像読影システムは、高いセキュリティで効率の良い適法な情報管理、運用の仕組みが求められている。本研究は、医療情報を法律の適用範囲外のデータにする秘密分散技術を遠隔画像読影システムに組み込むことを目的とする。医療情報を法律の適用範囲外のデータにする秘密分散技術を遠隔画像読影システムに組み込むことは、本システムの実用化において大変重要な課題である。また内閣府、経済産業省において秘密分散技術の

一つとして認められる電子割符技術を本システムに用いることは、セキュアなシステムの実用化に大きく近づくことになる。さらに、画像読影の精度や読影時間の短縮などの機能向上を図るため、本システムに画像読影を支援するCAD機能を組み込む構想があり、本システムの実用化が大いに期待できる。

B. 研究方法

1) 診断用機器および診断方法の開発に基づいたがん診断能向上とがん検診精度向上に関する研究

①高精度のがん検診を実施することによって、どの程度のがんが、どの程度の頻度で発見可能であるかの実証を行った。検診実施は国立がん研究センターがん予防・検診研究センターで行った。検診方法としてはPET、消化管上下部内視鏡（または胃X線、注腸）、マンモグラフィ、乳房超音波、腹部超音波、胸部2mm間隔でのヘリカルCT、喀痰細胞診、骨盤MRI、子宮頸部細胞診、腫瘍マーカー（CEA、CA-19-9、PSA、CA125）を組み合わせた検診を行った。検診に用いられた画像検査機器は高性能の機器が用いられ、検査は高度に訓練された医師および技師によって行われた。画像読影に関しても高度の能力を有する診断医によるダブルチェックで行われた。がん検診の対象者は男性・女性ともに40才以上を対象とした。

②X線CTを用いた大腸仮想内視鏡の開発を進め、特殊なバリウムを前もって投与するタギング法と前処置の開発を行った。術前検査として臨床応用を行い、進行がん、早期がんに対する検出率に関する研究を行い実際尾検診に応用した。

③新しい表示方法として死角のない表示方法の研究を進め、画像表示ソフトウェアの開発を行った。

④フラットパネルディテクターを用いたトモシンセシスの肺がん検診への応用についての研究を進めた。肺についてはファントム実験として臨床症例について撮影実験を行い胸部単純X線写真と診断能との比較を行った。

⑤120マイクロメートルの解像度を有する人体応用型拡大CT（高精細CT）の開発を進め実際の肺がんを含む整形領域、乳房、肺結節性病変に対して撮影を施行し従来型マルチスライスC

T像、病理標本との比較を行った。

2) 代謝画像によるがん機能診断および高磁場MRIによるがん診断に関する研究

①Hypoxia inducible factor (HIF)-1 α 活性を可視化するSPECTプローブの開発

がん細胞内でのHIF-1 α 活性の亢進は血管新生の促進などがん病変の悪性度増強につながるため、その*in vivo*可視化は、がん細胞内の物理的な低酸素状態の評価と同様に臨床的に重要な意味合いを持つ。このため、その*in vivo*可視化は有用性が高い。本研究では、低酸素領域で安定するHIF-1 α 中のoxygen dependent degradation (ODD) domainやstreptoavidinを組み込んだキメラ蛋白質(POS)に¹²⁵Iで標識したbiotinを結合させることにより、HIF-1 α 活性を可視化するSPECTプローブの合成を試みた。

②¹¹¹In標識DOTA-c(RGDfK) プローブを用いた肺癌イメージングに関する検討

雄性A/Jマウス(6週齢)にウレタン(250mg/kg体重)を腹腔内投与し、肺癌を誘発させた化学発癌モデルを対象とし、実験を行った。¹¹¹In-DOTA-c(RGDfK)を投与し、小動物用SPECT装置で撮像した。SPECT撮像後に肺結節性病変を摘出し、オートラジオグラフィや病理組織学的な検討を行い、¹¹¹In-DOTA-c(RGDfK) SPECT画像による肺癌の診断精度を検証した。

③3T人体用MRI装置とマルチアレイコイルを用いた多数動物同時撮像における信号感度補正法の開発

我々が開発した人体用MRI装置に16chマルチアレイコイルを結合させた小動物多数匹同時撮像システムに対して、Murakamiら(MRM, 1996)が提案した方法を改良した手法で、16chコイルで受信した信号のみから感度マップを作成し、信号不均一性の補正を試みた。

④3T人体用MRI装置とマルチアレイコイルを用いた多数動物同時撮像におけるアーティファクト抑制技術の開発

前項に示した人体用MRI装置に16chマルチアレイコイルを結合させた小動物多数匹同時撮像システムでは、複数の動物の呼吸運動を同期させることは困難であり、体動によるアーティファクトの補正に悩まされることが多い。これに対する新たな対処法として、periodically rotated overlapping parallel lines with

enhanced reconstruction (PROPELLER) を利用して呼吸同期を行うことなく、多数匹の動物のアーティファクトの少ない画像の収集を試みた。

⑤SPIO-MRIによる肝臓癌の放射線治療の最適化に関する研究

肝臓にN1S1 hepatoma細胞を移植したSD種ラット肝臓癌モデルに対して、超常磁性体酸化鉄(SPIO)を投与した後に、腫瘍病巣を含んだ肝臓の一部に放射線照射を行い、照射1週間後までMRI撮像を反復して行い、肝臓の照射部位と非照射部位の信号変化を追跡した。その後、肝臓を摘出し、鉄染色、CD68免疫染色を行い、肝臓内の鉄沈着量とKupffer細胞数を計測した。

⑥9.4T高磁場MRSによる腫瘍代謝の高精度測定技術の確立に関する検討

9.4T小動物用MRI装置を用いて、ddYマウス移植S180腫瘍に対して、*in vivo* MRSを行った。データの収集は、Single voxel point-resolved spectroscopy (PRESS, TR/TE = 2500/20ms, 256加算)で行った。*In vivo* MRS計測後、腫瘍を摘出し、直ちに液体窒素で凍結し、粉碎した。腫瘍組織を過塩素酸で抽出し、400MHz NMR装置で1D NMR計測を行った。得られた結果を*in vivo* MRSの結果と対比させ、*in vivo* MRSで観測された代謝物の帰属を明らかにした。

3) CTによって発見された肺結節の取り扱いに関する研究

2004年2月2日から2012年3月31日までの受診者12,116名の性別、喫煙歴、CT検査の回数および検査間隔、全体の経過観察期間、発見肺がん132例147結節の大きさ、性状、組織型、病期などを電子カルテや検診時のアンケートより抽出し匿名化の上検討した。なお、今回は、中央病院と東病院にて治療を受けた肺がん患者のみを検討した。他の施設で治療された肺がん患者は十分な情報がないので除外してある。

4) 18F-fluorothymidine (FLT)-PETの臨床的有用性に関する研究

研究方法は大きく2つのパートに分かれている。1つめのパート(Aパート)はすでにCTなどの画像検査にて粗大な胃癌腹膜播種病変が確認されている症例に対してFLT-PETを施行し、FLT-PETにおける胃癌腹膜播種病変の検出感度を測定する。

