

201313014B

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22～25年度 総合研究報告書

研究代表者 佐竹 光夫

平成26（2014）年 5月

目 次

I. 総合研究報告

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

佐竹 光夫 1

II. 研究成果の刊行に関する一覧表 53

III. 研究成果の刊行物・別刷 81

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）
総合研究報告書

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 佐竹 光夫 独立行政法人国立がん研究センター東病院 放射線診断科長

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遂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。これに加えて病院、施設間の画像情報を含む情報交換システムの統一と開発を行う。病理画像および臨床画像情報のリ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

01. 佐竹 光夫 独立行政法人国立がん研究センター東病院 科長¹⁾
02. 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⁾
03. 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¹⁾
04. 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¹⁾
05. 黒木 嘉典 栃木県立がんセンター 副部長¹⁾
06. 津田 均 独立行政法人国立がん研究センター中央病院 医長²⁾
07. 井野 彰浩 独立行政法人国立病院機構九州がんセンター 医長²⁾
08. 仁木 登 徳島大学大学院 教授¹⁾
09. 佐藤 均 東京医療保健大学 教授¹⁾
10. 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³⁾
11. 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⁴⁾
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⁴⁾
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⁴⁾
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⁴⁾
15. 九嶋 亮治 国立がん研究センター中央病院 医長⁵⁾
16. 上田 真信 国立病院機構九州がんセンター 医長⁵⁾
17. 大松 広伸 国立がん研究センター東病院 副科長⁵⁾
18. 小田 竜也 筑波大学 教授⁵⁾
19. 町田 幹 日本医科大学付属病院 助教⁵⁾

*¹⁾ H22.4.1～H26.3.31

*²⁾ H22.4.1～H25.3.31

*³⁾ H23.4.1～H25.3.31

*⁴⁾ H24.4.1～H26.3.31

*⁵⁾ H25.4.1～H26.3.31

A. 研究目的

01) 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

160mmの幅を1回転最速0.35秒で撮影できるADCTを用いて胸郭や縦隔の可動性のある解剖学的な構造内にある肺がんや食道がんの移動解析も評価項目とした新しい診断法の開発と体積情報を利用してVolume Scan Subtraction画像を作成し、ハードニングアーチファクトの低減について研究した。また、2つの管球を用いて高エネルギーと低エネルギーの同時スキャンにより、時間的・空間的に等価な2種類の異なる画像データを取得できるDECTを用いて、頭頸部領域で従来の診断法では診断が困難であった軟骨浸潤の新しい画像診断法の開発を行った。

02) 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検査に関して、がんの特徴的性状を画像化する技術の開発や実験的検討を中心に実施した。核医学検査に関しては、腫瘍内低酸素領域や $\alpha v \beta 3$ インテグリン発現等を可視化するための分子プローブの開発を目指した。MRI/MRS検査に関しては、高磁場MRI装置(3.0T人体用と9.4T小動物用)を用いて、肝臓癌の放射線治療域の明瞭な可視化や、抗癌剤治療に伴う腫瘍内代謝の変動の評価法の確立を目指した。

03) CT検診により発見された肺結節の診断基準確立に関する研究

肺がんCT検診では、診断困難な肺結節が多数発見される。それらの肺結節の良性悪性の鑑別診断の基準や、経過観察する際のガイドラインを作成することが目的である。1) 新しく出現した肺結節が肺がんである頻度、2) 初回では認めず経過中に新しく出現したすりガラス様陰影(GGO: ground-glass opacity)や初回検診にて5mm未満のGGOから進展した肺腺がんの検討、3) 肺がん発見状況より検診間隔について検討、4) 充実型結節を10個以上有し5年以上経過観察して不変である結節を肺内リンパ節候補と仮定して診断基準(案)を検討した。5) 肺野限局性すりガラス様陰影を前向きに経過観察し、変化の有無、変化の起こる頻度、変化後切除された症例の病理所見を検討し、経過観察をするためのガイドライン作成を目指す。

04) 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

「がん検診における各種検査法によるがん発見能に関する研究」において平成24年度はがん検診の評価指標のひとつである初回検診がん発見率をが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する。平成25年度は診断精度の高い機器を用いたがん検診コホートの7年間に亘る検診結果から、7年間での検診がん発見率やがん罹患率やがん死亡率について検討する。

05) 画像診断に基づく消化器がん、肺がん、乳がん、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

乳癌の治療において術前化学療法は局所進行乳癌や炎症性乳癌のみならず、手術可能乳癌においても推奨され、現在では広く普及している。ところが、術前化学療法不応例も存在しており、術前化学療法終了時の判定が現状である。本研究班では術前化学療法不応群と反応群をMRIデータを解析することで早期に層別化する方法を検討した。

06) 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

病理スライドグラス上の画像データを高精度かつ高速にスキャンしデータベース化する次世代バーチャルスライド装置を開発・応用し、病理診断の診断能を向上させる。

07) 医用画像データベースの構築と発信に関する研究

世界的にみて、インターネット上での医学の遠隔教育、遠隔診断が進みつつある。しかし、その際に必要となる画像データベースの構築は、殆どなされていない。わが国においては、消化管がんの画像に関して最も進んでおり、世界を指導できる質の高い症例と画像が蓄積されているため、データベース化を推進する。一方、女性がんとして注目を浴びている乳腺腫瘍画像データベース、また九州に多いATLをはじめ、種々の造血器腫瘍や骨髄転移性腫瘍を含む血液腫瘍画像データベースを構築する。一方、患者や家族のQOLの向上と精神腫瘍学への貢献を目指して、自然の風景・情景をとり入れた「癒し憩い画像データベース」の充実をはかり公開する。

08) コンピュータ支援診断システムと画像データ

ベース構築に関する研究

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・治療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や高性能治療前計画アルゴリズムを確立して新しい診断・治療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。

09)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、セキュアなシステムの実用化において重要な課題である。

10)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する。

11)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

この研究期間において下部消化管の新しいモダリティの開発に取り組んできた。おもに大腸カプセル内視鏡およびCTコロノグラフィーの研究開発に取り組んだ。研究目的は本邦の大腸がん受診率の低さである。1次検診受診率:20数%、2次検診(精密検診)受診率:60%弱である。受診率が低い理由は大腸内視鏡検査の負担の大きさや不安・怖いといったネガティブなイメージの先行などが考えられる。そこで、どのようなモダリティを開発すれば国民の不安を払しょくできるかに着目し研究に取り組んだ。さまざまな取り組みの中から3つ記載する。

I. 大腸カプセル内視鏡検査受診者の意識調査

大腸カプセル内視鏡と同様のネガティブなイメージがあるか否かをアンケート調査した。

II. 大腸カプセル内視鏡およびCTコロノグラフィーに対する新島村での受診希望調査

私たちは2011年から2年間がかりで新島村で大腸がん検診を行った。その後、新島村村民一斉アンケート調査(有効回答数:1149例)から大腸カプセル内視鏡およびCTコロノグラフィーに対する住民の意識を探索した。

III. 大腸カプセル内視鏡およびCTコロノグラフィーの大腸側方発育型腫瘍に対する描出能の検討

受容性が良好でも検査精度が劣るようでは検診の現場に導入は難しい。この研究で通常の内視鏡であっても発見困難とされる大腸側方発育型腫瘍(laterally spreading tumor: LST)を、これら新規モダリティで描出できるか否かを検討することとした。

12)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。

13)肺がんに対する画像診断精度向上に関する研究

2011年に、米国NLSTによる、肺がんCT検診の第III相比較試験のpositiveな結果が報告され、今後CT検診は普及していくものと思われるが、一方社会的に放射線被曝に対する関心の高まりもあるため、画質や診断精度を向上させることと、被曝量を低減させるという相反する命題を解決する必要がある。超低線量下のCT画像を用いた、早期肺がん病変の存在診断、および、発見された小型結節の時間軸をふまえた鑑別診断手法、CAD技術等を開発することを最終的な目的とする。

14)癌幹細胞癌、癌間質幹細胞を標的とした新しい分子標的診断法の開発に関する研究

膵癌等の難治性固形癌において、癌結節は少数のがん細胞と大部分を占める間質組織によって構成される。癌間質の主要構成成分である腫瘍関連線維芽細胞(Cancer Associated Fibroblast: CAF)は癌細胞とダイナミックにcross talkして癌

