

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（難病・がん等の疾患分野の医療の実用化研究事業）  
分担研究報告書

マルチモダリティ脳機能画像を用いた精神疾患の病態解明および診断ツールの開発  
(NIRS)

研究分担者	福田 正人	群馬大学大学院医学系研究科	教授
研究協力者	三國 雅彦	群馬大学大学院医学系研究科	名誉教授
研究協力者	成田 耕介	群馬大学大学院医学系研究科	講師
研究協力者	高橋 啓介	群馬大学大学院医学系研究科	助教
研究協力者	成田 秀幸	群馬大学大学院医学系研究科	助教
研究協力者	青山 義之	群馬大学大学院医学系研究科	助教
研究協力者	須田 真史	群馬大学大学院医学系研究科	助教
研究協力者	藤平 和吉	群馬大学大学院医学系研究科	助教

**研究要旨：**精神医療分野で唯一の先進医療である光トポグラフィー検査（近赤外線スペクトロスコピー NIRS）について、鑑別診断や転帰予測などにおける臨床的有用性を検討した。日本の7施設における多施設共同研究において、先進医療の対象となっている「うつ症状」を呈している大うつ病性障害・双極性障害・統合失調症の673名と健常者1,007名を対象とした解析により、大うつ病性障害の74.6%、双極性障害もしくは統合失調症のうち85.5%を正しく判別できた。この論文発表により、気分障害や統合失調症の診断のための補助検査としてNIRSが有用であり、臨床現場で簡易に実施できる臨床検査として実用化できることを示すことができた。この結果にもとづき、光トポグラフィー検査は精神疾患についての初めての臨床検査として、2014年4月より保険適応とすることが中央社会保険医療協議会において認められた。

#### A. 研究目的

精神医療分野で初めての先進医療「光トポグラフィー検査を用いたうつ症状の鑑別診断補助」（近赤外線スペクトロスコピー NIRS）について、その有用性を多施設共同研究において検討し、診療における補助検査としての実用化可能性を明らかにすることを目的とした。

#### B. 研究方法

先進医療において採用された検査方法を用いて、日本の7施設による多施設共同研究を行い、精神疾患の診断において光トポグラフィー検査がどの程度の有用性があるかを検討した成果を論文として発表した (Takizawa ら : Neuroimaging-aided

differential diagnosis of the depressive state. *NeuroImage* 2014)。参加した施設は、群馬大学・東京大学・国立精神神経医療研究センター (NCNP)・昭和大学 (現・慶應大学)・福島県立医科大学・鳥取大学・三重大学である。先進医療の対象となっている「うつ症状」を呈している大うつ病性障害・双極性障害・統合失調症の 673 名と健常者 1,007 名を対象とした。

### C. 研究結果

光トポグラフィ検査について従来より用いてきている積分値・重心値の 2 指標を用い、1 施設において臨床診断についての判別の検討を行ったうえで、その基準にもとづいて残りの 6 施設における個別のデータをどのくらい正しく判別できるかを検討した。

その結果、1 施設のみでも残りの 6 施設でも良好な結果が得られ、大うつ病性障害の 74.6%、双極性障害もしくは統合失調症のうち 85.5%を判別できた。光トポグラフィ検査のデータは、年齢や性別によって多少異なる傾向があるため、本研究は各疾患群の年齢と性別の割合を合致させて検討したものである。ただし、年齢と性別を揃えずに検討しても同様な結果になることが確認できている。

### D. 考察

本結果を解釈するうえでは、いくつかの前提がある。

第一は、対象となった精神疾患患者についての前提である。対象となったのは診断が確実な方で、診断が難しい方は含まれていなかったという、疾患診断についての前

提である。また、一定の年齢の範囲である程度のうつ状態にある方を対象としたので、高齢者や検査時のうつ症状が軽度な方は除外した。さらにアーチファクトが混入したデータも除外したので、最終的な結果は 185 名 (双極性障害 45 名、うつ病 74 名、統合失調症 66 名) の方について得られたものであった。

第二は、弁別法についての前提である。うつ状態にある「双極性障害または統合失調症」と「うつ病」の比較が中心で、双極性障害と統合失調症、あるいは精神疾患と健常者という比較は補助的なものであった。

第三は、結果に影響を与える可能性のある要因についての前提である。多くの被検者が向精神薬を服用していたため、服薬の影響を考慮する必要がある。また、測定にあたって皮膚の血流の影響は検討しなかった。

これら 3 つの前提については、Supplementary materials で予備的な解析の結果を示してあるが、結果の意味を考えるうえで念頭に置く必要がある。

この研究成果は、国立精神神経医療研究センター・東京大学・群馬大学でプレス発表を行い、読売新聞や日経産業新聞に掲載となった。

さらに本研究の結果等にもとづいて、2014 年 1 月に開催された中央社会保険医療協議会において、先進医療会議からの報告にもとづいて、本先進医療が 2014 年 4 月より保険適応となることが承認された。



## ■原著論文

- [1] Marumo K, Takizawa R, Kinou M, Kawasaki S, Kawakubo Y, Fukuda M, Kasai K (2014) Functional abnormalities in the left ventrolateral prefrontal cortex during a semantic fluency task, and their association with thought disorder in patients with schizophrenia. *NeuroImage* 85:518-526.
- [2] Sato H, Yahata N, Funane T, Takizawa R, Katura T, Atsumori H, Nishimura Y, Kinoshita A, Kiguchi M, Koizumi H, Fukuda M, Kasai K (2013) A NIRS-fMRI investigation of prefrontal cortex activity during a working memory task. *NeuroImage* 83:158-173.
- [3] Takei Y, Suda M, Aoyama Y, Yamaguchi M, Sakurai N, Narita K, Fukuda M, Mikuni M (2013) Temporal lobe and inferior frontal gyrus dysfunction in patients with schizophrenia during face-to-face conversation: a near-infrared spectroscopy study. *J Psychiat Res* 47:1581-9.
- [4] Kinou M, Takizawa R, Marumo K, Kawasaki S, Kawakubo Y, Fukuda M, Kasai K (in press) Differential spatiotemporal characteristics of the prefrontal hemodynamic response and their association with functional impairment in schizophrenia and major depression. *Schizophr Res*, in press.
- [5] Takizawa R, Fukuda M, Kawasaki S, Kasai K, Mimura M, Pu S, Noda T, Niwa S, Okazaki Y, the Joint Project for Psychiatric Application of Near-Infrared Spectroscopy (JPSY-NIRS) Group (2014) Neuroimaging-aided differential diagnosis of the depressive state. *NeuroImage* 85:498-507.