副次的に胃癌原発巣や転移巣の検出感度も測定する。また、同時にFLT投与による有害反応の発生割合も検討する。Aパートにより胃癌腹膜播種病変に対する十分な検出感度が確認された場合に、次のパート(Bパート)に移行する。Bパートでは審査腹腔鏡または手術所見にて腹膜転移巣が確認された症例に対してFLT-PETを施行し、FLT-PETの胃癌腹膜転移巣の検出感度を測定する。Aパート同様に副次的にFLT投与による有害反応の発生割合やFLT-PETによる胃癌原発巣およびリンパ節転移巣などの検出感度を測定する。なお、PET検査ではすべてPET/CTを用いることとする。目標症例数はAパート20症例、Bパート20症例である。Aパートでの検出感度が30%以下であれば、Bパートに移行せず、試験を中止する。

5) 新しい内視鏡機器を用いた消化器がん検診の有用性に関する研究

対象：当院に通院可能で、研究への参加に同意の得られた大腸切除後FAP患者。

方法：当院にて登録されている術後FAP患者全員に対し、主治医同意のもと、封書に入った文書でこの研究についての案内状を送付する。詳細について説明を希望するか否かアンケートを取り、希望のあった患者に対してのみ、研究事務局から本人へ連絡をする。封書を送る際は、病名は明記せず、個人情報保護に努める。検査を希望した患者に対しては、当院内視鏡外来の受診を指示し、小腸病変のスクリーニングのためのカプセル内視鏡についての説明をおこなう。同意を得られた患者に小腸カプセル内視鏡を施行する。

Primary Endpoint :

➤ 当院受診の大腸切除後 FAP 患者の小腸スクリーニングに対して小腸カプセル内視鏡を行い、安全性を評価する。

➤ 安全性の評価は滞留率を評価基準として用いる。具体的には、米国で行われた同様の検討において示された滞留率5%を一つの目安とし、5%以下の滞留率を目標とする。

Secondary Endpoint :

➤ 術後 FAP 患者の小腸病変について、観察、評価を行う。

6) デジタル系マンモグラフィによる新しい乳がん診断に関する研究

乳癌術前症例において乳房用トモシンセシスを実臨床導入し、検出率および診断精度の比較をM

MG単独と乳腺デジタルトモシンセシス併用時について比較検討した。

7) がん検診における各種検査法別によるがん発見能に関する研究

対象：2004. 2. 2-2011. 3. 31までの期間において総合コース初回受診者10659名（男性：6373名 平均年齢58.8歳、女性：4286名 平均年齢57.5歳）検診条件：40歳以上で直近1年にがんと診断されて、治療中や経過観察されている方は除外。検診方法：食道・胃は内視鏡検査、大腸は内視鏡・注腸・大腸CT検査、肺はCT・喀痰細胞診検査、乳房はマンモグラフィ・超音波検査、肝は超音波・ウィルスマーカー検査、胆・腎・脾は超音波検査、膵は超音波・CA19-9検査、前立腺はPSA検査、卵巣はMRI・CA125検査、子宮はMRI・頸部細胞診検査、全身はPET-CT・CEA・血液検査でがん検診を行った。

検討事項：初回がん検診で確定診断が一年以内のがん発見率。初回がん検診で確定診断が一年以降のものも含むがん発見率。初回がん検診と再度がん検診で発見されたがん発見率を検討した。初回検診発見がんと再度検診発見がんの定義：①判定3以上でがんの確定診断が一年を超えた場合は初回検診発見がんに分類。②再度検診で新たな病変が認められ、がんと確定診断された場合は再度検診発見がんに分類。③再度検診で判定が2から3以上になって、精査の結果、がんと確定診断された場合は再度検診発見がんに分類した。

8) 画像診断に基づく消化器がん、肺がん、前立腺がんのclinical stagingの確立と治療法選択・効果判定・予後に関する研究

対象は乳がんを疑われ適切なMRスペクトロスコピーが施行された3552例、およびファントムによるシミュレーションデータである。ファントムにてMRスペクトロスコピーを施行する時に半値幅（FWHM）を変化させながらT2*値を計測し回帰式を算出した。臨床例全例において同様の計測をし、回帰式を求め比較した。

また、臨床17例において同一患者同一日に非イオン性ガドリニウム造影剤の前後にMRスペクトロスコピーを施行し、比較した。

9) 新しいCT画像を用いたがん診断能向上に関する研究

撮影は、Aquilion ONE（東芝メディカルシステム株式会社）を使用し、金属片を封入した水ファントムを対象として160mmの範囲をVolume Scan Subtractionを作成し、同様の範囲をHelical Scan Subtractionも作成して両画像のハードニングアーチファクトの低減について視覚的に比較した。臨床症例は病理的に証明された口腔がんを対象とし、原発巣を含めた160mmを撮影範囲とし、管電圧：120keV、管電流：230mA、回転時間：1sec、スキャン回数：2回（造影開始後7sec、70sec）、イオベリン300 100ml 2.5ml/secで造影した。AIDR 3Dの画像再構成を用い、Work Station：Subtraction softwareでVolume Scan Subtractionの画像処理を行い、同症例のMRI、T1WI、T2WIと造影後脂肪抑制T1WI画像と骨浸潤と骨髄浸潤について視覚的な比較検討した。また、骨に囲繞される神経についても同様にVolume Scan SubtractionとMRI画像で神経周囲進展について比較検討した。

10) 呼気ガス分析を用いたがんおよび呼吸器病の診断法の開発に関する研究

呼気ガス分析装置（BioScout: B&S Analytik, Dortmund, Germany）に接続したマウスピースを介して自然に呼吸することで得られる呼気ガス10mlを分析する。

11) 病理学的リファレンシャルデータベース構築に関する研究

肺・縦隔、脳腫瘍、乳腺、婦人科、皮膚等の腫瘍につき、典型例、診断困難例、ピットフォール例を含むコンテンツ作りを進めた。日本語版とともに、既に日本語版を公開したコンテンツについて英語版の作成も進めた。レファレンスデータベース編集委員会では外部からの投稿を受け付けて公開していくシステムの構築や二次利用等の規定づくりを進めた。

12) 医用画像データベースの構築と発信に関する研究

国立がんセンター、各大学病院、各地方がんセンター、その他の病院との共同や連携のもと、消化管腫瘍、血液腫瘍の各種がんの典型例、がんと間違われやすい例、貴重な例などの画像を登録し、データベース化した。また症例と画

像を把握しやすいように、常に検索方法の充実と表示法の改良などバージョンアップをおこなった。

13) コンピュータ支援がん画像診断装置によるがん診断精度・効率向上に関する研究

本研究は、肺がんの診断・治療を高度に支援するコンピュータ支援画像診断システムを開発する。この内容は (A) 肺がんCT検診支援システムの実用化、(B) 肺がん鑑別診断支援システムの研究開発である。このために (1) 肺がんの大規模3次元CT画像データベースの構築、(2) マルチスライスCT画像による肺がんの病態・その経時変化と診断・治療・病理情報の解析・体系化、(3) 根拠に基づく定量的かつ論理的な肺がんの高精度コンピュータ支援診断法の開発、(4) 肺がんCADe/CADxシステムの開発、(5) 臨床評価・Prospective Study、(6) 実用化を実施する。これらによって肺がんの高度な診断支援技術を臨床現場に提供・普及させて肺がん死の減少とともに治療後のQOLを維持させる。