の発生・進展を司る重要な役割を果たしている。がん細胞、CAF両者共にその元となる幹細胞が活動のKeyであり、その癌幹細胞/癌間質幹細胞を標的とするがん診断法、治療法の開発を目的にした。

15) 膵癌に対するFDG-PET検査の最適化に関する研究

膵癌は難治性の癌として知られており、早期発見することが重要である。しかしながら、早期も困難であるほか、CTやMRI、超音波検査などで膵癌が疑われても、膵癌では耐糖能異常をきたす特殊性があり、高血糖状態の膵癌患者ではFDG-PETで疑陽性が生じうるので、FDG-PET検査に至る症例が少ない。そこで、高血糖状態における膵癌検出能の検討を行った。

B. 研究方法

01) 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

ADCTでは臨床上、有効性のある腫瘍の呼吸性移動の解析可能な最小の被ばく線量を同定した。また、最大接触面でのMPR画像において動画を作成し、呼吸性移動による局所浸潤の視覚的診断を行った。ハードニングアーチファクトの低減については、金属片を封入した水ファントムを用いて160mmの範囲をVolume Scan Subtract画像を作成した。喉頭がんおよび下咽頭がんを対象としてDECTで撮影し、病理診断をreference standardとし、軟骨浸潤の有無を検討した。

(倫理面への配慮)

本研究はヘルシンキ宣言に従い臨床研究を実施している。患者に対しては説明文書を用いて十分な説明を行い、患者自身による同意を本人より文書で取得した。また、患者のプライバシー保護に最大の努力を払っている。

患者データの利用に関しては直接個人を識別できる情報を用いず、解析を行う時は患者の個人情報の保護を遵守した状態で研究を行っている。

02) 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

核医学検査については、腫瘍内低酸素領域や $\alpha\beta3$ インテグリンに親和性を示す化合物を合成し、PET核種 ^{18}F やSPECT核種 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 、 ^{111}In で標識して新規分子プローブを作成した。これらの有用性を*in vivo*イメージングで検証した。MRI/MRS

検査については、ラットやマウス等の動物モデルを高磁場MRI装置を使って撮像および解析し、がん治療の範囲の正確な可視化や代謝変化を評価する方法について検討した。

03) CT検診により発見された肺結節の診断基準確立に関する研究

1. 1)から4)までの課題に関しては、当センターの肺結節データベースを使用した。2004年2月より肺がんCT検診を開始した。検診CT画像上に認めた肺結節の情報(肺結節の存在する肺葉、区域、大きさ(最大径、短径)、形状、胸膜からの距離、新しく出現した肺結節など)を記録し肺結節データベースを作成した。それぞれの研究テーマ毎にデータベースを検索し、それぞれの研究対象を抽出した。データを整理してから検診IDを匿名化後、統計解析を実施した。

2. 肺野限局性すりガラス様陰影の研究に関しては、8つの多施設共同研究として実施した。それぞれの施設にて登録された症例のCT画像上の変化に関する集計表を作成、対象症例のCT画像を匿名化後、事務局にデータを集めた。変化が認められ手術された症例は病理標本を事務局に集めた。CT画像は画像中央診断委員会、病理標本は病理中央診断委員会にて中央診断した。

(倫理面への配慮)

個人情報の漏洩がないように留意して実施した。それぞれの研究テーマのデータを整理後、受診者IDを匿名化してから解析を実施した。

04) 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

2004.2.2から2011.3.31までの期間における40歳以上の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)を対象に、初回がん検診でのがん発見率と再度がん検診でのがん発見率について検討した。また2004.2.2から2005.1.31までの検診受診者3750名(男性:2053名、平均年齢:61.3歳、女性:1697名、平均年齢:57.9歳)を対象とした7年間に亘る検診コホートの結果から、7年間での検診がん発見率、がん罹患率、初回検診発見がんのがん死亡率、再度検診発見がんのがん死亡率、他施設発見がんの死亡率について検討した。

(倫理面への配慮)

データの解析に関しては検診受診者の個人情報を消去して用いる。使用するデータに関しては国立がん研究センターの倫理審査委員会の規定に基づいて行われる。X線を用いる検査のデータ取得に関しては通常のX線被曝内での通常検査を行い、研究のために新たな被曝を追加しない。

05) 画像診断に基づく消化器がん、肺がん、乳が

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

第一に乳腺領域のMRスペクトロスコピー (MRS)の計測条件を最適化するために多施設でのデータ解析した。その結果に基づき、病理組織学的に乳癌と診断され、手術前に術前化学療法 (NAC) が施行された症例で、術前化学療法前と2コース後に適切なDW-MRIとMRSが施行された症例を対象として、治療前後で腫瘍全体のADCの変化率、Dynamic studyでのTime-in-tensity curve解析、MRSによるコリンの変化率をNACのresponder群とnon responder群間で比較検討した。次に、新規手法であるDW-MRIのHistogram解析ソフトを作成し、同一症例でMRSでの解析結果と比較した。

(倫理面への配慮)

本研究で用いられる診断機器は薬事承認されたものである。各種画像データは日常の診療行為の範囲内で得られたものを使用し、本研究のための診療行為外の検査は施行しない。画像の使用に関しては包括同意を含めた患者からの同意を文書で得る。また、本研究に用いられる各種画像データは個人情報保護の観点から、提示・読影において患者を特定できないようにIDや患者名などの個人情報を消去してこれを用いる。したがって患者が不利益を被る確率は極めて低い。

06)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

国立がん研究センター中央病院に保存された病理スライドグラスと他院借用標本を次世代バーチャルスライド装置でデータベース化する。また、がん対策情報センター病理診断コンサルテーション推進室に蓄積された標本のうち教育的症例や稀少がん症例もバーチャルスライド化する。これらの症例の一部を利用して病理診断トレーニングソフトを開発する。

07)医用画像データベースの構築と発信に関する研究

消化管腫瘍、乳腺腫瘍、血液腫瘍の各種がんの典型例、稀だが重要な例、がんと間違われやすい例などの画像をデータベース化した。疾患名、臓器、大きさ、各モダリティ、病理組織像などにて検索できるデータベースにするため、バージョンアップを常に行った。

(倫理面への配慮)

倫理面として、画像表示については、個人の同定ができない画像のみを登録し、またID、撮影年月日などが表示されないように画像処理を行った。なお、患者や一般市民から提供された「癒し憩い画像データベース」登録については倫理性に合致する内容のみ選択して登録した。

08)コンピュータ支援診断システムと画像データベース構築に関する研究

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、(C)肺がん治療前計画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・病事情報の解析・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・治療技術の創出、(4)臨床システムの構築、(5)臨床評価・Prospective Studを実施する。

(倫理面への配慮)

画像データは、個人情報保護法に関わるために関連医療施設の倫理委員会の承認を得て行い、共同研究者である医師にお願いしてインフォームドコンセントを行って頂き、受診者の同意を得たものを使用し、個人の特が可能な情報をすべて削除する匿名化処理を施したデータのみを対象とした。この画像データの取り扱いには十分注意を払い、外部ネットワークから完全に遮断した研究室内LAN内に研究用装置を設置して運用し、研究室外部への流出を防止する。系統的、運用上のセキュリティ管理は、秘密保持契約を結んだ研究者のみにデータベースへのアクセスを限定して、構築・運用に関する計画、連絡体制を明確にし、対応手順をマニュアル化して利用者教育を定期的に実施して緊急時に迅速対応できる連絡体制を確立している。

09)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

病院間医療連携や地域医療連携などで発生する膨大な容量の医療情報データをトークンを用いて匿名化して重要な個人情報のみを保存する新しい秘密分散法を提案し、本システムの検証を行う。これにより現状システムを大幅に更新することなく、膨大な医療情報を扱った高速な読影機

能と高度な情報処理能力を備えた、セキュアな遠隔画像読影システムの実用化が期待できる。

10)18F-fluorothymidine (FLT)-PETの臨床的有用性に関する研究

研究方法はA、Bの2つのパートに分かれている。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するFLT-PETの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。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、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する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-PETの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。