## ■総説

- [1] 福田正人 (2013) 臨床神経生理学から見

た精神疾患の病態生理. *精神経誌* 115:187-193.

- [2] 藤平和吉, 高橋啓介, 間島竹彦, 米村公江, 福田正人 (2013) 臨床現場における精神疾患分類と診断法—麻酔科との関連で. *臨床麻酔* 37:1290-1297.

## ■書籍

- [1] 福田正人, 須田真史, 小池進介, 西村幸香, 川久保友紀, 野田隆政, 吉田寿美子 (2013) NIRS. In: 山内俊雄・松田博史 『脳画像でみる精神疾患』, 新興医学出版社, 東京, pp. 91-110.
- [2] 福田正人 (2013) 精神科領域における NIRS 画像. In: 北川泰久・寺本明・三村將 編 『神経・精神疾患診療マニュアル』 (日本医師会雑誌 第142巻・特別号(2)) S12.
- [3] 福田正人 (2013) 統合失調症. In: 精神保健福祉白書編集委員会 『精神保健福祉白書 2014年版—歩み始めた地域総合支援』, 中央法規, 東京, p159.
- [4] 福田正人 (2013) 発達精神病理としての統合失調症—脳と生活と言葉. In: 福田正人, 糸川昌成, 村井俊哉, 笠井清登編 (2013) 『統合失調症』, 医学書院, 東京, pp. 59-66.
- [5] 福田正人 (2013) 統合失調症の基礎知識—診断と治療についての説明用資料. In: 福田正人, 糸川昌成, 村井俊哉, 笠井清登編 (2013) 『統合失調症』, 医学書院, 東京, pp. 25-36.
- [6] 福田正人, 糸川昌成, 村井俊哉, 笠井清登 (2013) 『統合失調症』, 医学書院, 東京, pp. 753

## 2. 学会発表

- [1] 福田正人, 須田真史, 武井雄一, 山口実穂, 桜井敬子, 成田耕介: NIRS から見た双極性障害. 第12回 Bipolar Disorder 研究会, 東京, 2013. 11. 30.
- [2] 福田正人: 医療の中で見えてくるニーズ—生活と脳科学の視点から: 機能回復や障害の中から希望をどう見出していく

- のかを考える (学会シンポジウム：私たちはニーズとどう向き合うのかーそれぞれの視点からの協働を目指してー)、第21回 日本精神障害者リハビリテーション学会, 沖縄, 2013. 11. 29.
- [3] 福田正人：「生活と脳」について統合失調症から学んだこと. 第12回 東信精神科治療研究会 (特別講演), 上田, 2013. 11. 20.
- [4] 福田正人：NIRS データの特徴と波形判読の基礎. 第2回 NCNP 光トポグラフィー判読セミナー, 東京, 2013. 11. 16.
- [5] 須田真史, 武井雄一, 青山義之, 桜井敬子, 成田耕介, 福田正人：NIRS を用いた対人会話場面中の脳機能モニタリング (シンポジウム3). 第43回 日本臨床神経生理学会学術大会, 高知, 2013. 11. 8.
- [6] 福田正人：Real-world neuroimaging しての NIRS の意義 (教育講演 12・後半). 第43回 日本臨床神経生理学会学術大会, 高知, 2013. 11. 8.
- [7] Kasagi M, Fujihara K, Kogure W, Motegi T, Takei Y, Suda M, Suzuki Y, Tagawa M, Sakurai N, Narita K, Fukuda M : Relationship of structural and resting functional MRI with gambling task performance in human brain reward systems of adolescents and adults. *International Symposium of Adolescent Brain & Mind and Self-regulation*, Tokyo, 2013. 10. 27.
- [8] Fukuda M, Suda M, Takei Y, Sakurai N, Yamaguchi M, Aoyama Y, Takahashi K, Narita K : Real-world Neuroimaging in Psychiatry using Near-infrared Spectroscopy (Symposium 2: Cognition and Emotion in Schizophrenia and Mood Disorders: Findings from Lab and Real-World). *The 15th Anniversary Meeting of Korean Society for Schizophrenia Research "New Horizons of Schizophrenia"*, Seoul, 2013. 10. 25.
- [9] 福田正人：光トポグラフィーについて. 第4回 国立精神・神経疾患研究センター病院光トポグラフィー講習会, 東京, 2013. 9. 28.
- [10] 福田正人：脳科学の発展と精神疾患 (教育講演 III). 第60回 北関東医学会総会, 前橋, 2013. 9. 27.
- [11] 福田正人：心理現象・精神疾患の脳機能と近赤外線スペクトロスコピー NIRS. 神経変性疾患コンソーシアム J-CAN, 東京, 2013. 8. 31.
- メディア報道
- [1] 日経産業新聞「うつ症状、高精度で特定ー群馬大など 光トポグラフィーで」, 2013. 6. 21.
- [2] 読売新聞「精神疾患 血液量で判定 光トポグラフィー検査」, 2013. 9. 5.
- [3] 日経メディカル「精神疾患を客観的に評価ーNIRS でうつ症状を鑑別」, 2013. 10. 号
- 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）