14) 高いセキュリティを保ち効率の良い遠隔画像診断を行うための技術開発に関する研究

秘密分散技術とトークナイゼーションを組み込んだ新しい情報の移送&保存方式を実現するシミュレーションモデルを使って高いセキュリティで効率の良い遠隔画像診断法を検証する。実装する秘密分散技術はグローバルフレンドシップ(株)の電子割符ソフトウェア、トークナイゼーションは日本セーフネット(株)のトークンサーバを使用する。また凸版印刷(株)の電子認証カードとトークン(引換券)を用いて、「不正アクセス」と「なりすまし」を同時に防止可能な認証システムを検証する。

- ① 医療情報の秘密分散保存において発生する秘密分散履歴情報(分割した情報の保存先等)をトークン(引換券)化して無意味なデータに置き換え、完全な“不正アクセス”対策を行う。
- ② 前記モデルをシミュレーションで検証する

(倫理面への配慮)

人体を対象とした研究では各施設の倫理審査

委員会の承認を得る。研究に使用する個人情報については情報が外部に漏れないように情報管理責任者を定めるとともに、人名、病名と個人とが関連づけられないようデータ情報、画像情報のみを分離して使用した。公開する画像に関しては個人が特定できないよう氏名、IDを消去して用いた。使用する標本に関しては診療目的で得られた標本のみを用い、包括的な研究同意書を得ることとした。研究に使用されるME機器のうち、人体に应用するものは薬事法で認められたものを主体として使用し、書面でのインフォームドコンセントを行う。薬事法で認められた機器以外を使用する場合には被検者より薬事法で認められていない機器であることの説明を行った上でインフォームドコンセントを書面で行い書面での同意を得る。個人情報を用いる研究では各施設の倫理審査委員会での審査、承認を得るものとした。

C. 研究結果

1) 診断用機器および診断方法の開発に基づいたがん診断能向上とがん検診精度向上に関する研究

- ① 40才以上の男女を対象とし、消化管内視鏡、胃X線、注腸、マンモグラフィ、乳腺超音波、腹部超音波、胸部ヘリカルCT、喀痰細胞診、骨盤MRI、子宮頸部細胞診、腫瘍マーカーを組み合わせた高精度がん検診およびこれにPETを加えた検診を実施し、1年間の経過観察が行われた初回受診者に対するデータ解析の結果、10,650人の検診で572人(5.4%)の高頻度でがんが発見された。この発見率は予想をはるかに超える発見であった。経年ごとに検診を受診している群ではがんの発見率は著明に低く、発見されたがんの多くは早期がんであり進行がんの割合は極端に低下する傾向にあった。
- ② 大腸仮想内視鏡による前処置として特殊なバリウムを前もって飲ませ検査時バリウム部を画像情報から除くタギング法の開発を行うことにより大腸内に残存物が存在しても良好な画像が得られるようになり、仮想内視鏡の前処置方法を確立させた。検査前処置の一環としての検査前食事についてもパックとしての製品が行われた。
- ③ 大腸仮想内視鏡の画像表示方法として死角の

ない新しい3D表示方法ソフトの開発を行い、腸管を切り開いたタイプで光源の方向を経時的に悪化させ陥凹型大腸がんに対応可能なソフトウェアの開発を行った。

- ④フラットパネルディテクターを用いたトモシンセシスの肺がん検診への応用への可能性についての研究ではX線CTの1/8の線量で6mm大のGGOを呈する結節の検出が可能であった。臨床症例に対する撮影実験では胸部単純X線撮影よりもはるかに優れた診断能が得られた。
- ⑤120マイクロメートルの解像度を有する人体应用型拡大CT（高精細CT）の開発では0.6mmの小焦点にもかかわらず人体の撮影が可能なる出力を有するX線発生装置の開発に成功し肺野結節性病変、乳房病変および骨腫瘍性病変に対する撮影を行い、さらに3次元画像の構築を行った。通常のCTでは得られない微細構造の描出が可能であり優れた診断能を有することが明らかとなった。

2) 代謝画像によるがん機能診断および高磁場MRIによるがん診断に関する研究

①Hypoxia inducible factor (HIF)-1 α 活性を可視化するSPECTプローブの開発

合成した¹²⁵I標識POSは、低酸素細胞内で安定し、常酸素細胞内では崩壊した。¹²⁵I標識POSをFM3A担癌C3H/Heマウスに投与し、小動物用SPECT/CT装置で撮像したところ、腫瘍病巣内の不均等分布の可視化に成功した。摘出標本のオートラジオグラフィとHIF免疫染色における濃染部位との間には良好な相関関係が認められた。また、MRIとの融合画像により、詳細な形態学的情報との対比が容易となった。

②¹¹¹In標識DOTA-c(RGDfK) プローブを用いた肺癌イメージングに関する検討

肺癌化学発癌モデルにおいても、肺結節性病変が、過形成から腺腫、腺癌と悪性度が増すにつれて、¹¹¹In標識DOTA-c(RGDfK) プローブの集積強度が増強した。 $\alpha v \beta 3$ インテグリンの発現に応じて、¹¹¹In標識DOTA-c(RGDfK) プローブが良好な集積を示すことが確認できた。正常肺野への本プローブの停滞は明らかではなく、良好な病変・バックグラウンド比が得られた。

③3T人体用MRI装置とマルチアレイコイルを用いた多数動物同時撮像における信号感度補正法の開発

考案した信号不均一性法により、ファントム信号のCV値は34.8 \pm 2.5%から5.0 \pm 0.7%に改善した。また、実際のラット肝臓の撮像においても、信号の均一性の改善が認められた。また、感度マップの作成に要する時間は、従来法の5分36秒から1分12秒に短縮した。

④3T人体用MRI装置とマルチアレイコイルを用いた多数動物同時撮像におけるアーティファクト抑制技術の開発

PROPELLER法を用いることにより、従来法である高速スピニング法よりも、呼吸運動や血流関連のアーティファクトの少ない画像を得ることができた。また、撮像に要した時間は、ラット4匹に対して、50分以内であった。腫瘍体積の計測に関しては、PROPELLER T2強調画像から算出した値と腫瘍検体を直接測定して得た値とは良好な相関を示した。PROPELLERで得られた画像の形態学的な歪みが顕著ではないことが確認できた。

⑤SPIO-MRIによる肝臓癌の放射線治療の最適化に関する研究

肝臓の非照射域に比較して、肝臓癌病巣を含んだ照射域では、MRI信号の回復が遅延した。これにより、肝臓癌放射線治療時の照射域を可視化することに成功した。肝細胞癌の病巣が高信号を示すことから、放射線照射域と肝細胞癌の病巣の位置関係も明確となった。また、摘出した肝臓の組織学的な検討から、照射域ではSPIOの排泄遅延を反映して鉄沈着量が多いことが示された。しかし、Kupffer細胞数の増減とは明らかな相関関係は確認できなかった。

⑥9.4T高磁場MRSによる腫瘍代謝の高精度測定技術の確立に関する検討

In vivo MRSでは、1.3, 1.5, 3.0, 3.2, 3.4, 3.6 ppmのそれぞれに線幅の狭いピークが観測された。NMR測定の結果から、各代謝産物がlactate, alanine, creatine+creatinine, total choline + taurineのSCH₂基, TaurineのNCH₂基, glycineと同定された。*Ex vivo* NMR測定のための過塩素酸抽出過程での損失率は平均12.8%であった。