(倫理面への配慮)

本研究に関係するすべての研究者は、ヘルシンキ宣言および厚生労働省の臨床研究に関する倫理指針に従って本研究を実施する。本研究で得られた画像データについては、個人情報保護法に則り、被験者に不利益を与えることの無いよう慎重に取り扱うこと、結果公開の際には特定の個人が特定されないよう十分な配慮を行うことを遵守する。C

登録に先立って、担当医は患者本人に施設の倫理審査委員会で承認が得られた説明文書を患者本人に渡し、以下の内容を口頭で詳しく説明する。試験についての説明を行った後に、患者が試験の内容をよく理解したことを確認した上で、試験への参加について同意をとる。

本研究で得られたPET/CT検査に関するデータは、本研究以外の目的で学会発表等において二次利用される可能性がある。その際には、個人情報保護法に則り、被験者に不利益を与えることの無いよう慎重に取り扱うこと、結果公開の際には特定の個人が特定されないよう十分な配慮を行うことを遵守する。データの二次利用については、同意文書内で個別同意を確認し、同意が得られた症例に限り行うものとする。

11)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

I. 対象症例は治験で行われた大腸カプセル内視鏡を受けた66例である。質問事項は3項目(①痛み、②恐怖心、③恥ずかしさ)でそれぞれ5段

階評価で答えていただき、5点ないし4点を陽性とした。

II. 検討対象は新島村村民一斉アンケート調査で得られた1149例((有効回答数)である。大腸の新規モダリティである大腸カプセル内視鏡およびCTコロノグラフィー(CTC)の受容性を5段階(1:受けてみたい、2:どちらかというを受けてみたい、3:どちらともいえない、4:どちらかという受けたくない、5:受けたくない)で評価してもらった

III. CTC研究:当院でESDによる治療が必要な病変を有し、CTCおよび大腸内視鏡検査を受けた157例を対象とした。大腸カプセル研究:当院で大腸LSTに対し内視鏡的切除術が施行された18病変を対象とした。

(倫理面への配慮)

(1) 患者の保護

本試験に関する全ての研究者は、ヘルシンキ宣言に従って本試験を実施した。

(2) 患者への説明と同意

本試験の実施にあたっては倫理的な配慮を慎重にし、登録前に患者本人から下記の内容について十分に説明し同意を得る。この説明と同意に際しては説明書および同意書(参考資料)を使用し、患者本人の署名と同意日を得る。その際、説明した医師の署名を加える。

- 1) 本試験の目的および方法
- 2) 本試験は臨床試験であり一般診療との違いがある
- 3) 本試験のデザインおよび根拠
- 4) 予期される偶発症、後遺症とその対処法について
- 5) 費用負担と補償;治療にかかる費用は保険制度でまかなわれ、健康障害が生じた場合の補償は一般診療での対処に準じる
- 6) 被験者が試験への参加に同意しない場合でも、不利益を受けないこと
- 7) 被験者が試験への参加に同意した場合でも、随時これを撤回できること
- 8) 被験者のプライバシー保護と人権保護に関する必要な事項
- 9) 質問の自由
- 10) 患者の試験参加の利益・不利益

(3) 同意の取得

・本試験への登録に先立ち、本試験への内容などを説明後、患者が試験の内容をよく理解したことを確認したうえで、患者本人が試験への参加に同意した場合、同意書に患者自身の

署名を得ること。

・同意書(2枚綴り)の原本はカルテ内に保存するが、コピー1部を患者本人に渡す。データセンターへの送付は不要。

(4) プライバシーの保護

・登録は患者イニシャル(姓・名)、生年月日(西暦)、カルテ番号を用いて行われる。

・データセンターにおける患者の同定や照会は、登録時に発行される登録番号、患者イニシャル、生年月日、カルテ番号を用いて行われ、患者名など第三者が直接患者を識別できる情報で参加施設とデータセンターがやりとりすることはない。

・患者個人情報(名前、住所、生年月日、電話番号)は、鍵のかかるキャビネットなどにより厳重に保管される。

(5) プロトコルの遵守

本試験に参加する研究者は、患者の人権と安全を損なわない限りにおいて、本研究実施計画書を遵守する。

(6) 各施設の IRB(Institution Review Board)

・本試験の参加に際しては、本研究実施計画書および患者への説明文書が各施設の倫理審査委員会もしくは IRB(機関審査委員会: Institution Review Board)で承認されなければならない。

・試験中に本研究実施計画書および患者への説明文書の改訂(試験に参加する患者の安全性に関連するプロトコルの変更)がなされた場合は各施設の倫理審査委員会もしくは IRB で承認されなければならない。

・IRB 承認が得られた場合、各施設の施設コーディネーターは IRB 承認文書のコピーを研究事務局へ送付する。

・研究事務局から各施設の IRB の承認を確認後、当該施設からの症例登録を受け付ける。

12) 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。

(倫理面への配慮)

本研究は、その実施計画書および患者への説明同意文書が国立がん研究センターの倫理審査委員会で承認を受けている。

13) 肺がんに対する画像診断精度向上に関する

研究

当院において、実際にCT検診を企画立案し実施する。CT検診が開始された1993年当時には、シングルヘリカルCT、10mm collimation、実効スライス

厚13mm程度の、低分解能CTであったが、最先端の装置を用い、1mmスライス厚の高空間分解能と、逐次近似再構成法によるノイズ低減を図り、超低線量

(1mSv以下)での検診実施を可能とし、昨年秋より開始した。

(2)「東京から肺がんをなくす会」は、当初は胸部X線写真と喀痰細胞診による検診であったが、1993年から低線量CT検診を世界で初めて導入し、現在ま

で検診を実施してきた。20年間にわたるCT検診の結果を集計し、その成績を分析する。

(倫理面への配慮)すべての検診は、文書によるインフォームド・コンセントを取得して行っている。

14) 癌幹細胞癌、癌間質幹細胞を標的とした新しい分子標的診断法の開発に関する研究

1. 癌から採取したCAFはすでに不活性であり、がん細胞と混合してもcross talkしない。今回、過去のCAF研究と異なり、活性を保っていると思われる骨髓由来 及び 脂肪細胞由来の間葉系幹細胞 (BM-MSC, Ad-MSC)をがん細胞と混合培養し、癌間質幹細胞として働かかを検証した。

2. 癌幹細胞の候補マーカーとしてCD44v9陽性細胞を選択し、膀胱がん患者におけるCD44v9の陽性率が予後と相関するか否かを検証する。

(倫理面への配慮)

動物実験においては、文部科学省研究機関等における動物実験等の実施に関する基本指針(文部科学省告示第七十一号)にのっとり、筑波大学動物実験取扱規程に従い施行した。平行して行っているヒト患者から採取した腫瘍組織をマウスに移植するtumorigraftを作製する研究、においては、患者個人の同意を得る。個人情報管理者の元で匿名化を行った。また、筑波大学倫理審査委員会に申請し承認を得た。

15) 膀胱癌に対するFDG-PET検査の最適化に関する研究

日本医科大学健診医療センターにおけるFDG-PET検査を行った膀胱癌患者について、2年間で

追跡できた40症例を対照群として膵炎8例と血糖値とSUVmaxと膵臓癌診断能の関連を検討した。さらに、血糖値(126mg/dl)で2群にわけ、高血糖群と正常血糖群における血糖値や腫瘤径、腫瘤のSUVmaxの比較など、検討を行った。

C. 研究結果

01)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

ADCTの腫瘍の呼吸性移動の評価では、最良の撮影時間の確定ができた。この方法を利用した診断では従来の診断と比較して、感度・特異度・正診率とも良好であった。ADCTはHelical Scan Subtractionでは、消去不能であったハードニングアーチファクトを消去できた。DECTを用いた軟骨浸潤の診断では、従来の診断と比べ、特異度と正診率が有意に高く、診断医によるばらつきは見られなかった。また、DECT画像と病理所見はほぼ一致した。