分担研究報告書

重粒子線治療臨床研究：治療抵抗性小児骨軟部腫瘍、頭頸部悪性黒色腫に対する重粒子線治療

研究分担者 大野 達也 群馬大学重粒子線医学センター 教授

研究要旨：群馬大学では、総合病院という利点を活かして重粒子線治療を含む集学的治療の臨床試験に取り組んでいる。本研究では、小児がん、頭頸部腫瘍（悪性黒色腫）といずれもこれまでの治療には抵抗性で満足できる成績ではなかった疾患の臨床研究の進捗状況を報告する。

A. 研究目的

群馬大学重粒子線医学センターは、大学の治療施設としては国内初、世界でも第5番目の重粒子線稼働施設である。重粒子線とは放射線の1つであり、ヘリウムイオンよりも重いイオンを用いたビームを指す。がん治療における、従来のエックス線と比べた重粒子線の特色は、1) 線量集中性に優れるため、有害反応を少なくできる、2) 生物効果が高いため、従来のエックス線抵抗性腫瘍に対しても有効、3) 短期治療が可能で早期の社会復帰が期待できる、という点にある。これまでの放射線医学総合研究所（放医研）や兵庫県立粒子線医療センターは単科治療施設であったが、当センターは総合病院に設置されているため、重粒子線を含む集学的治療が可能で、がん以外に併存症を持つ患者に対して専門医が対応できるなどの利点を有している。

群馬大学の重粒子線治療は、非小細胞肺癌（Ⅰ期）、前立腺癌、肝細胞癌、直腸癌（術後骨盤内再発）、頭頸部腫瘍（非扁平上皮癌、

肉腫、悪性黒色腫）、骨軟部腫瘍、頭蓋底腫瘍、リンパ節再発など、先行施設である、放医研で安全性や有効性が確認されている疾患を対象として開始された。また、4年目の平成25年には、施設の利点を生かした集学的治療法開発として、小児骨軟部腫瘍、去勢抵抗性前立腺癌、局所進行膵癌、非小細胞肺癌（Ⅲ期）、局所進行子宮頸癌に対する重粒子線治療も開始された。

治療開始1年目には92名、2年目には214名、3年目には315名の治療を行い、平成26年1月までの治療人数はのべ1000名を超えている。

骨軟部腫瘍に対する粒子線治療は、1996年以来、主に成人を対象として放射線医学総合研究所（千葉市）で行われ、良好な治療成績が得られてきた。しかし、小児科医が不在等の理由により、小児骨軟部腫瘍ではその意義は十分に検討されているとは言えなかった。

頭頸部領域においてはX線に対し抵抗性である悪性黒色腫症例の治療において重粒

子線治療の有効性が期待されている。特に、悪性黒色腫は遠隔転移の頻度が高いため、全身的治療との併用の重要性が指摘されている。

群馬大学では、総合病院で小児がんの診療チーム、頭頸部がん診療チームを有するという利点を活かし、両腫瘍に対する重粒子線治療の臨床研究を開始した。

## B. 研究方法

### ① 小児骨軟部腫瘍

成人では有効性及び安全性が確認されている骨軟部腫瘍であるが、小児においては十分な検討が行われてこなかった。そこで、「治療抵抗性小児原発性骨軟部腫瘍に対する炭素イオン線治療の前向き観察研究（プロトコール番号 1102）」を作成した。目的は、治療抵抗性の小児原発性骨軟部腫瘍に対する炭素イオン線治療の安全性について検討することである。プライマリーエンドポイントは急性期（90日以内）有害反応発生割合とし、セカンダリーエンドポイントとして局所一次効果ならびに局所制御を確認することとした。

適格条件は、組織学的に診断された原発性骨軟部腫瘍、手術非適応例もしくは手術拒否例、通常の放射線治療や化学療法に抵抗性の腫瘍、年齢が6歳以上16歳未満、CT・MRIにて腫瘍の計測が可能、6か月以上の予後が期待できる、Performance status (PS) が0-3、本研究の参加について代諾者から文書で同意が得られている、とした。主な不適格条件は、金属等線量計算に影響のある人工物を有する場合、消化管に浸潤がある場合、活動性で難治性の感染を有する場合、とした。

炭素イオン線治療は、群馬大学重粒子線医学センターに設置された医用重粒子加速器および照射装置を用い行う。線量分割と総線量は1日1回で週4回、合計16回の照射を基本とし、骨肉腫では1回4.4GyE、総線量70.4GyE、骨盤部の腫瘍では1回4.2GyE、総線量67.2GyE、椎体の腫瘍では1回4.0GyE、総線量64.0GyE、頭蓋底の腫瘍では1回3.8GyE、総線量60.8GyEとする。総線量は、それぞれ成人で確立されたレベルを用いるが、正常組織の耐容線量を遵守することを優先するために一つ下の総線量レベルで治療を行うことを許容した。すなわち、骨肉腫では1回4.2GyE、総線量67.2GyE、骨盤部の腫瘍では1回4.0GyE、総線量64.0GyE、椎体の腫瘍では1回3.8GyE、総線量60.8GyE、頭蓋底の腫瘍では1回3.6GyE、総線量57.6GyEがそれぞれ許容された。

診療体制は、当院小児科を窓口として重粒子線医学センターと十分な連携のもと紹介元の医療機関と連絡をとった。また、小児腫瘍専門部会を組織し、小児科医、放射線治療医、医学部物理士等で個々の症例の治療状況をレビューした。

### ② 頭頸部悪性黒色腫

目的は、頭頸部腫瘍における粘膜悪性黒色腫患者に対する16回照射による炭素イオン線治療と、化学療法の併用療法の有効性及び安全性を確認することとした。

主要評価項目（プライマリーエンドポイント）は3年生存割合。副次的評価項目（セカンダリーエンドポイント）は、1）局所一次効果（奏効率）、2）局所制御割合、3）無増悪生存割合、4）急性期有害事象発生割合、



5) 晩期有害事象発生割合、6) QOL とした。炭素イオン線治療 57.6Gy(RBE) または 64.0Gy(RBE) / 16 回、ならびに DAV 療法を同時に開始する。