3) CTによって発見された肺結節の取り扱いに関する研究

発見肺がんの状況は、非喫煙者の場合、男性2148名中の発見肺がんは16名で0.74%、女性3878名中の発見肺がんは50名で1.29%であった。喫煙指数600未満の場合、男性2989名中の発見

肺がんは22名で0.74%、女性796名中の発見肺がんは10名で1.26%であった。喫煙指数600以上の場合、男性2156名中の発見肺がんは32名で1.48%、女性149名中の発見肺がんは2名で1.34%であった。肺がん結節の大きさの平均値は、非喫煙者で1.5cm、喫煙指数600未満で1.4cm、喫煙指数600以上で1.5cmであった。経過観察期間の平均は、非喫煙者で3.4年、喫煙指数600未満で3.3年、喫煙指数600以上で3.5年であった。経過観察期間の平均値の有意差検定では、非喫煙者対喫煙指数600以上では有意差はなかった。CT検査の回数の平均は、非喫煙者で2.9回、喫煙指数600未満で2.9回、喫煙指数600以上で3.3回であった。CT検査の回数の平均値の有意差検定では、非喫煙者対喫煙指数600以上では有意差 ($P < .0001$) があった。CT検査の間隔の平均は、非喫煙者で1.39年、喫煙指数600未満で1.4年、喫煙指数600以上で1.32年であった。CT検査の間隔の平均値の有意差検定では、非喫煙者対喫煙指数600以上では有意差 ($P < .05$) があった。初回検診時点では肺がん結節は存在せず経過中に新規で出現した肺がん症例は、非喫煙者では存在しなかったが、喫煙指数600未満で3名、喫煙指数600以上で9名であった。喫煙指数600以上の新規肺がん例は、8年間の経過観察中でほとんど毎年新規出現していた。非喫煙者の発見肺がんの性状は、すりガラス様結節 (ground-glass nodule: GGN) 19例 (25%)、充実成分を含むすりガラス様結節40例 (53%)、充実型結節14 (19%)、その他2例 (3%) であった。喫煙指数600未満の発見肺がんの性状は、GGN4例 (12%)、充実成分を含むすりガラス様結節16例 (47%)、充実型結節12 (35%)、その他2例 (6%) であった。喫煙指数600以上の発見肺がんの性状は、GGN12例 (32%)、充実成分を含むすりガラス様結節8例 (21%)、充実型結節14 (37%)、その他4例 (10%) であった。非喫煙者の発見肺がんの組織型は腺がん73例 (97%)、カルチノイド2例 (3%) であった。喫煙指数600未満の発見肺がんの組織型は腺がん31例 (91%)、小細胞がん1例 (3%)、他2例 (6%) であった。喫煙指数600以上の発見肺がんの組織型は腺がん28例 (74%)、扁平上皮がん8例 (21%)、小細胞がん2例 (5%) であった。

非喫煙者の発見肺がんの病期はIA69例 (92%

)、IB4例 (5%) であった。IIIB2例 (3%) であった。喫煙指数600未満の発見肺がんの病期はIA28例 (82%)、IB3例 (9%)、IIA1例 (3%)、IIB1例 (3%)、IIIA1例 (3%) であった。喫煙指数600以上の発見肺がんの病期はIA30例 (79%)、IB4例 (10%) であった。IIA1例 (3%)、IIIA2例 (5%)、IIIB1例 (3%) であった。

4) 18F-fluorothymidine (FLT)-PETの臨床的有用性に関する研究

核酸代謝物であるFLTに関して現在に至るまでにAパートの研究を実施中であり、胃癌腹膜播種の症例9名に対してFDG-PETを実施した。現時点ではFLT-PETの腹膜播種に対する検出感度は約60%程度である。今後他の消化管がんによる腹膜播種についての応用を行う。

5) 新しい内視鏡機器を用いた消化器がん検診の有用性に関する研究

現在25例既に施行した。そのほか7例がエントリー中である。滞留などの有害事象は全く起こっていない。小腸通過時間 (中央値) は209分 (79-882分) であった。8例 (32%) に小腸にポリープを認めた。

6) デジタル系マンモグラフィによる新しい乳がん診断に関する研究

303症例の検討において、従来のMMGと併用した場合、MMG単独と比較し、12.5%の検出率向上、28.8%の診断精度向上を示した。

7) がん検診における各種検査法別によるがん発見能に関する研究

初回検診で一年以内に確定診断されたがん発見率は5.37%であった。一年以降に確定診断されたがん症例数を加算した場合は6.29%であった。再度検診で確定したがんを加算した場合のがん発見率は8.0%であった。一年以降に確定したがん症例数を加算した場合のがん腫別の検討では、大腸がん1.63%、前立腺がん1.60%、乳がん1.07%、胃がん1.04%、肺がん1.09%、甲状腺がん0.43%等であった。経過観察により0.92%のがん発見率の上乗せ効果があり、がん検診の実態把握には検診受診後一年以降のデータも極めて重要であった。肺がんは初回要精査群の長期経過観察が重要であり、

胃がん、大腸がん、乳がん、食道がん、膵がんは再度検診が有効であった。前立腺がんの発見には初回要精査群の長期経過観察と再度検診が重要であった。

8) 画像診断に基づく消化器がん、肺がん、前立腺がんのclinical stagingの確立と治療法選択・効果判定・予後に関する研究

前臨床例を対象とした回帰式で相関は $R^2=0.53$ と低かったが、MRスペクトロスコピー計測時の関心領域が腫瘍に完全に内包される症例に限ると、4チャンネルコイルでは $R^2=0.931$ 、16チャンネルコイルでは $R^2=0.903$ と有意に上昇した。また、非イオン性ガドリニウム造影剤の影響の検討では、造影後の水のArea under the curve (AUC)は有意に低下した。コリンのAUCは低下傾向にあるが、有意差は認められなかったが、水による補正した場合、有意な低下が認められた。

9) 新しいCT画像を用いたがん診断能向上に関する研究

金属片を封入した水ファントムの評価ではHelical Scan Subtractionでは金属片の大きさによりハードニングアーチファクトの出現に差が生じたが、Volume Scan Subtractionでは金属片の大きさにかかわらず、ほぼハードニングアーチファクトを消去することが可能であると認識された。口腔がんの下顎骨浸潤ではVolume Scan Subtraction像はMRI画像の下顎骨骨髓浸潤と同等の病変進展範囲を同定できた。骨に圍繞された神経周囲進展はSubtraction前のCT画像では範囲確定はおろか病変同定も困難であったが、Volume Scan SubtractionではMRI画像と同等の神経周囲進展が指摘可能であった。

10) 呼気ガス分析を用いたがんおよび呼吸器病の診断法の開発に関する研究

本研究は平成24年11月19日に国立がん研究センター倫理審査委員会の承認を受けたため、12月より順次研究を開始している。現在国立がん研究センター中央病院で臨床的に肺がんが疑われ、気管支鏡検査もしくは胸腔鏡を施行する症例において症例集積を行っている。現時点で約80例の登録をおこなった。順次解析中である。