02)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

核医学検査に関しては、¹⁸F標識FPINIや^{99m}Tc標識SD化合物等の低酸素イメージングプローブや、¹¹¹In標識DOTA-c(RGDfK)等の $\alpha v\beta 3$ インテグリン親和性プローブを開発し、動物モデルを用いたそれらの*in vivo*イメージングに成功した。MRI/MRS検査に関しては、SPIO-MRIによる肝臓癌の放射線治療域の明瞭な描出やMRSによる5-FU治療に伴う代謝変化を観察することができた。

03)CT検診により発見された肺結節の診断基準確立に関する研究

- 2004年2月から2010年3月末までの期間に9754名(男性5781名、女性3973名、年齢40歳から89歳(平均58.5歳))に対して肺がんCT検診を実施した。新結節が出現した受診者は825名(825/9754, 8.5%)に1267個の新結節を認め、1267結節中1153結節の経過が把握でき、原発性肺がんは7例(7/1153, 0.61%)であった。
- 肺がんCT検診において経過中に新規に出現したGGOから進展した肺腺がんが3例、初回検診にて5mm未満のGGOから進展した肺腺がんが2例であった。病理では微少浸潤性腺がん1例、浸潤性腺がん4例であった。
- 非喫煙者では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経過中新規の肺がん例の出現はなかったが、喫煙指数60

0以上では、毎年新規の肺がん例の出現を認めた。

- 充実型結節を10個以上有し5年以上経過観察して不変である結節を持つ受診者は42名であった。充実型結節は527個(大きさ1.5~9mm)発見され370個(70%)が肺内結節であった。肺内結節で肺静脈と接するものが322個(87%)であった。
- 症例登録は820例、GGO結節数は1200例である。平成25年度としては、54例の経過観察CTを画像中央診断委員会にて中央診断した。また、手術された症例39例の病理標本を病理中央診断委員会にて中央診断した。

04)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

一年以内に確定診断された初回総合検診のがん発見率が5.4%、一年以降に確定診断されたがん症例数を加算した場合が6.3%、再度検診結果をさらに加算した場合の検診がん発見率が8.0%であることを明らかとした。更に、7年間に亘る検診コホートの結果から検診がん発見率が9.5%、他施設発見がんを加えて算出したがん罹患率が11.0%であることを明らかとした。また、初回検診発見がんのがん死亡率が3.8%、再度検診発見がんのがん死亡率が1.7%、他施設発見がんのがん死が23.7%であり、再度検診はがん死を減らすのに極めて有用な手段であることを明らかとした。

05)画像診断に基づく消化器がん、肺がん、乳がん、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

術後病理組織学的に判定されたresponder群とnon responder群間で、従来のADC変化率、Time-intensity curve解析では有意差を認めなかったが、MRSでは十分な精度をもって両群を層別化することができた(p=0.0004)。さらにDW-MRI解析の新技术であるHistogram解析の有用性を検討するためにMRSを比較対象として同様の検討を行った。その結果、両群間でADCの変化率に有意差は無かったが(p=0.37)、Histogram解析ではp=0.0002、MRSではp=0.0008と有意差を認めた。

06)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

当院のスライドグラスと他院借用標本を10万枚以上取り込みデータベース(DB)化した。これにより、既往標本や他院標本を参照することが日常的に可能になった。DB化したVSを一般的なパソコンのViewerで観察することを可能にしたので、DB画像を教育研修に用いることが可能とな

った。

「肺腺癌新分類の病理診断:トレーニングソフト」と「胃癌HER2検査:診断トレーニングソフト生検編」を開発し、国立がん研究センターがん対策情報センターがん診療画像レファレンスデータベースのホームページ上での公開を開始した。また、病理コンサルテーションの一部もVSと静止画を用いて公開した。

07)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

種々の消化管腫瘍の典型例、非典型例、稀な例、および腫瘍と間違われやすい疾患や病変を含め、平成22、23、24、25年度の4年間に74症例、820画像を登録した。これまで日本語、英語、中国語、韓国語、スペイン語にて発信した。その結果、週平均8千件のアクセス(トップページからのアクセス数)があった。そのうち約15%は海外からのアクセスであった。最終年度には、我が国で開発された二重造影法が診断学に果たした役割を明らかにするために、「二重造影法の意義」、「画像による形態学」、「比較診断学」のテーマにて、104画像を登録した。

2. 乳腺腫瘍画像データベース

乳腺腫瘍の典型例、非典型例、稀な例、および腫瘍と間違われやすい疾患や病変を含め、30症例、334画像(MMC-84、US-41、MRI-67、細胞診-9、病理組織像-133)を登録し、日本語、英語にて発信した。これまで110,410人からのアクセスがあった。なお、この期間中、乳腺腫瘍については新登録はなかったが、従来の症例の発信は継続した。

3. 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、および腫瘍と間違われやすい疾患や病変を含め、これまで73症例、527画像を登録発信した。また2008年のWHO分類にそって内容を改めつつ追加更新した。これまで80,024人からのアクセスがあった。

4. 癒し憩い画像データベース

4年間に静止画81,551、動画2,925を登録した。1日に約1万~1.5万件のアクセスがあった。また、パンフレット、CD-ROM、DVD、画像集、冊子を作成し広報化を進めた。なお平成25年度の研究終了後も、NPOと連携しつつ登録と発信を続けることにした。

08)コンピュータ支援診断システムと画像データベース構築に関する研究

(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・治療技術の創出、(4)臨床システムの構築、(5)

臨床評価・Prospective Studyを実施した。特にC ADe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を可能にした。低線量CT画像テストデータ80症例に適用した性能検証結果、限局性陰影に関して検出精度99.3%(5mm以上の陰影)、拾いすぎ個数は1症例当り5.61個という高い検出能を達成した。

09)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

院内PACSにデータ管理システムFORZ(エクセルクリエイツ(株)開発)とTV会議機能を備えた遠隔画像読影システムにViewSend RAD(ViewSend ICT(株)開発提供)からなる実験シミュレーションモデルを佐藤研究室に構築した。また実験シミュレーションモデルとSecure Cube / Secret Share(NRIセキュアテクノロジーズ(株)開発提供)間のデータ転送速度は2-3MB/sを確認した。

10)18F-fluorothymidine (FLT)-PETの臨床的有用性に関する研究

平成24年度に前述の研究計画が国立がん研究センター倫理審査委員会で承認され、まずAパートの研究を実施し、平成25年12月18日に目標の20症例に達した。1症例が不適格症例で、19例が適格症例であった。不適格症例は胃癌と考えられていた腫瘍が病理検索の結果悪性リンパ腫と判明したものである。適格症例中検査陽性割合:14/19、検査感度点推定値:74%(80%信頼区間:59-84%)の結果を得た。

11)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

I. 結果は痛みがあった:1%、恐怖心があった:11%、はずかしさがあった:5%、であった。
II. 大腸カプセル内視鏡を1:受けてみたい,あるいは 2:どちらかという受けてみたいと回答された方が55%、CTCでは60%であった。
III. 結果は大腸カプセル内視鏡で78%(14/18), CTコロノグラフィーで86%(138/161)であった。

12)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た。約500例の登録をおこなった。順次解析中である。

13)肺がんに対する画像診断精度向上に関する研究

(1)2013年9月から2014年3月まで、50被験者のCT検診を実施し、肺がん2名(IIA期 中分化腺癌、IB期 高分化腺癌)と、咽頭がん1名を発見した。

(2) CT導入前ののべ26,338例中、発見肺癌数は43例(対10万人比163)、18例(41%)がIA期までであったのに対し、CT導入後は、のべ27,173例中、108

人(110病変)の肺癌を発見し(対10万人比397)、83病変(75%)がIA期までであった。CT導入前後での5年生存率は、全生存ではそれぞれ49%/73%(logrank p=0.0017)であった。

14)癌幹細胞癌、癌間質幹細胞を標的とした新しい分子標的診断法の開発に関する研究

1. 臨床膵がんの特徴である“がん細胞胞巣を線維組織が取り囲む”という組織像の再現を癌—間質cross talkの再現と定義した。癌から採取したCAFはこの像を再現出来なかったが、今回、BM-MSC, Ad-MSCはがん細胞と共培養する事によって極めて臨床癌に類似した組織像を再現した。
2. ヒト膵癌組織においてCD44等の幹細胞マーカーが高率に発現し、がんの悪性化に関与していることを明らかにした。