・DTIC (一般名: ダカルバジン)、ACNU (一般名: 塩酸ニムスチン)、および VCR (一般名: ビンクリスチン硫酸塩) を用いる化学療法 (DAV 療法) を炭素イオン線と同時に進行。5 週間で 1 コース (Day1-5) として、計 3 コース DAV 療法を行うこととした。

### C. 研究結果

小児がんでは、これまでに 5 例が登録され、総線量は 67.2Gy(RBE) が 2 例、70.4Gy(RBE) が 3 例でいずれも予定の照射を完遂できた。組織学的には、Alveolar soft part sarcoma、Ewing's sarcoma、Undifferentiated spindle cell sarcoma、骨肉腫 (2 例) であった。部位別には骨盤部 3 例、胸部 2 例であった。血液、非血液毒性でグレード 3 以上の反応は認められていない。専門部会においても予定症例数の 6 例で安全性が確認された後に、第 2 次プロトコールに移行することが確認された。腫瘍に対する効果も全例で局所制御が得られており、初期の治療効果は良好であった。

悪性黒色腫では、Ⅲ期 1 例、Ⅳ期 6 例の合計 7 例が登録されたが、1 例にグレード 3 の粘膜炎が認められた以外にはグレード 3 以上の晩期有害反応は観察されていない。1 年局所制御割合、無病生存割合、全生存割合は 100%、57%、83% で、進行例を対象としていることを考えると初期の経過は良好であると考えられた。

### D. 考察

原発性 (悪性) 骨軟部腫瘍に対する重粒子線治療は、放射線医学総合研究所 (放医研) にて 1996 年 6 月に開始された。第 I 相となる線量増加試験を経て至適な線量分割が決定された。その後、2000 年 4 月に開始された第 II 相試験では、2008 年 8 月までに 362 名の患者が登録され、そのうち治療後半年を経過した 331 名 (350 病変) の解析が行われた。治療に用いられた線量の内訳は、64.0GyE (19 名)、67.2GyE (21 名)、70.4GyE (299 名)、73.6GyE (10 名) であった。全例の局所制御率は、2 年 88%、5 年 79% で全生存率は 2 年 79%、5 年 57% と良好であった。皮膚における grade3 以上の早期有害反応は 2 名、晩期有害反応は 7 名 (grade3 が 6 名、grade4 が 1 名) であった。解析の結果、皮膚の晩期有害反応のリスク因子は、総線量、皮下への腫瘍浸潤、腫瘍の容積、仙骨部発生、切除の既往、化学療法の既往、二門照射であった。その後、総線量を 70.4GyE とし、三門以上で皮膚の線量を減じるなどの工夫をすることにより、皮膚の重篤な有害反応は出現しなくなっている。上記 2 つのプロトコールの合同解析によれば、患者の年齢中央値は 52 歳、腫瘍占拠部位は骨盤部 298 名、傍脊椎 89 名、その他 27 名、組織学的には脊索腫 (頭蓋底を除く) 126 名、骨肉腫 66 名、軟骨肉腫 63 名、骨原発原始神経外胚葉性腫瘍 (PNET) 23 名、骨原発悪性線維性組織球腫 14 名、その他の骨腫瘍 12 名、軟部原発悪性線維性組織球腫 16 名、悪性末梢神経腫瘍 (MPNST) 15 名、滑膜肉腫 8 名、脂肪肉腫 8 名、軟部原発原始神経外胚葉性腫瘍 (PNET) 5 名、平滑筋肉腫 5 名、横紋筋肉腫 5 名、その他 23 名であった。脊索腫の 5 年局所制御率は

89%、5年全生存率は85%、体幹部骨肉腫65名の5年局所制御率は62%、5年全生存率は28%、軟骨肉腫63名の5年局所制御率は65%、5年全生存率は59%であった。これらの結果は、対象が非切除例で放射線抵抗性の腫瘍が大半であることを考慮すると良好な治療成績と考えられる。

放医研における報告は14歳以上を対象にした治療成績であり、小児に対する炭素イオン線治療の経験は十分とは言えない。これまでの放医研の臨床試験から得られた、炭素イオン線の正常組織に対する耐容線量は、成人においては安全性が確認されているものの、小児における正常組織の耐容線量や腫瘍制御に要する線量は、改めて確認する必要がある。本プロトコルでは、放医研で確立された炭素イオン線の標準的な線量分割法が小児に対しても適応可能かどうかについて引き続き検討していく予定である。

頭頸部悪性黒色腫については、先行する放医研で1997年4月から開始された第3番目のプロトコルでは、57.6 GyEまたは64.0 GyE/16分割/4週間による第2相試験が行われた。328病変におけるGrade 3の急性期有害反応は皮膚が15名、粘膜が45名にそれぞれ認められたが、Grade 4以上の反応は観察されなかった。Grade 2の晩期有害反応は皮膚が7名、粘膜が8名で認められたものの、Grade 3以上の重篤な反応は認められなかった。全症例の5年局所制御率は70%、5年全生存率は48%であった。組織型別の5年局所制御率と5年全生存率はそれぞれ、腺様嚢胞癌が74%と68%、腺癌が81%と56%であった。群馬大学の治療成績がこ

れを再現できるかどうかについては今後症例集積を続ける中で検討していく予定である。

## E. 結論

治療抵抗性小児原発性骨軟部腫瘍ならびに頭頸部悪性黒色腫に対する炭素イオン線治療プロトコルを作成し、登録を開始した。これまでのところ、試験継続に影響するイベントは観察されていない。