11) 病理学的リファレンシャルデータベース構

築に関する研究

昨年度末から合わせて肺癌10例、婦人科2例、乳腺3例、脳腫瘍4例の画像・病理データを日本語で公開するとともに、既に日本語版が公開されている前縦隔腫瘍15例の英語版の公開を行った。現在乳腺7例、婦人科1例、皮膚腫瘍5例の今年度完成に向けて準備中である。他施設からの投稿の受け入れ態勢、病理診断コンサルテーションシステムの活用、バーチャルスライドによるデジタル病理研究の成果取入れ、「病理診断の手引き」改訂などにより内容をより充実させようと試みている。また二次利用規定等を定めた。

12) 医用画像データベースの構築と発信に関する研究

①消化管医用画像データベース

国立がんセンター並びその他の病院との連携と協力により、種々の消化管腫瘍の典型例、非典型例、稀な例、及び腫瘍と間違われやすい疾患や病変を集めた。今年度は昨年北京で開催された生活習慣病に関する国際会議での要望にそって、テーマの消化管腫瘍175画像を追加し、累計は805症例、12,107画像(X線-3421、内視鏡-2973、超音波-184、CT-317、MRI-78、切除標本-1976、病理組織像-2271、その他画像-385)となった。これまでの発信は805症例、11,605画像となった。これらは、日本語、英語、中国語、韓国語、スペイン語で発信した。

②血液腫瘍画像データベース

血液腫瘍の典型例、非典型例、稀な例を含め、今年度は18症例、111画像を登録発信し、これまで総計204症例、1,570画像となり、日本語と英語で発信した。

③癒し憩い画像データベース

今年度は、静止画17,555動画514本を登録し、累計の静止画177,951、動画6,915を発信公開した。1日に平均約2万~2.5万画像へのアクセスがあった。また、これまで医療従事者、がん患者、教育現場、マスメディアから賛同頂き、これらの画像は、市民公開講座やがん患者勉強会等で使用された。一方、これまでに蓄積した画像をテーマ別に約7分に編集したものを、230本作成し、フォトフレーム上での公開を行う態勢を整えた。日本サイコロジ学会と3か所の病院で実践し、好評

を得た。

13) コンピュータ支援がん画像診断装置によるがん診断精度・効率向上に関する研究

今年度の研究概要は以下の通りである。

今年度は(1) - (5)について主に取り組み研究成果は以下の通りである。

(1) 肺がんの大規模3次元CT画像データベースの構築

医療施設ネットワークを介して医用画像データサーバから画像データを転送して研究開発用データベースを構築する技術は、これまでに開発している。これは、個人情報保護のための匿名化を行うもので、8つの医療施設で運用している。現在、胸部低線量CT画像、拡大CT画像、経過画像及び診断結果と併せてデータ検索可能である。

(2) マルチスライスCT画像による肺がんの病態・その経時変化と診断・治療・病事情報の解析・体系化

(2-1) 画像診断装置の特性評価と汎用性

CT検診においては受診者の被曝線量と画質の関係の把握は重要な課題である。マルチスライスCTの種々な撮影条件(管電流、スライス厚、ヘリカルピッチ)におけるファントム表面の線量分布を高精度に測定し、マルチスライスCTの撮影条件とファントム表面の線量分布の関係の調査を進めた。

(2-2) 高分解能3次元CT画像を用いた骨、気管・葉気管支・区域気管支、肺動静脈、肺葉・肺区域、心臓、縦隔、横隔膜などの胸部臓器抽出法の開発

高分解能3次元CT画像から肺がんを検出するための高精度臓器セグメンテーションをする手法の研究開発を進めている。これは骨解析、気管・葉気管支・区域気管支解析、肺動脈・肺静脈解析、肺葉・肺区域解析、縦隔解析、胸壁・肺尖・横隔膜解析からなる。今年度は、高分解能3次元CT画像から胸腹部の異常部位を検出するための高精度葉間列の解析法として、健常者の肺構造と比べて異常部位によって変形した葉間膜構造の解析法を開発した。正常例40症例、異常例40症例に適用した抽出精度は、それぞれ96%、94%の性能を示し、肺構造の微妙な変化の解析法として期待できる結果を得た。これらの解析機能は臨床システムの機能として実装を行っている。

(2-3) 経時3次元CT画像を用いた肺がんの経時変化の解析法の開発

CT画像診断において同一受診者の経年変化の追跡は、病変の早期検出、良悪性の鑑別、病変の進行度の診断において重要な位置を占める。CT画像の比較読影支援機能経過観察機能としてスライス対応付けにおいてスライス内の肺血管の配置に注目した位置あわせの高速化法を開発した。本機能を臨床システムに実装して臨床評価を進めている。診断支援機能として許容できる処理速度(平均2.3秒)であることを確認した。

(3) 根拠に基づく定量的かつ論理的な肺がんの高精度コンピュータ支援予後予測の開発

(3-1) 経時3次元CT画像データベースの解析から得た定量的な臓器正常構造・肺がんの病態を体系的に記述する機能

肺の区域解剖に基づいた病変の発生位置、内部構造、辺縁性状、周囲既存構造の形態特徴、経時変化特徴によって病変を体系的に分類し、臨床・病理診断結果や再発・死因の予後データとの関連について統計的に調査する手法の開発を進めた。肺がん症例を対象に肺結節の濃度情報に注目し、肺結節内のCT値ヒストグラムを用いて5つのタイプ(α 、 β 、 γ 、 δ 、 ϵ)に定量的に分類する肺結節モデルを開発した。今年度は、経時高分解能3次元CT画像による疾患の経時変化の解析に基づいた肺がんのコンピュータ支援予後予測法を開発した。これは5つのタイプと離散的に表現したモデルを連続的な数値(リスクスコア)で肺結節を表現するものである。肺がんの高分解能3次元CT画像に適用してその有用性を検証した。

(3-2) 経時3次元CT画像を用いた肺がん・COPD・骨粗鬆の兆候を示す異常部位を検出する機能の開発

大規模の低線量CT画像データベースと臨床・病事情報による解析・体系化に基づいて、肺正常形態とがん形態の構造的要因を見出し、これらを定量的かつ論理的に表現して早期肺がん候補を検出する方法を開発した。さらに肺気腫疑いの強いCT値の低い領域を呈する領域(Low Attenuation Volume :LAV)や骨粗鬆の兆候を示す異常部位を経時低線量CT画像から検出する手法を開発した。

(4) 臨床システムの構築

国立がん研究センターの協力を得て並行して

開発を進め、CADeプロトタイプシステムとして実装している。これらの機能は現在、国立がん研究センターで臨床評価を実施して専門医の評価によって改良を重ね、現在安定したシステムとして稼働している。

(5) 臨床評価・Prospective Study

肺がんCADeプロトタイプシステムを開発し、限局性陰影・非限局性陰影・胸水などの多様な早期肺がんの検出を可能にしている。このシステムを国立がん研究センター・東京予防医学協会において2000症例の前向き研究(Prospective study)を実施して改良している。