15)膵癌に対するFDG-PET検査の最適化に関する研究

$SUV_{glu} = SUV_{max} \times \text{血糖値} / 100$ と補正し、危険率1%未満で膵癌と炎症を診断出来た。また、SUV値cut off value 3.00で膵癌の診断の正診率の有意な向上が得られた。高血糖群と正常血糖群では、SUVmax、SUVglu共に2群に差はなかった。腫瘍径は、径が大きくなる程SUVmax、SUVgluが増大し、正常血糖群よりも高血糖群において有意差があった。1年間で検討出来た27症例のFDG-PETが行われた膵癌患者のうち、正常血糖群では2/17で、高血糖群では3/10で集積が見られなかった。

D. 考察

01)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

低侵襲の内視鏡手術が普及しつつある中で、胸壁・大動脈・縦隔に対する局所浸潤の診断は適応の選択に影響し、MDCTを用いた移動解析による診断は、今後重要性が増すと予測される。Volume Scan Subtraction画像より得られるハードニングアーチファクトの消去に関する研究は、治療方針の選択に大きく影響すると考えられる。従来の画像診断では、軟骨浸潤を過大評価する傾向があり、DECTを用いた軟骨浸潤の診断能の向上は不必要な喉頭全摘を回避できる。

02)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

核医学検査に関しては、低酸素イメージングプローブは従来のニトロイミダゾール系化合物よりも早期に腫瘍内低酸素領域を描画できる可能性が示され、 $\alpha v \beta 3$ インテグリン親和性プローブは肺および膝占拠性病変の早期の質的診断が見込まれる。また、MRI/MRS検査に関しては、SPIO-MRI検査による肝臓癌の治療精度の向上や、*in vivo* MRS検査による化学療法早期治療効果判定が期待できる結果と考えられた。

03)CT検診により発見された肺結節の診断基準確立に関する研究

新結節の約半数(608/1153, 53%)が非喫煙者に出現している。今後は、新結節の性状(すりガラス様陰影か充実型か)や、喫煙歴やがん既往例などのリスクに応じた経過観察のガイドラインを作成する事が必要と考える。

一般的にGGOの腫瘍倍加時間は813日と報告されている。それらの数字と比較して今回検討した症例の中の腫瘍倍加時間の平均値は350日であり、GGOから進展した症例としては経過が速いと考えられる。

CT検診の受診者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。非喫煙者のCT検診の間隔は少なくとも3年以上あけても新規の肺がんの発生はきわめて少ない可能性が示唆された。

充実型結節を10個以上持ち5年以上経過観察して不変、かつ悪性疾患の既往がない受診者の結節は約9割が肺静脈に接している

ことから、肺静脈の関与がひとつの診断基準となる可能性がある。

CT画像上でのすりガラス様陰影は、内部に血管や気管支壁の辺縁が認める濃度領域と定義されているが、実際の診断は読影者の主観的な判断に左右されることが避けられない。すりガラス成分や充実成分の測定も、その再現性に問題があることが少なくない。

04)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

検診発見がんとその後のがん死亡との関連において、再度検診発見がんのがん死亡率 1.7% (2/116)は初回検診発見がんのがん死亡率 3.7% (9/241)や他院発見がんのがん死亡率 23.7% (14/59)よりも明らかに低頻度であり、がん死を減らすには診断精度の高い機器を用いた再度検診受診が極めて重要であった。また他施設発見がんの死亡率が高い理由として初回検診からがん診断に至るまでの間隔が長かったことや、初回検診でがんの存在を疑う所見がなかったために、その後に検診を受ける機会が遅れたためと推察された。以上より、がん死亡率を減らすには、診断精度の高い機器を用いた任意型がん検診においても再度検診の受診率を向上させることが極めて重要であろう。

05)画像診断に基づく消化器がん、肺がん、乳がん、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

従来腫瘍全体のADCの変化率を解析する手法では腫瘍の中の拡散を制限しADCを下げる成分のみならず拡散をそれほど制限しない領域も一緒に解析対象領域となる。一方で、Time-intensity curve解析では腫瘍のごく一部のみを解析対象領域としている。したがって、両者では解析対象領域が最適化されていない可能性がある。ところがMRSは腫瘍の増殖に直接関係するコリン代謝を定量することができる。したがって、いかに適切な解析対象領域を客観性をもって抽出することが重要であると推察された。新手法であるHistogram解析はADCの閾値を設定することで、腫瘍の細胞成分を抽

出し解析対象とすることが可能となった。つまり、解析対象領域を最適化することで、DW-MRIによるresponder群とnon responder群の層別化が可能となったと推察される。

06)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

日常病理診断を前向きにVSで診断するには至っていないが、近い将来、ガラスフリーによる病理診断時代到来を見据えた土壌ができたと考えている。診断トレーニングソフトはインターネット上で容易にアクセスでき、がん病理診断の標準化・均てん化に寄与する研究であると思われる。コンサルテーション例の公開はバーチャルスライドにコンサルタントの意見を添付したものであり、全国のがん病理診断能の底上げにつながると考えている。

07)医用画像データベースの構築と発信に関する研究

「消化管医用画像データベース」について4年間では、画像検索機能と表示法の充実化をはかり、疾患分類、部位、腫瘍の肉眼分類、大きさ、キーワード別とし、データベースの質が一層の向上を図った。また、「乳腺腫瘍画像データベース」と「血液腫瘍画像データベース」の構築とインターネット上への発信を継続し、日本語、英語にて発信した。また、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」として、過去4年間に静止画81,551枚、動画2,925本を登録し公開した。その結果、構築を開始してからの総計は、静止画206,949枚、動画7,932本となり、種々の検索機能を取り入れた。現在、アクセス数は1日に、約1万～1.5万件に及んでいる。

08)コンピュータ支援診断システムと画像データベース構築に関する研究

国内・国外の研究開発状況として、肺がんCT検診支援システムは厚生労働省の薬事承認を得たものはない。米国では企業がFDAの承認を得ているが、これらの検出性能は検出能80%程度、拾いすぎ個数症例当たり6～8個と低性能である。肺がんの病態

の多様性より大規模画像評価ではさらに検出性能が低下することは必至であり、臨床現場では普及していない。肺がん鑑別診断支援システムや肺がん治療前計画支援システムに関しては薬事承認やFDA承認を得たシステムはなく、臨床現場から開発が強く望まれている。本研究の意義は非常に大きいと考える。

09)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

病院間医療連携、地域医療連携で発生する膨大な容量の医療情報データで重要な個人情報トークンに置き換えて匿名化し、重要な個人情報は新しい秘密分散法を使って保存するシステムを提案し、本システムを検証した。この結果から膨大な医療情報をトークンと秘密分散技術を使って高いセキュリティを保ちながら、高速読影機能&情報処理能力を備えたセキュアな遠隔画像読影システムの実用化が期待できる。

10)18F-fluorothymidine (FLT)-PETの臨床的有用性に関する研究

CTなどの画像検査で確認された粗大な胃癌腹膜播種病変に対するFLT-PETの検出感度は74% (80%信頼区間: 59-84%) となり、検査感度の80%信頼区間の下限が30%を下回らないというAパートの目標を達成したので、今後Bパートに移行する予定である。

11)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

研究IおよびIIの結果から、大腸カプセル内視鏡の受容性は十分にあると考えられた。研究IIIからその精度も十分高いことが証明できた。2次検診(精密検診)でどうしても大腸内視鏡検査を受けたくないような症例については代替検査として大腸カプセル内視鏡を推奨することは可能と言えるであろう。この大腸カプセルにより本邦の1次検診および2次検診(精密検診)の受診率向上に寄与できると考える。

12)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床情報と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考えられる。

13)肺がんに対する画像診断精度向上に関する研究

大松広伸

14)癌幹細胞癌、癌間質幹細胞を標的とした新しい分子標的診断法の開発に関する研究

マウスへの移植がんモデルで、臨床癌に類似した線維組織の増生像を人工的に再現出来た事は世界で初めてに近い画期的な成果と言える。この事は、BM-MSc, Ad-MSc という癌細胞とクロストークする能力を保った“癌間質の幹細胞候補”を手に入れた事を強く示唆する。