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

大野達也、金澤崇、清原浩樹、荒川浩一、中野隆史. 小児がんに対する粒子線治療  
小児科 2013;54:1931-8

## 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（難病・がん等の疾患分野の医療の実用化研究事業）  
分担研究報告書

頭頸部悪性腫瘍（粘膜悪性黒色腫）に対する化学療法併用炭素イオン線治療の有効性・  
安全性についての第 II 相臨床試験

研究分担者 近松 一朗 群馬大学大学院医学系研究科  
耳鼻咽喉科・頭頸部外科 教授

**研究要旨：** 悪性黒色腫は、再発率が高いのみならずリンパ節、肺、肝、脳など様々な臓器に転移を来す非常に予後が悪い疾患である。頭頸部領域の局所進行粘膜悪性黒色腫においても手術、放射線治療、化学療法を併用した場合でも 5 年生存率は 20 - 35%程度と言われており、新しい治療法の開発が望まれるがん腫である。

放射線治療の一つである炭素イオン線では、1) 低酸素細胞に対しても有効、2) 細胞周期による放射線感受性の差が小さい、3) 照射後における放射線損傷からの回復が少なく、分割照射の影響が小さい、などの利点が明らかにされている。また、腫瘍の形状に合わせてブラッグピーク部分を拡大して照射することにより、生物学的に優れた線量集中性を示す。今回、頭頸部の粘膜悪性黒色腫に対する集学的治療として、この炭素イオン線治療と化学療法併用療法の安全性と有効性を確認する。

#### A. 研究目的

頭頸部領域の悪性黒色腫患者を対象に、化学療法を併用した炭素イオン線治療の第 II 相臨床試験を行い、その安全性と有効性を評価する。

#### B. 研究方法

頭頸部領域の病理組織学的に確認された粘膜悪性黒色腫で、頸部リンパ節転移や遠隔転移のない患者を対象とする。

化学療法としては、DAV 療法（一般名：DTIC:ダカルバジン、ACNU:塩酸ニムスチン、VCR:ビンクリスチン硫酸塩）を炭素イオン線治療に合わせて施行する。1 コース目は炭素イオン線治療と同時に行い、5 週間で 1 コースとして計 3 コース DAV 療法を行う。炭素イオン線治療は、1 日 1 回で 4 回/週の

照射を基本とし、原則として合計 64.0 GyE を用いるが、粘膜が広範囲に照射される場合など、有害事象の回避が必要な際は 57.6 GyE とする。

評価項目としては、奏効率、局所制御期間、無増悪期間、生存期間と共に急性期及び晩期の有害事象について評価する。

#### C. 研究結果

当院で重粒子線治療が開始以来、頭頸部領域の悪性黒色腫 25 例に対して炭素イオン線治療を行った。このうち、3 例は皮膚悪性黒色腫と頸部リンパ節転移症例であり、22 例が頭頸部粘膜悪性黒色腫であった。

11 例は炭素イオン線照射単独治療が行われ、11 例に DAV 療法併用炭素イオン線治療が施行された。

DAV 療法併用前の炭素イオン線治療単独症例 11 例では、局所奏効率は 10 例/11 例 (91%) であり、遠隔転移の症例は 8 例/11 例 (73%) であった。

DAV 療法併用炭素イオン線治療が施行された 11 例の内訳は、T3 症例 5 例、T4a 症例 6 例であった。11 例中 3 例は治療終了直後であり効果判定が未施行のため、残り 8 例について評価を行った。その結果、局所一次効果 (奏効率) は、6 例/8 例 (75%) であった。また治療後の遠隔転移の症例は 4 例/8 例 (50%) であった。両群間でフォロー期間も異なるため、引き続き経過を観ていく必要がある。治療症例中、有害事象により炭素イオン線治療が中止になった症例はなかった。また DAV 療法については、骨髄抑制により化学療法が延期となった症例はあったが、Grade 4 の有害事象により治療が中止になった症例はなかった。

#### D. 考察

頭頸部粘膜悪性腫瘍は、その頻度は高くないが非常に予後の悪い疾患であり、治療に難渋する疾患である。しかしながら、炭素イオン線治療の出現により局所制御率の改善が期待される。実際に頭頸部粘膜悪性黒色腫に対して炭素イオン線単独の治療での局所奏効率は 91%であった。一方で、遠隔再発率は 73%であり遠隔転移や再発の制御が問題となってきた。そのために今回化学療法として DAV 療法を併用した炭素イオン線治療の臨床試験に至った。これまでの治療症例の結果は局所奏効率 75%、遠隔転移率 50%であった。現在までのところ DAV 療法併用炭素イオン線治療の方が遠隔転移率は低いを観察期間の違いもあり、局所制

御期間とともに無増悪期間について今後経過を観察していく。また DAV 療法併用炭素イオン線治療において有害事象による中止例はなかったことより、本治療は安全に行える治療であり、今後更に症例を増やしていく予定である。

#### E. 結論

頭頸部粘膜悪性黒色腫に対して DAV 併用炭素イオン線治療を現在までに 11 例施行した。これまでのところ、本治療は安全に行える治療であり、その有効性についての評価を今後継続して行っていく予定である。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

なし

##### 2. 学会発表

高安幸弘, 紫野正人, 豊田実, 高橋克昌, 近松一朗, 斎藤淳一, 白井克幸, 大野達也, 中野隆史. 群馬大学における頭頸部非扁平上皮癌に対する重粒子線治療成績. 日耳鼻 116:524, 2013.

#### 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（難病・がん等の疾患分野の医療の実用化研究事業）  
分担研究報告書

未熟樹状細胞局所注入療法併用 X 線及び炭素イオン線治療の安全性・有効性に  
関する臨床研究

研究分担者 鈴木 義行 群馬大学大学院医学系研究科 准教授

**研究要旨：**重粒子線治療や定位放射線治療・強度変調放射線療法などの先端放射線治療により、多くの腫瘍で高い局所制御率が報告されている。従って、更なる予後改善には、遠隔転移の抑制が重要な課題となっている。我々は、食道癌患者において、化学放射線療法により腫瘍特異的な腫瘍免疫が増強することを明らかにしており、放射線治療による抗腫瘍免疫誘導をさらに強化することにより遠隔転移を抑制できる可能性がある。