14) 高いセキュリティを保ち効率の良い遠隔画像診断を行うための技術開発に関する研究

今年度の研究結果詳細を以下に記す。

- (1) 厚生労働省の情報の安全管理に関するガイドラインを順守した。
- ① 重要な画像情報やファイル情報を情秘密分散技術とトークナイゼーションを用いてセキュアな“新しいCT画像配信ネットワークシステム”のシミュレーションモデルで効率のよい情報移送方式
- ② 重要な画像情報やファイル情報を情秘密分散技術とトークナイゼーションを用いてセキュアな遠隔画像診断におけるCT画像保存方式(国立病院機構向け)のシミュレーションモデルを開発して効率のよい情報保存方式
以上①②を検証した
- (2) 臨床実験の実施を目指して、JIPDEC - eRAP、三菱電機インフォメーションシステムズ(株)と経済産業省又は厚生労働省の国プロ提案を構想している
- (3) 一般財団法人・日本情報処理開発協会の電子記録応用基盤フォーラム(JIPDEC - eRAP)で進める秘密分散技術を用いた規格の標準化で医療分野参入が決定した

D. 考察

1) 診断用機器および診断方法の開発に基づいたがん診断能向上とがん検診精度向上に関する研究

- ① 高精度の検診によって女性・男性40才以上では5.4%の頻度で何らかのがんが発見された。この発見率は従来行われていたがん検診と

比較すると非常に高いがん発見率であり、繰り返し検診により発見率が低下することが明らかとなり精度の高いがん検診の重要性が確認された。今後これらの画像および背景の解析を行い、がん発生の高リスク群の確立およびがん検診における画像診断の検査方法、画像精度管理、読影技術の確立を行う。この結果に基づいて、都道府県等において施行される管理されたがん検診および個人が任意で受診するがん検診において検診間隔費用効果を加味した検診モデルの構築を行う。

- ② 大腸仮想内視鏡の臨床応用としての新しい画像表示の開発を行い良好な成績が得られた。検査前処置についても新しい方法を開発し、大腸がんスクリーニングの検査としての応用を実際の検診の場で開始した。
- ③ フラットパネルディテクターを用いたトモシンセシスの肺がん検診への応用に関する研究では臨床症例の撮影実験により通常の胸部単純X線撮影よりもはるかに優れた診断能を有していることが判明した。さらにトモシンセシスによってCTの1/8のX線量で6mm大のスリガラス陰影(GGO)の発見が可能ながん検診への導入が可能と考えられる。
- ④ 肺がんに対するCTを用いた検診では小病変が数多く発見されるが小病変の質的診断が大きな問題となっている。これらの症例に拡大CTを精査として用いることによって質的診断が飛躍的に向上しこのことは手術の必要のない症例に対して手術が行われること、不必要な経過観察を減じること、経過観察を行っているうちにがんが広がることを防ぐことに有用と考える。骨腫瘍性病変については生検を減じさせる効果があるものと考えられた。

2) 代謝画像によるがん機能診断および高磁場MRIによるがん診断に関する研究

① hypoxia inducible factor (HIF)-1 α 活性を可視化するSPECTプローブの開発

本研究で、がん細胞内のHIF-1 α 活性を可視化する技術の開発の端緒を掴むことができたが、今回用いた¹²⁵I標識POSはマウス由来の蛋白質を含んでおり、そのまま臨床応用することは難しい。人

に対する抗原性を抑制し、臨床応用が可能となるようなプローブの改良を進めていく必要がある。

②¹¹¹In標識DOTA-c (RGDfK) プローブを用いた肺癌イメージングに関する検討

¹¹¹In標識DOTA-c (RGDfK) プローブは、膵癌に加えて肺癌においても、 $\alpha v \beta 3$ インテグリンの発現に応じた良好な集積を認めた。健常肺野との間に良好な病変・バックグラウンド比が得られることが確認できた。ハムスターに比較して人では膵臓の容積が大きく、正常膵組織への非特異的集積がハムスターよりも亢進してしまう可能性があるため、臨床応用は肺癌から検討を進める方がよいと考えられた。

③3T人体用MRI装置とマルチアレイコイルを用いた多数動物同時撮像における信号感度補正法の開発

人体用MRI装置とマルチアレイコイルの組み合わせによる多数動物同時撮像技術は、前臨床研究の効率の改善に役立つと期待されているが、実際には、感度の不均一性の補正が必要であり、これまではそれに長時間を要していた。しかし、本法により、マルチアレイコイルで受信した画像のみを用いて短時間で感度マップを得ることができるようになったため、感度補正を効率よく行い、MRI小動物イメージング研究の効率化を図ることが可能となった。

④3T人体用MRI装置とマルチアレイコイルを用いた多数動物同時撮像におけるアーティファクト抑制技術の開発

PROPELLER法により、アーティファクトの少ない良質のMRI画像が得られることが確認できたことにより、人体用MRI装置に16chマルチアレイコイルを結合させた小動物多数匹同時撮像システムを活用した効率のよい動物イメージング研究が可能となるものと考えている。

⑤SPIO-MRIによる肝臓癌の放射線治療の最適化に関する研究

IMRTや陽子線治療により、肝臓癌の病巣だけに線量を集中させて放射線照射を行うことが可能になってきたが、実際の照射線量の評価は必ずしも高精度で検証されているとは言えなかった。我々が確立したSPIOの消化能から照射線量を評価する方法により、実際に腫瘍組織にどの程度の線量が当たっているかを直接的に評価する方法の確立にメドがたった。本法は既に市販されている造影剤を利用することで実施できるため、臨床応用も容

易と考えられる。

⑥9.4T高磁場MRSによる腫瘍代謝の高精度測定技術の確立に関する検討

実験動物移植腫瘍程度の大きさ（おおよそ1cm³以下）であったとしても、高磁場MRI装置を使って最適化された収集条件で計測を行えば、*in vivo* MRSにより、相当数の腫瘍内代謝産物の同定が可能であることが示された。MRSにより、腫瘍の代謝の*in vivo*可視化ができるようなれば、分子標的薬治療などの新規抗癌剤治療の治療効果判定や治療効果予測に役立つ臨床的に有用性の高い新規診断技術になるものと期待される。

3) CTによって発見された肺結節の取り扱いに関する研究

非喫煙者では、経過中新規の肺がん例の出現はなかったが、喫煙指数600以上では、毎年新規の肺がん例の出現を認めた。全体の経過観察の期間の平均値は、非喫煙者は3.4年、喫煙指数600以上は3.5年で有意差は認めなかったことより、肺がんCT検診の検診間隔は、喫煙者は原則として年1回、非喫煙者は最短でも3年に1回が概ね妥当と考えた。

4) 18F-fluorothymidine (FLT)-PETの臨床的有用性に関する研究

途中経過ではあるが、Aパートにおける目標検出感度の30%は超える見込みであり、Bパートの試験を実施できる可能性が高いと考える。

5) 新しい内視鏡機器を用いた消化器がん検診の有用性に関する研究

大腸術後のFAP患者の小腸スクリーニングは必要と考えるが、我が国における大腸術後のFAP患者に対する使用経験はほとんど報告がなく、安全性に関して、検討の余地があると考えた。現在まだ継続中の研究であるが、大腸術後のFAP患者に対して安全に小腸カプセル内視鏡が施行可能であることが立証できつつある。今後、FAP患者に対して小腸カプセル内視鏡検査がスクリーニングモダリティとして活用されることが期待され、なおかつ、いままで不明であったFAP患者の小腸病変の実態を明らかにすることができる。