CD44v9等の癌幹細胞マーカーを標的とする新しい分子標的診断法に繋がる可能性が示唆できた。

15)膵癌に対するFDG-PET検査の最適化に関する研究

SUVmaxの血糖値による補正により、膵癌と膵炎の鑑別能が上昇することが分かり、高血糖患者での膵癌の発見率の向上に貢献すると考えられた。腫瘍径の検討では、サイズが大きい時は高血糖患者の法がSUVmaxが増大し、診断能には問題ないと考えられる一方で、腫瘍径が小さい時には診断困難になると考えられた。さらに、血糖値にかかわらず、FDGの取り込みのない膵癌も存在しており、症例数が少ないので解析困難であるが、血糖の影響よりも組織学的影響が大きいと考えられた。

E. 結論

01)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

本研究で行ったCT診断法は、内視鏡補助下手術などの新しい治療法の適応選択に応用可能で、臨床的応用範囲は広い。ADCT

を用いたハードニングアーチファクトの低減は、歯牙の治療による下顎骨の領域では特に有用性が高く、Volume Scan Subtraction画像では骨髄浸潤の診断能はMRIと同等であり、今後頭蓋底領域においても有用な画像提供が可能になると考えられる。DECTの軟骨浸潤は臨床的に評価されつつあり、軟骨浸潤診断の中心的役割を担うと期待されている。

02)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検査を活用して、がんの特徴的性状の画像化に関する実験的検討を行った。具体的には、腫瘍内低酸素領域の局在や $\alpha v \beta 3$ インテグリンの発現を可視化する分子プローブの開発や、肝臓癌の放射線治療域を明瞭に可視化する技術および抗癌剤治療に伴う腫瘍内代謝の変動を評価する方法に関して期待できる成果を得た。臨床応用が有望な成果については、早期の臨床試験の開始を目指す予定である。

03)CT検診により発見された肺結節の診断基準確立に関する研究

2011年2月24日時点にて当センターにおける肺がんCT検診の経過中に出現した新結節の内99.2%(1144/1153)はfalse positiveであった。

新規に出現したGGOが進展した肺腺がん症例は約2年で微少浸潤が形成されていた。新規出現のGGOが進展して行く場合でも切除の時期としては2年目が目安になるかもしれない。

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られた。

1cm未満の充実型肺結節で肺静脈と接する結節は肺内リンパ節の可能性が示唆され、肺静脈の関与が診断基準のひとつになると考えられた。

肺野限局性すりガラス様陰影を前向きに経過観察した症例の経過表の集計が進行中である。肺野限局性すりガラス様陰影をより定量的に解析できるソフトウェアの解析が望まれる。

04)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

診断精度の高い機器を用いた7年間に亘るがん検診コホートの結果、検診がん発見率は9.5%であり、がん罹患率は11.0%であった。検診発見がんの死亡率は再度検診群が最も低く1.7%で、初回検診群の3.7%や他院発見がん群の23.7%よりも明らかに低値であり、検診発見がんの死亡率低下には診断精度の高い機器を用いた初回検診のみならず再度検診は極めて重要であると結論された。

05)画像診断に基づく消化器がん、肺がん、乳がん、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の早期効果判定では従来よりFDG-PETの有用性が報告されてきた。今回の研究ではより安価で検査を実施しやすいMRIを用いた早期効果判定の可能性が示された。特に拡散強調画像を用いたHistogram解析は日常臨床で広く普及している撮像データを利用することが可能であり、多くの施設で臨床応用をしやすい方法である。今後はHistogram解析時の閾値の最適化や解析ソフトの改良とともに臨床家との共同研究によるevidenceの確認が必要と思われる。

06)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

次世代バーチャルスライド装置を用いた病理スライドグラスのデータベース化は日常病理診断業務に有用である、バーチャルスライド化された病理画像やそれを用いた診断トレーニングソフトのインターネット上の公開は一般病理医の診断の向上と均てん化に貢献できる。

07)医用画像データベースの構築と発信に関する研究

4年間で「消化管医用画像データベース」として73症例、820画像を追加発信した。また「乳腺腫瘍画像データベース」は30症例、334画像、「血液腫瘍画像データベース」は73症例、527画像も発信を継続した。その結果、医療関係者特に医学生や

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蒙用などに活用できる体制を整えた。

一方、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、静止画81,551画像、動画2,925本をインターネット上で発信した。パンフレットやCD-ROM、DVDなどを作成し“がんと心”などの市民公開講座、テレビ番組等で紹介された。

08)コンピュータ支援診断システムと画像データベース構築に関する研究

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、

(C)肺がん治療前計画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・治療技術の創出、(4)臨床システムの構築、(5)臨床評価・Prospective Studyを進め、薬事申請を念頭にしたシステム実用化に向けた成果を得た。

09)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、または訴訟の発生する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。

10)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。

11)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

大腸カプセル内視鏡の受容性は十分にある。また、その精度も十分高いと言える。

12)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。

13)肺がんに対する画像診断精度向上に関する研究

低線量肺がんCT検診は、より早期に肺癌を発見可能となり、発見肺癌の生存率も良好であったが、必ずしもIA期で発見されとは限らなかった。

14)癌幹細胞癌、癌間質幹細胞を標的とした新しい分子標的診断法の開発に関する研究

マウスへの移植がんモデルで、臨床癌に類似した線維組織の増生像を再現出来た。がん細胞、CAF両者共にその元となる幹細胞が活動のKeyであり、その癌幹細胞/癌間質幹細胞の候補細胞を絞り込んだモデルの構築に成功した。今後、このモデルを使って膵癌に特徴的な癌細胞—間質細胞 cross talkの分子メカニズムを解明していく。その過程で、癌幹細胞、BM-MSC, Ad-MSC及びCAFに特徴的な分子マーカー(signature)を同定する事によって、癌幹細胞/癌間質幹細胞を標的とするがん診断法、治療法の開発につながる。

15)膵癌に対するFDG-PET検査の最適化に関する研究

膵癌では耐糖能異常をきたす特殊性があるため、CTやMRI、超音波検査などで膵癌が疑われても、FDG-PET検査にいたる症例が少ないと思われる。ただし、高血糖群でもTS1の症例があり、健診FDG-PET検査でも病変検出として一定の役割を担うと考えられるが、症例数を増やし、さらに検討を進めていきたい。CA19-9は糖鎖であるフコースの修飾により合成される。このフコースを表面に結合したりポソームに抗癌剤を搭載し、CA19-9産生細胞に薬剤を送達する、動物実験が報告されており、これ