そこで、局所進行食道癌患者において、化学放射線治療と免疫細胞療法（未熟樹状細胞の腫瘍内局注、および、活性化自己リンパ球の静脈内投与）併用療法の安全性・有効性を検討する臨床試験と同時に、放射線（X 線、重粒子線）による抗腫瘍免疫誘導のメカニズム、免疫誘導の強化法などについて、臨床生検組織・血液の解析や動物実験モデル・等にて検討する。

#### A. 研究目的

重粒子線治療や定位放射線治療・強度変調放射線療法などの先端放射線治療により、近年では、多くの腫瘍で 80～90%を越える高い局所制御率が報告されている。従って、更なる予後改善には、遠隔転移の抑制が重要な課題となっている。我々はこれまでに、食道癌患者において、化学放射線療法により特異的な腫瘍免疫が増強することを明らかにしており（Suzuki Y, et al. Cancer Res, 2012）、放射線治療による抗腫瘍免疫誘導をさらに強化することにより遠隔転移を抑制できる可能性があると考えている。

局所進行食道癌は、手術と化学放射線治療の予後がほぼ同じだが、化学放射線療法

の予後は、I 期 56%、切除可能 II-III 期 29%、切除不能 II-III 期 18%（JROSG 消化器グループ調査報告 2008）、生存率はいまだ満足する状況ではなく、また、放射線治療後の局所再発、及び、遠隔転移が高頻度に認められ、局所再発、遠隔転移、どちらも改善が必要で、新たな治療法の開発が必要である。これまでの我々の研究成果を踏まえ、臨床研究として、食道癌患者において、現在の標準的治療の一つである化学放射線療法に免疫細胞療法を併用することにより、放射線（X 線、重粒子線）による抗腫瘍免疫誘導が強化されるか、結果として、遠隔転移の抑制、生存率の改善が得られるかどうか、を確認する。

同時に、放射線（X線、重粒子線）による抗腫瘍免疫誘導のメカニズム、免疫誘導の強化法、などについて、臨床生検組織・血液の解析や動物実験モデル・等にて研究する。

## B. 研究方法

臨床研究：局所進行食道癌患者（T2-3N0-1M0-1a、T4を除くStageII-IVA；UICC）に対し、現在の標準的治療である化学放射線療法（放射線療法と化学療法（5FU、及び、CDDPの静脈内投与）の同時併用療法に加え、免疫療法（未熟自己樹状細胞の腫瘍内局所投与、活性化自己リンパ球の静脈内投与療法）の同時併用を行い、本併用治療における有効性と安全性を適切なコントロール群などと比較検討し、評価する。

有効性の指標としては、局所制御率、生存期間、生存率、無増悪期間、などを用いる。安全性としては、有害事象の種類と程度・発現頻度・など、有害事象と放射線治療・化学療法・免疫細胞療法との因果関係など、を検討する。

### 適格基準

- 1) 局所進行食道癌患者（T2-3N0-1M0-1a、T4を除くStageII-IVA；UICC）で初回治療として化学放射線療法を施行予定
- 2) 化学放射線療法開始前に成分採血が実施可能である
- 3) 同意取得時の年齢が20歳以上、80歳未満である
- 4) 一般状態（P.S.）が0～2である
- 5) 少なくとも3ヶ月以上の生存が予想される

- 6) 適切な骨髄機能、肝機能、腎機能が保たれている
- 7) HLAがA2かA24のどちらか、もしくは、その両方
- 8) 本研究に参加する同意が患者本人から文書で得られている

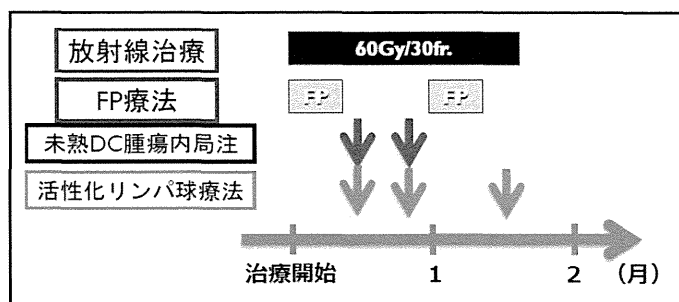
### 除外基準

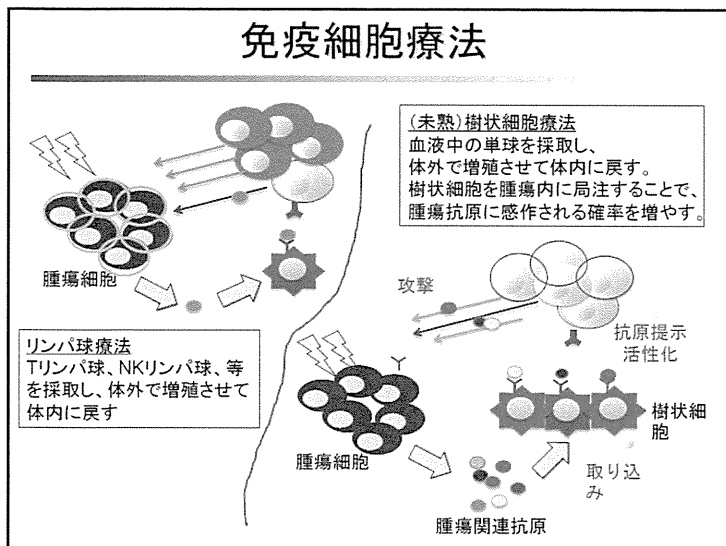
- 1) 間質性肺炎の既往あるいはその徴候を有している
- 2) 活動性の自己免疫疾患を有している
- 3) 活動性の心疾患を有している
- 4) コントロール困難な感染症（敗血症、肺炎等）を有している
- 5) 重篤な薬物アレルギーの既往がある
- 6) ステロイド剤の継続的な全身投与（プレドニン換算21mg以上）を受けている
- 7) 妊婦あるいは妊娠の可能性があり、または授乳中である
- 8) HIV抗体及びHTLV-1抗体のいずれかが陽性である
- 9) その他、担当医師が被験者として不適当と判断した患者