6) デジタル系マンモグラフィによる新しい乳がん診断に関する研究

乳癌診断において従来のMMGと併用す

ることにより精度向上が図られることが示唆された。

7) がん検診における各種検査法別によるがん発見能に関する研究

がん検診におけるがん発見率の評価はその精度管理において極めて重要である。一般的には検診後一年以内に確定されたがんを算出するが、今回の検討によりがんが確定されるまでの期間はがん腫によって異なり、肺がんや前立腺がんでは一年以降に確定されるものがそれぞれ約48.3%, 約32.4%を占め、確定されるまでの期間は肺がんでは平均1143日、前立腺がんでは平均1245日であることが明らかとなった。肺がんや前立腺がんの確定診断が遅い理由として前者はCT検診で肺結節の診断が確立されていない現状において、発見された肺結節を経過観察せざるを得ないからと推察された。後者はSAの扱いが泌尿器科医によって異なるため、生検するまでに期間に差が生じたものと推察された。

8) 画像診断に基づく消化器がん、肺がん、前立腺がんのclinical stagingの確立と治療法選択・効果判定・予後に関する研究

本研究の結果からMRスペクトロスコピーを施行する場合、腫瘍が関心領域を完全に含まなければ正確な計測は困難であると推察される。したがって術前化学療法早期効果判定にMRスペクトロスコピーを応用する場合、治療による縮小などの形態変化が起きる以前に計測することが必要であろう。また、MRスペクトロスコピーにおいて非イオン性ガドリニウム造影剤の影響により物質の計測値が低下する傾向にあり特に水において有意であった。したがって定量性を追求するならば造影前の計測が望ましいと言える。一方で非造影検査では腫瘍の局在が不明瞭であることが多く、関心領域の設定が困難となる。現時点では関心領域の設定を優先させ造影後に統一した計測結果を同一患者で変化量として解析する手法が推奨される。

9) 新しいCT画像を用いたがん診断能向上に関する研究

CTの時間分解能に関して極限に近い進歩が遂げられている。しかし、CT画像独自のアーチファクトであるハードニングアーチファクトの発

生については、ほぼCT装置開発当時と変わらない問題として取り残されていた。特に歯牙の治療により、この影響の大きい下顎骨の画像診断はMRIの比重が高くなっている。MRI画像では骨髄の描出には優れているが、骨皮質に関しては無信号となり、手術を前提とした画像診断としては情報の不完全さは否めない。下顎骨浸潤を伴う口腔がんは術式決定が術後機能に大きく関与するため、高精度の術前画像診断が要求される。具体的には骨髄浸潤が1/3以下で下顎骨の強度が保持されれば、Marginal mandibulectomyが選択され、骨髄浸潤が1/3以上あり、下顎骨の強度が保持されないと予測される症例ではSegmental mandibulectomyが選択される。これらの浸潤範囲を決定するためには骨髄への進展範囲と骨皮質の情報は不可欠で骨皮質が無信号で描出されるMRI画像では不十分であると考えられる。さらに再建組織のシミュレーションを目的とした下顎骨モデルの作成に関してはCTの骨情報は必須の情報であることから今回研究しているハードニングアーチファクトの除去に関する研究は治療方針の選択において臨床的な貢献度は大きいと考える。脳神経は頭蓋内から足側に頭蓋骨を貫通する解剖学的特性からCT画像では骨の影響のため神経周囲進展の診断は進行症例を除いて困難で、MRIでの診断が主流となっている。今回用いたVolume Scan Subtractionでは脳孔の解剖学的な位置関係を明瞭にして神経周囲進展の診断が可能であることが判明し、陽子線を含めた放射線治療の解剖学的指針となる画像提供を行うことは臨床的な意義は大きいと考える。

10) 呼気ガス分析を用いたがんおよび呼吸器病の診断法の開発に関する研究

大呼気ガス分析では被検者者普通に呼吸をするだけで呼気中の揮発性物質が得られており、非侵襲的検査である。現在解析中であるため解析結果後になるが、当院での多数の呼吸器病患者の臨の解析を行うことで、呼気ガス分析は呼吸器病における新たな診断法になりうると思われる。

11) 病理学的リファレンシャルデータベース構築に関する研究

1963年以来蓄積された国立がん研究センターの

病理アーカイブを資料として最大限に活用し、次世代の診療、教育、研究に生かせることは意義が大きい。腫瘍に関する画像・病理RDBのコンテンツが増えて内容が整備され徐々に国立がん研究センターのウェブサイト公開されれば、がんの標準的病理診断基準の普及や希少例の典型的画像の共有を通じて画像診断医、病理診断医の教育目的に広く活用でき、全国的な診療レベルの向上、がん病理診断の精度向上に資することができ、国民社会への貢献につながると思われる。コンテンツを増やすとともに、より多くの方に快適に利用してもらえよう活動も並行して行ってきたい。

12) 医用画像データベースの構築と発信に関する研究

がん対策基本法に基づき、“がんの均てん化”は国および都道府県のがん診療連携拠点病院が行うべき事業として認定されている。これまで、がんに対する文字情報の構築は進んでいるが、がんの画像情報や画像データベースの構築は不十分である。そこで九州がんセンターでは国立がんセンター、九州大学などと共同して、症例を集め「消化管腫瘍画像データベース」を構築し、これまで805症例、12,107画像（X線-3421、内視鏡-2973、超音波-184、CT-317、MRI-78、切除標本-1976、病理組織像-2271、その他画像-385）をインターネット上で多言語にて発信してきた。また「血液腫瘍画像データベース」についても症例を増やし、これまで累計が204症例、1,570画像となり、日本語と英語で発信した。一方、患者やその家族や医療関係者のQOLの向上と精神腫瘍学への貢献のため、「癒し憩い画像データベース」を構築し充実をはかった。これまで静止画135,612、動画5,853本をインターネット上で公開した。またカラージュ画像、短文を入れた平均7分のテーマ作品230個を制作し、フォトフレームにての提供を開始した。これまで日本サイコオンコロジー学会での展示、および3か所の病院で実践し、好評を得たので今後、多病院への展開を図る予定である。

13) コンピュータ支援がん画像診断装置によるがん診断精度・効率向上に関する研究

肺がんはがん死亡数の約20%（約6万人）を占

める部位別死亡数1位の難治がんである（厚生労働省官房統計情報部編、人口動態統計、2009）。肺がん死亡数低減のためには早期発見・早期治療（先制医療）が必須である。CT検診は肺がんの早期発見に極めて有効であるが、臨床現場では読影の高精度化・効率化が求められている。本研究は、肺がん死を減少させるために、肺がんの高度な画像診断・治療支援システムを開発して実用化を行う。これは低線量CT画像の肺がん検出支援システム（CADE）、拡大CT画像の肺がん診断支援システム（CADx）を開発し、臨床展開して実用化を目指すものである。本年度は肺がんCADEプロトタイプシステムを完成し、限局性陰影・非限局性陰影・胸水などの多様な早期肺がんの検出及び肺気腫、骨粗鬆の検出を可能にした。このシステムを国立がん研究センター・東京予防医学協会で前向き研究（Prospective study）を実施して改良を進めている。肺がんCADxにおいて肺がんのコンピュータ支援予後を目指した拡大CT画像を用いた経時変化の解析のための手法を提案した。本研究で開発した肺がんCADEシステムは、国立がん研究センター等の複数施設で薬事申請を目指した本格的な評価の段階にきている。