をPET検査に応用できないか、検討中である。

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

G. 研究発表

1. 論文発表

①平成22年度

1. 飯沼元、森山紀之:CT colonography は大腸内視鏡検査を超えるか. Annual Review 消化器 2010 P49-57, 2010
2. Seiko Kuroki-Suzuki, Yoshimumi Kuroki, Tsutomu Ishikawa, Hideya Takano, Noriyuki Moriyama.: Diagnosis of breast cancer with multidetector computed tomography:analysis of optimal delay time after contrast media injection Clinical Imaging. 34(1):14-19,2010
3. Hiroshi Kondo,Masayuki Kanematsu,Satoshi Goshima,Yuhei Tomita,Myeong-Jin Kim, Noriyuki Moriyama, Minoru Nonozuka,Yushimune Shiratori,Kyongtae T.Bae.: Body Size Indexes for Optimizing Iodine Dose for Aortic and Hepatic Enhancement at Multidetector CT:Comparison of Total Body Weight,Lean body Weight,and Blood Volume. Radiology 254(1):163-169, 2010
4. 飯沼元、三宅基隆、荒井保明、村松幸男、森山紀之:CT colonography を用いた大腸画像診断－現状と将来展望－. 画像診断 30(3):348-359, 2010
5. 女屋博昭、若尾文彦、柿沼龍太郎、楠本昌彦、土田敬明、金子昌弘、大松広伸、荒井保明、森山紀之:がん診療画像レファレンスデータベースの現状と課題. 日本CT検診学会 17(2): 98-105, 2010
6. Noriyuki Moriyama: Low-dose Tomosynthesis is Useful Tool in Lung Cancer Screening. INNERVISION 25(6), 2010
7. Haruo Watanabe, Masayuki Kanematsu, Toshiharu Miyoshi, Satoshi Goshima, Hiroshi Kondo , Noriyuki Moriyama, Kyongtae T.Bae.: Improvement of Image Quality of Low Radiation Dose Abdominal CT by Increasing Contrast Enhancement. AJR 195:986-992, 2010
8. Tsukasa Kitahashi, Michihiro Mutoh, Masakatsu Tsurusaki, Gen Inuma, Masahiro Suzuki, Noriyuki Moriyama, Mitsuyashi Yoshimoto, Kenji Wakabayashi, Takashi Sugimura, Toshio Imai.: Imaging study of pancreatic ductal adenocarcinomas in Syrian hamsters using X-ray micro-computed tomography(CT). JCA 101-7:1761-1766, 2010
9. Takeshi Murano, Ukihide Tateishi, Takeshi Inuma, Naoki Shimada, Hiromitsu Daisaki, Takashi Terauchi, Noriyuki Moriyama, Tomio Inoue.: Evaluation of the risk of radiation exposure from new 18FDG PET/CT plans versus conventional X-ray plans in patients with pediatric cancers. Springer Ann Nucl Med 24:261-267,2010
10. Hiromitsu Daisaki,Hiroyuki Shinohara, Takashi Terauchi, Takeshi Murano, Naoki Shimada, Noriyuki Moriyama, Ukihide Tateishi.: Multi-bed-position acquisition technique for deep inspiration breath-hold PET/CT:a preliminary result for pulmonary lesions. Springer Ann Nucl Med 24:179-188, 2010
11. 五味志穂、黒木幹夫、花井耕造、津田雪裕、村松禎久、山口功、村尾晃平、長島千恵子、和田真一、松元徹、東村亨治、長尾啓一、柿沼龍太郎、森山紀之: 肺がんCT検診に関する実態調査報告(第2回肺がんCT検診認定技師講習会における調査). CT検診 17(3):162-168, 2010
12. 松井英介、金子昌弘、大松広伸、飯沼武、土田敬明、楠本昌彦、江口研二、渡辺聡子、黒木幹夫、柿沼龍太郎、森山紀之: 低線量CTによる肺がん検診は肺がん死亡を減少させ得るか(東京から肺がんをなくす会(ALCA)のデータ解析から). CT検診 17(3):133-142, 2010
13. Keisuke Tsuda, Tatsuya Sasaki, Yuto Iwabuchi, Kpuichi Nemoto, Noriyuki Moriyama, Masahiro Fukushi, Hirohumi Fujii.: Evaluation of an Experimental Breath-holding Image Acquisition with Regard to Pulmonary Nodule Detection on

- Chest FDG PET Image. Japan Radioisotope association 59(10): 587-598, 2010
14. Yusuke Tsuge, Masayuki Kanematsu, Satoshi Goshima, Hiroshi Kondo, Ryujiro Yokoyama, Toshiharu Miyoshi, Minoru Onozuka, Noriyuki Moriyama, Kyongtae T.Bae.: Abdominal vascular and visceral parenchymal contrast enhancement in MDCT: Effects of injection duration. Radiology. RSNA 259(1): 142-150, 2011
 15. Hideaki Kitamura, Kazumasa Inoue, Tatsuya Sasaki, Keisuke Tsuda, Hirota Fujimori, Takashi Tanaka, Masahiro Fukushima, Noriyuki Moriyama, Hirofumi Fujii.: Estimation of local statistical noise in PET images induced by attenuation inside the body. Ann Nucl Med 24(3): 197-205, 2010
 16. Raita Fukaya, Shigeki Ohta, Masayuki Yamaguchi, Hirofumi Fujii, Yutaka Kawakami, Takeshi Kawase, Masahiro Toda.: Isolation of cancer stem-like cells from a side population of a human glioblastoma cell line, SK-MG-1. Oncol Lett 291(2):150-157, 2010
 17. Suzuki C, Torkzad MR, Jacobsson H, Astrom G, Sundin A, Hatschek T, Fujii H, Blomqvist L.: Interobserver and intraobserver variability in the response evaluation of cancer therapy according to RECIST and WHO-criteria. Acta Oncol 49(4):509-514, 2010
 18. 藤井博史, 梅田泉, 山口雅之: 分子イメージングの進歩. 小児外科 42(6):585-591, 2010
 19. 藤井博史: PET 検査の臨床的有用性と問題点. 臨床泌尿器科 64(8):571-577, 2010
 20. 二見光, 山岸宏匡, 川口修, 塚本信宏, 藤井博史, 笠松智孝, 安藤裕, 長田雅和, 久保敦司: 構造化技術を用いた読影レポートの類似記載を特定する手法の開発. 日本放射線技術学会雑誌 66(9): 1229-1236, 2010
 21. 藤井博史, 佐竹光夫, 伊藤雅昭: FDG-PET 診断のコツと治療への応用. 画像診断 30(12):1146-1159, 2010
 22. Keisuke Tsuda, Naoyuki Aikawa, Takayuki Suzuki, Etsuo Moriya, Masayuki Yamaguchi, Hideaki Kitamura, Kouzou Hanai, Izumi O. Umeda, Masahiro Fukushi, Noriyuki Moriyama, Hirofumi Fujii.: Segmental acquisition method for stationary objects in 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography tests. Jpn J Radiol 28(8):591-601, 2010
 23. 藤井博史: がん診断の進歩 -画像診断を中心に-. 理大科学フォーラム 27(11):11-14, 2010
 24. 藤井博史, 栗原宏明, 寺内隆司: 臨床医とコメディカルのための最新クリニカル PET 骨・軟部悪性腫瘍. 先端医療技術研究所東京 124-127, 2010
 25. Seki N, Eguchi K, Kaneko M, Ohmatsu H, Kakinuma R, Matsui E, Kusumoto M, Tsuchida T, Nishiyama H, Moriyama N.: The adenocarcinoma-specific stage shift in the Anti-lung Cancer Association project: significance of repeated screening for lung cancer for more than 5 years with low-dose helical computed tomography in a high-risk cohort. Lung Cancer 67:318-324, 2010
 26. Kakinuma R, Moriyama N, Eguchi K, Ohmatsu H, Seki N, Kaneko M.: Previously reported lung cancer growth curves. Chest 137:1002-1003, 2010
 27. 関口隆三, 黒木嘉典, 菱沼正一: 脂肪を内包する後腹膜腫瘍の1例. 胆と膵 31(7):634-635, 2010
 28. 翻訳: 梶靖, 那須克宏, 松枝清, 吉満研吾, 企画・編集 黒木嘉典, 高原太郎: 癌バイオマーカーとしての拡散強調磁気共鳴イメージング(DWI-MRI): コンセンサスと推奨事項. 日本磁気共鳴医学会 Body Diffusion ワーキンググループ, 2010
 29. 小林達伺, 佐竹光夫, 森山紀之: 特集: 消化器疾患の画像診断[放射線・MRI・超音波]—スタンダードから新しい診断技術 第8章 新しい肝・胆・膵の画像診断 2. Area detector CT を用いた肝・胆・膵の画像診断. 臨床消化器内科 25(7):1008-1013, 2010
 30. 高岡 了, 林 孝行, 佐竹光夫: IVその他(最新動向) 4. 腹部領域の診断・IVR の