研究期間：臨床試験審査委員会承認後～2017年3月

目標症例数：20例

### ・治療スケジュール（予定）





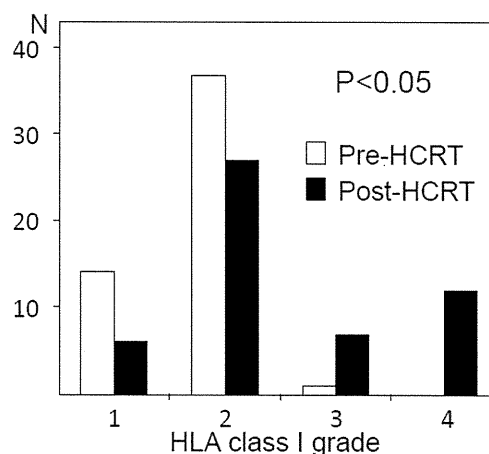
基礎研究：当施設にて術前温熱化学放射線療法（HCRT）が施行された直腸癌患者 86 例について、治療前及び手術検体のパラフィン固定切片を用いて腫瘍の HLA class I の発現と予後との相関について免疫組織化学にて検討した。

### C. 研究結果

臨床研究：現在、施設内の治験審査委員会にてプロトコルが承認され、患者の受け入れ準備中である。

基礎研究：直腸癌患者に対する術前放射線治療（温熱療法・化学療法併用）により、27 例で腫瘍の完全消失が認められた。治療前後の組織が比較できる 59 例のうち、腫瘍の細胞膜の HLA class I の発現は約半数（29 例）の症例で増強した。ただし、HLA class I の発現と予後との有意な相関は認められなかった。

・ HLA class I 発現の変化



### D. 考察

基礎研究：本研究では、HLA class I の発現と予後に相関が認められなかったが、(温熱療法・化学療法併用)放射線治療は術前治療であり、手術に関する因子が予後に大きく影響したためと考えられる。しかし、治療による HLA 発現の増強が確認できたことは、腫瘍の HLA 発現低下による免疫寛容状態を改善できることを意味しており、T 細胞性免疫療法の効果を増強する可能性が考

えられた。

## E. 結論

臨床研究：患者の受け入れ準備中であり、年度内、もしくは、次年度早々には治験開始できる予定である。

基礎研究：(温熱療法・化学療法併用) 放射線治療により HLA class I の発現増強が認められた。放射線治療により腫瘍の免疫寛容状態を改善できる可能性が考えられた。

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

なし

### 2. 学会発表

鈴木義行. 食道扁平上皮癌患者における、化学放射線療法による抗原特異的免疫反応誘導 (ワークショップ)、第 22 回日本癌病態治療研究会、2013 年 6 月 27-28 日、東京

佐藤浩央、鈴木義行、井出宗則、野田真永、安藤謙、尾池貴洋、吉本由哉、小此木範之、浅尾高行、中野隆史. 術前温熱化学放射線療法が施行された直腸癌患者における MHC class I 発現の変化と予後に関する検討、第 51 回日本癌治療学会学術集会、2013 年 10 月 24-26 日、京都

鈴木義行. 放射線治療による抗腫瘍免疫誘導-免疫放射線療法の可能性- (ランチョンセミナー)、第 51 回日本癌治療学会学術集会、2013 年 10 月 24-26 日、京都

Suzuki Y. Radiation-induced anti-tumor

immunity and its clinical role (Symposium), The 2nd International Symposium of Gunma University Program for Leading Graduate Schools. Jan. 24, 2014, Maebashi, Japan

## 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



切除不能小児がんに対する炭素イオン線治療の有効性・安全性を評価する第Ⅱ相試験

研究分担者 荒川 浩一 群馬大学大学院医学系研究科 教授

研究分担者 金澤 崇 群馬大学医学部附属病院 助教

**研究要旨：**重粒子線（炭素イオン線）治療は強い生物効果と優れた線量分布により外科的切除の困難な症例や放射線抵抗性腫瘍に対しての画期的な治療オプションとして注目されている。群馬大学は国内大学病院としては初の重粒子線（炭素イオン線）治療設備を保有しており、年間数百例の治療を行っている。重粒子線の特性は難治性小児がんに対しても有用なオプションとなる可能性を持っているが、国内外でも実際上の運用の難しさもあり小児に対する治療経験は極めて乏しい。我々は自施設研究として開始した小児骨軟部腫瘍に対する炭素イオン線の Phase I 試験の結果と、年少例の鎮静下治療の経験を踏まえ、第Ⅱ相試験の準備段階にある。また、小児がんに対する粒子線治療の効果的な活用、研究のため施設連携によるネットワーク化が必須と考えられる。

#### A. 研究目的

小児がんの予後は強力な集学的治療によって飛躍的に改善しているが、化学療法や放射線治療に抵抗性の組織型や切除不能例など難治例の予後は極めて不良である。また、長期生存例において強力な放射線治療や化学療法による二次がん発生が近年大きな問題になっている。

炭素イオン線治療はこれらの問題点を克服しうる特性を持っており、安全性、有効性の検証ののちの保険収載を含めた一般化が強く望まれている。

小児がん治療に必要な集学的治療チームを備えた炭素イオン線治療施設は全世界的にも極めて希少であり、ハイデルベルク大学（独）と群馬大学のみである。群馬大学では自主研究として平成 23 年より、小児を対

象に第一相試験を開始している。現在 5/6 例を終了し、平成 26 年早期には終了の見込みである。

これまで、炭素イオン線治療のほとんどは成人での報告であるが、二次発がんを防ぐ、手術による後遺障害を防ぐといったメリットは小児がん領域において最大限に発揮されるものと考えられ、前向き試験による検証は急務である。予定する第Ⅱ相試験は小児固形がん臨床試験共同機構と連携し、あらゆる切除不能小児固形がんを対象としての実施を予定している。