14) 高いセキュリティを保ち効率の良い遠隔画像診断を行うための技術開発に関する研究

今後は研究成果である厚生労働省の“医療情報システムにおける安全管理に関するガイドライン”を遵守した“CT画像配信シミュレーションモデルの検証結果は、ALCAが行っている”CT画像を用いた肺がんCAD“において臨床実験を目指す。また”遠隔画像診断におけるCT画像保存方式のシミュレーションモデル“はCT画像を国立病院機構内で共有するための保存方式に应用することが可能である。さらに画像以外で重要な医療情報（病名など）はトークナイゼーションを使って保存する。これによりデータベースが扱う重要な情報はすべてトークン化して「不正アクセス」と「なりすまし」を同時に防止可能な認証システムが実現できる。これらの研究成果において一般財団法人・日本情報処理開発協会の電子記録応用基盤フォーラム（JIPDEC - eRAP）、三菱電機インフォメーションシステムズ（株）とすすめる国プロ提案を構想して医療情報も含む

秘密分散技術の標準化を推進する。

これにより遠隔画像読影システムに秘密分散技術とトークン技術を組み込むことにより高いセキュリティで効率の良い遠隔画像診断法の高い実現性が期待できる。

E. 結論

1) 診断用機器および診断方法の開発に基づいたがん診断能向上とがん検診精度向上に関する研究

①高精度のがん検診によって5.4%の割合で何らかのがんが発見され潜在的ながんが数多く存在することが明らかとなり検診の重要性が確認された。また繰り返し検診によりがんの発見率と進行がんの割合が減ることが明らかとなり高精度がん検診の繰り返しの必要性が明らかとなった。

②仮想内視鏡の前処置方法の開発を行い大腸内に残渣や液体が存在していても高い診断能が明らかとなった。今後臨床への応用、がん検診への応用が可能と考えられた。

③トモシンセシスは通常の胸部X線撮影よりはるかに優れた能力を有し、CTの1/8のX線量で6mm大の肺野GGOを呈する結節の検出が可能であり骨病変についても応用可能なことが判明した。今後胸部、整形外科領域でCTに先行する検査および検査および肺がん検診への応用が期待される。

④拡大CTを用いることによって肺野小病変に対する診断能が向上することが判明した。今後CT検診で発見された小病変の質的診断に拡大CTを用いることによって適切な治療が行えるものとする。

2) 代謝画像によるがん機能診断および高磁場MRIによるがん診断に関する研究

核医学検査およびMRI/MRS検査によりがんの特徴的性状の画像化に関する基礎的検討を行い、多くの成果を得た。臨床応用が期待できる成果については、早期の臨床試験の開始を目指して、研究を継続する予定である。

3) CTによって発見された肺結節の取り扱いに関する研究

観察研究から検討した肺がんCT検診の検診間隔は、喫煙者は原則として年1回、非喫煙者は

最短でも3年に1回が概ね妥当と考えた。

4) 18F-fluorothymidine (FLT)-PETの臨床的有用性に関する研究

途中経過ではあるが、胃癌腹膜播種症例に対するFLT-PETの有用性が期待される。

5) 新しい内視鏡機器を用いた消化器がん検診の有用性に関する研究

大腸切除後FAP患者の小腸スクリーニングに対して小腸カプセル内視鏡は安全に施行することが可能である。

6) デジタル系マンモグラフィによる新しい乳がん診断に関する研究

乳腺デジタルトモシンセシスの診断における有用性のエビデンスを確立し、検診への応用の可能性が示唆された。

7) がん検診における各種検査法別によるがん発見能に関する研究

検診発見がん（初回一年以内確定がん、初回一年以降確定がん、再度検診発見がん）の検討により、検診によるがん発見率を向上させるには肺がんは初回要精査群（判定3以上）の長期経過観察が重要であり、胃がん、大腸がん、乳がん、食道がん、膵がん等は再度検診が有効であった。前立腺がんの発見には初回要精査群の長期経過観察と再度検診が極めて重要であった。

8) 画像診断に基づく消化器がん、肺がん、前立腺がんのclinical stagingの確立と治療法選択・効果判定・予後に関する研究

今回の研究でMRIによる乳癌の術前化学療法早期効果判定にMRスペクトロスコピーを応用する場合、設定された関心領域が腫瘍を完全に内包する形態変化の少ない時期で非イオン性ガドリニウム造影剤の造影後に統一して計測・解析をすることが重要であろう。

9) 新しいCT画像を用いたがん診断能向上に関する研究

320列ADCTを用いてVolume Scan Subtractionを行うことで従来診断が困難なハードニングアーチファクトの低減を図り、さらにCT画像の利点である骨情報を加味した画像情報を提供できることは臨床的貢献度が大きい。

10) 呼気ガス分析を用いたがんおよび呼吸器病の診断法の開発に関する研究

呼気ガス分析は非侵襲的検査であり、様々な呼吸器病の臨床情報と呼気ガス結果をあわせることでその有用性が検討される。

11) 病理学的リファレンシャルデータベース構築に関する研究

画像・病理レファレンスデータベースのコンテンツを充実させるとともに、外部からの投稿、二次利用等の規定を定め、より多くの方に快適に活用してもらえるよう手段を講じた。

12) 医用画像データベースの構築と発信に関する研究

がんの画像診断における“均てん化”を促進するため、消化管と血液腫瘍の画像データベースの構築、内容の充実化、検索機能の強化を行った。多言語でインターネット上で公開しているため、国内外の医療関係者とくに医学生や研修医への教育用、医師の生涯教育用、医療関係者以外への啓発用などに活用できる体制が一層、充実した。一方、精神腫瘍学の一翼を担うために患者や家族のQOLの改善を目指して、「癒し憩い画像データベース」を構築し、インターネット上で公開した。週に約2~2.5万件のアクセスがあった。また、これまでに蓄積した画像をテーマ別に約7分に編集したものを、230本作成し、フォトフレーム上での公開を試行し好評を得たので、今後、他施設への展開を図る。

13) コンピュータ支援がん画像診断装置によるがん診断精度・効率向上に関する研究

本研究は、肺がんの診断・治療を高度に支援するコンピュータ支援画像診断・治療システムを開発する。この内容は(A)肺がんCT検診支援システムの実用化、(B)肺がん鑑別診断支援システムの研究開発である。本年度は、特に肺がんCAdEプロトタイプシステムを完成し、限局性陰影・非限局性陰影・胸水などの多様な早期肺がんの検出及び肺気腫、骨粗鬆の検出を可能にし、Prospective Studyによる評価と改良を進めた。薬事申請を念頭にシステム実用化に向けて着実に進捗している。

14) 高いセキュリティを保ち効率の良い遠隔画像診断を行うための技術開発に関する研究

本研究結果は、医療情報を法律の適用範囲外のデータにする秘密分散技術とトークン技術を遠隔画像読影システムに応用して高いセキュリティで効率の良い適法な情報管理、運用の仕組みの実現が可能であることを示した。

F. 健康危険情報

すべての研究において健康危険情報として報告すべきものはなし