- 最新動向－多軸血管撮影の有用性について. *INNERVISION* 25(5):80-82, 2010
31. K. Yamada, T. Oda, S. Hashimoto, T. Enomoto, N. Ohkohchi, H. Ikeda, H. Yanagihara, M. Kishimoto, E. Kita, A. Tasaki, M. Satake, Y. Ikehata, H. Nagae, I. Nagano, T. Takagi, T. Kanamori.: Minimally required heat doses for various tumour sizes in induction heating cancer therapy determined by computer simulation using experimental data. *International Journal of Hyperthermia* 26(5):465-474, 2010
 32. Miyagi-Maeshima A, Tochigi N, Yoshida A, Asamura H, Tsuta K, Tsuda H.: Clinicopathological analysis of multiple (5 or more) atypical adenomatous hyperplasia (AAH) of the lung: Evidence for the AAH-adenocarcinoma sequence. *J. Thorac. Oncol.* 5(4):466-471, 2010
 33. Yamamoto S, Tsuda H., Miyai K, Takano M, Tamai S, Matsubara O.: Cumulative alterations of p27Kip1-related cell cycle regulators in the ovarian clear cell carcinogenesis. *Histopathology* 56(6):740-749, 2010
 34. Yoshida A, Ushiku T, Motoi T, Fukayama M, Shibata T, Tsuda H.: Well differentiated liposarcoma with low-grade osteosarcomatous component: an underrecognized variant. *Am. J. Surg. Pathol.* 34(9):1361-1366, 2010
 35. Kobayashi T, Tsuda H., Moriya T, Yamasaki T, Kikuchi R, Ueda S, Yamamoto J, Matsubara O.: Expression pattern of stromal cell-derived factor-1 (SDF-1) chemokine in invasive breast cancer is correlated with estrogen receptor status and patient prognosis. *Breast Cancer Res. Treat.* 123(3):733-745, 2010
 36. Tsuda H., Kurosumi M, Umemura S, Yamamoto S, Kobayashi T, Osamura RY.: Validation of HER2 tests in core needle biopsy specimens from primary breast cancers in terms of interobserver reproducibility and concordance with surgically resected specimens. *BMC Cancer* 10(1):534, 2010
 37. Seki K, Tsuda H., Iwamoto E, Kinoshita T.: Histopathological therapeutic effect of radiofrequency ablation to primary breast cancer: with special reference to changes in cancer cells and stromal structure and comparison with enzyme histochemistry. *Breast Cancer* 18(1):20-23, 2011
 38. Tsuda H., Seki K, Hasebe T, Sasajima Y, Shibata T, Iwamoto E, Kinoshita T.: A histopathological study of radiofrequency ablation to breast cancer. *Breast Cancer* 18(1):24-32, 2011
 39. Yamamoto S, Kasajima A, Takano M, Yaegashi N, Fujiwara H, Kuzuya K, Kigawa J, Tsuda H., Kurachi H, Kikuchi Y, Sugiyama T, Tsuda H., Moriya T.: Prognostic value of the histological grading for ovarian clear-cell adenocarcinoma: a retrospective multi-institutional study of Japan Clear Cell Carcinoma Study Group. *Int. J. Gynecol. Pathol.* 30(2):129-138, 2011
 40. 佐々木由佳、津田 均: 乳管内乳頭腫. 腫瘍病理鑑別診断アトラス乳癌 16-20, 2010
 41. 島崎英幸、津田 均: 第3部-V. 小葉癌と乳管癌の鑑別. 腫瘍病理鑑別診断アトラス 乳癌 199-207, 2010
 42. 増田しのぶ、熊木伸枝、津田均: HER2 検査の精度管理. *病理と臨床* 29(4):353-359, 2011
 43. 佐々木由佳、津田均: 細胞診と生検検体の病理診断. *コンセンサス癌治療* 9(2):72-75, 2010
 44. 鈴木秀宣, 財田伸介, 河田佳樹, 仁木登, 西谷弘, 大松広伸, 土田敬明, 江口研二, 金子昌弘, 森山紀之: 肺がん CT 検診のための画像選別法. *電子情報通信学会論文誌 J93-D(4):522-534, 2011*
 45. 仁木登, 河田佳樹: 肺がん CT 検診のコンピュータ支援診断 (CAD). *医用画像ハンドブック (株式会社オーム社)* 761-777, 2010
 46. H.Suzuki, Y.Kawata, N.Niki, H.Ohmatsu, T.Tsuchida, K.Eguchi, M.Kaneko, N.Moriyama.: Comparative reading system for lung cancer CT screening【3rd JSPFI & 5th IWPF Scientific Presentation Award

- 受賞】. Joint Meeting combining, The Third meeting of the Japanese Society of Pulmonary Functional Imaging, 5th International Workshop for Pulmonary Functional Imaging 93, 2011
47. S.Saita, Y.Kawata, N.Niki, H.Ohmatsu, T.Tsuchida, K.Eguchi, M.Kaneko, N.Moriyama, Y.Nakano, M.Mishima.: Clinical chest CAD system for lung cancer, COPD, and osteoporosis based on MDCT images【3rd JSPFI & 5th IWPF Scientific Presentation Award 受賞】. Joint Meeting combining, The Third meeting of the Japanese Society of Pulmonary Functional Imaging, 5th International Workshop for Pulmonary Functional Imaging 163, 2011
 48. M.Matsuhiro, S.Saita, Y.Kawata, N.Niki, Y.Nakano, M.Mishima, H.Ohmatsu, K.Eguchi, M.Kaneko, N.Moriyama.: Segmentation of thoracic organs from multi-slice CT images. Joint Meeting combining, The Third meeting of the Japanese Society of Pulmonary Functional Imaging, 5th International Workshop for Pulmonary Functional Imaging 164, 2011
 49. S.Tani, K.Noma, H.Suzuki, S.Saita, Y.Kawata, N.Niki, M.Miyazaki, Y.Nakano.: Analysis of respiratory movement using 4-dimensional chest CT image【3rd JSPFI & 5th IWPF Scientific Presentation Award 受賞】. Joint Meeting combining, The Third meeting of the Japanese Society of Pulmonary Functional Imaging, 5th International Workshop for Pulmonary Functional Imaging 112, 2011
 50. J.Oya, Y.Kawata, N.Niki, T.Sugiura, N.Tanabe, Y.Takiguchi, K.Tatsumi.: Developments of thrombosis detection algorithm using the contrast enhanced CT images. Joint Meeting combining, The Third meeting of the Japanese Society of Pulmonary Functional Imaging, 5th International Workshop for Pulmonary Functional Imaging 164, 2011
 51. A.S.Maklad, M.Matsuhiro, Y.Kawata, N.Niki, T.Utsunomiya, M.Shimada, H.Nishitani.: Extraction of liver region from CT dataset based on blood vessel information【Best Poster Award 受賞】. International Forum on Medical Imaging in Asia 2011 pp.283-286, 2011
 52. Y.Hu, M.S.Ahamed, E.Takahashi, H.Suzuki, Y.Kawata, N.Niki, M.Suzuki, N.Moriyama G.Iinuma.: Extraction of colon segments from multi-slice CT images for colon cancer screening. International Forum on Medical Imaging in Asia 2011 pp.287-289, 2011
 53. N.Niki.: 【Invited talk】Chest CT images. International Conference on Medical Biometrics 2010
 54. N.Niki.: 【Invited talk】Computational anatomy for CAD. International Journal of Computer Assisted Radiology and Surgery 2010
- ②平成23年度
01. 島田直樹、大崎洋充、村野剛志、寺内隆司、篠原広行、森山紀之: FDG-PET/CT検査における物理学的指標に基づいた収集時間の最適化. 日本放射線技術学会雑誌 67(10), 2011
 02. Tomimatsu H, Kanematsu M, Goshima S, Watanabe H, Ono H, Asano T, Kondo H, Hoshi H, Moriyama N.: Uneven haustra on CT colonography: a clue for the detection of transperitoneal invasion from gastric cancer. Abdominal Imaging, 2011
 03. Goshima S, Kanematsu M, Watanabe H, Kondo H, Mizuno N, Kawada H, Shiratori Y, Onozuka M, Moriyama N, Bae KT.: Gadoxetate disodium-enhanced MR imaging: differentiation between early-enhancing non-tumorous lesions and hypervascular hepatocellular carcinomas. Eur J Radiol 79(2):108-112, 2011
 04. Watanabe H, Kanematsu M, Goshima S, Kondo H, Onozuka M, Moriyama N, Bae KT.: Staging hepatic fibrosis: comparison of gadoxetate disodium-enhanced and diffusion-weighted MR imaging--preliminary observations. Radiology 259(1):142-150, 2011
 05. Tsuge Y, Kanematsu M, Goshima S, Kondo H, Yokoyama R, Miyoshi T, Onozuka M, Moriyama N, Bae KT.: Abdominal vascular and visceral