難治性小児がんに対する有望な新規治療である炭素イオン線治療の有効性、安全性を検証し、将来的な保険収載を含めた一般化を目指す。

## B. 研究方法

重粒子線治療に限らず、年少患者に対する放射線治療の最大の問題は安静保持ができないことによる実際の治療運用の困難さであり、これらの解決のために各医療機関では薬物を用いた鎮静下治療が行われている。国内小児医療における鎮静は麻酔科医の不足もあり、ほとんどの場合小児科担当医によって薬物投与が行われている。放射線治療は途中中断が可能である画像診断よりも強い鎮静状態を必要とするため、治療中における呼吸、循環の不安定化などのリスクをいかに最小化するかが安全な治療の鍵となる。

重粒子線治療や陽子線治療などの粒子線治療は照射範囲を厳密に設定することが可能で、生物効果も高いことから患者は通常の放射線治療(リニアック)よりもさらに厳密に固定される必要があり、このことが小児への粒子線治療の最大の障壁となっている。

本研究においては麻酔科医、小児科医、放射線医の緊密な連携のもとでの適切な鎮静手技の開発が必須であり、今年度、重粒子線治療の適応と考えられる幼児患者に対してインフォームドコンセントを得た上で、国内初の鎮静下での炭素線治療を行った。

デクスメデトミジンは $\alpha 2$  アドレナリン受容体作動薬であり、呼吸数、酸素飽和度への影響が低い、鎮痛作用、抗不安作用と自然睡眠に近い鎮静状態を得ることができることなどの優れた特性を持つ薬剤である。成人領域では周術期、集中治療管理で広く使われるようになり、小児においても気道閉塞のリスクの高い患者での画像診断での有用性が報告されている。粒子線治療では正

確な位置決めのために長時間強い固定を行う必要があり、呼吸変動の危険の少ない本剤を用いた鎮静下治療を計画した。

デクスメデトミジンの副作用としては低血圧、不整脈など循環器系への影響が報告されている。そのため、対象患者においては事前に心エコー検査、心電図検査による循環器系の評価を行い、治療前画像診断時の試験投与、および初回導入時は麻酔科医による全身麻酔に準じた管理を行い、安全を担保した。

## C. 研究結果

1 歳発症の治療抵抗性上顎洞未分化肉腫の患者に対し、デクスメデトミジン鎮静下における炭素線治療を行った。本治療施行にあたっては多職種カンファレンスによる複数回の十分な検討と小児科医、放射線科医による独立した説明を行い、保護者から文書によるインフォームドコンセントを取得した。

患者側の事前準備として生理機能検査、およびプライマリーナースによる練習などのプリパレーションを行い、前項での記述の如く画像検査の機会を利用してのデクスメデトミジンの試験投与を行った。

施設側の事前準備としては小児に対しての気道確保や危惧による苦痛に配慮した固定具の作成、放射線照射下での微量点滴装置の作動試験、モニター配置、救急時の手順確認など複数回のシミュレーションを行った。また、鎮静下陽子線治療をすでに行っている筑波大学にスタッフを派遣し、治療の見学、意見交換を行った。

これらのシミュレーションの結果をもとに手順を作成し、実際の治療を行った。全

16回の治療を問題なく終了し、およそ今回作成した手順で実際の運用が可能であることが確認された。

#### D. 考察

粒子線治療設備は国内でも限られており、治療を受けようとする患者、および患者家族は遠距離転院を余儀なくされる場合がある。当院ではPhase I 試験において2例の学童期の遠距離転院を受け入れ、すでに成人治療で確立した周辺宿泊施設との協力体制、および県外からの病弱児養護学校の短期転校の受け入れを行い、問題なく対応可能であることを確認した。

また、全国小児がん治療施設への炭素イオン線治療の認知度の向上により、徐々にコンサルテーション例が増加してきており、適応候補症例に関してはTumor Boardでの多職種による治療適応検討会を開催し、厳密な適応判定を行う体制を確立した。

#### E. 結論

現在、国内で陽子線治療を含め、小児がんに対する粒子線治療を施行可能な施設は筑波大学、国立がん研究センター東病院、静岡がんセンター、(いずれも陽子線治療施設)、および群馬大学(重粒子線治療)であり、各施設では小児科医、放射線科医、麻酔科医、コメディカル、放射線物理スタッフの緊密な連携のもとで治療が行われている。今後の保険収載とさらなる適応拡大、および希少施設の有効活用の点から施設間の緊密な情報交換が必須と考えられ、今後の多施設共同研究の立案に向けワークショップを開催した(平成26年2月22日 群馬県高崎市 ホテルメトロポリタン高崎)。

ワークショップ プログラム

基調講演

陽子線治療、重粒子線治療、IMRTの基礎

(野崎美和子 獨協医科大学)

小児固形がん臨床試験の現況と粒子線治療

(原純一 大阪市立総合医療センター)

ワークショップ発表施設

筑波大学、群馬大学、静岡がんセンター、国立がん研究センター東病院

平成26年以降の予定

現在施行中の第一相試験のフォローアップ期間終了と同時期に第2相試験の開始を予定している。第2相試験では手術不能例、治療抵抗性腫瘍などを対象に局所制御率、生存率を評価する。デクスメデトミジンによる鎮静下治療の導入を見込み、低年齢(6歳未満)を対象とした第一相試験の立案、施行も検討する。

陽子線治療やIMRTなどとの適応の違いをより前向きに検証するため、機器の保有施設間の緊密な連携を進め、共同臨床研究の立案についても十分な検討を行っていく。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

Hiroki Kiyohara, et al (共同演者)

Early experience of carbon-ion radiotherapy for minor patients with

bone and soft tissue tumors. 第55回日本小児血液がん学会学術集会 ワークショップ 2013年11月29日 福岡市

川島淳、金澤崇、荒川浩一、他. 年少小児骨軟部腫瘍患者に対する鎮静下炭素イオン線治療の初期経験. 小児粒子線治療ワークショップ 2014年2月22日 高崎市

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