

・表情認知課題

被検者は、表情認知課題について教示を受け練習を行った後、課題試行中の脳磁図を記録した。課題は表情条件（恐怖、中立）、対照条件（家）から構成し、それぞれの刺激を1秒呈示し、その間は十字の固視点を1秒間呈示した。一つのトライアル内で同じ刺激をそれぞれ40回呈示した。1-2分の休憩を挟みながら、計2トライアルを行い、それぞれ80回の刺激を行った。注意をコントロールするために、1/8の頻度で同じヒトもしくは家を呈示し、この際にボタンを押すよう教示された。トライアル内の刺激の種類の順番は、ランダムに入れ替えカウンターバランスを取った。

・測定

306ch の全頭型脳磁計（204ch; gradiometer, 102ch; magnetometer, Neuromag）を用い、サンプリング周波数 1000Hz で測定した。

・頭部 MRI の 3D 構成

FreeSurfer（Martinos Center for Biomedical Imaging）を用いて、1mm スライスの頭部 MRI T1 画像から、3D イメージを構築した。

・表情認知課題の解析

解析は、全被検者、男性群、女性群（女性すべて）、女性群（卵胞期後期）、女性群（黄体期後期；月経前期）の 5 つの群に分けて解析を行った。

各条件（80 回）の刺激呈示後 0-350ms を解析対象とし、baseline は-100ms-0ms と

した。

解析には MNE-python を用いた。まずは、チャンネルレベルデータの解析として、被検者の各群の総加算平均波形を求めた。次にソースレベルの解析を行い、顔反応に特異的な刺激後 170ms（M170）において、全脳の反応を解析し、恐怖条件、中立条件に対する反応と家条件に対する反応の power の差分をプロットし比較した。

次に freesurfer label の rt fusiform を使用し、右紡錘状回内の各 vertex における活動を求めた。各被検者において、各条件における M170 の反応を用いて、空間-時間クラスター解析を行い、顔認知反応に特異的な右紡錘状回内の顔領域（右 fusiform face area; FFA）を特定し、新しい label を作成した。その label を元に、右紡錘状回領域における平均パワーを各群で比較した。

C. 研究結果

チャンネルレベルの各条件の総加算平均波形では、脳の深部の信号を良く反映する magnetometer で、右後頭部の 170ms における反応が家条件より表情条件（恐怖、中立）で明らかに大きかった。次にソースレベルの解析を行い、各群のソースレベルデータの power の加算平均を比較した（図 2）。いずれの群においても右紡錘状回で、家より恐怖条件、中立条件で明らかに大きな反応を認めた。このため右紡錘状回について、空間-時間クラスター解析を行い、顔認知反応に特異的な

右紡錘状回内の顔領域（右 fusiform face area; FFA）を特定した。

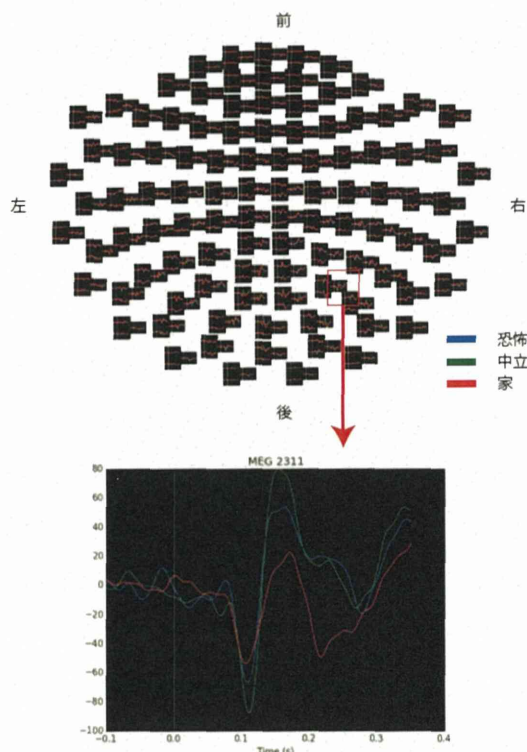


図 1 全被験者のチャンネルレベルでの総加算平均データ。（上段：全チャンネル表示、下段：右後頭部の magnetometer の拡大表示。青：恐怖、緑：中立、赤：家）

次に特定した右 FFA のソースレベルのパワーを各群で比較した。まずソースレベルの解析においても、右 FFA における M170 は明らかに、恐怖条件、中立条件が、家条件よりも大きかった（図 3 上段）。各被検者群の反応は、中立条件では各群に差を認めなかったが、一方で、恐怖表情では、女性の黄体期後期の反応が卵胞期後期の反応よりも低下していた。

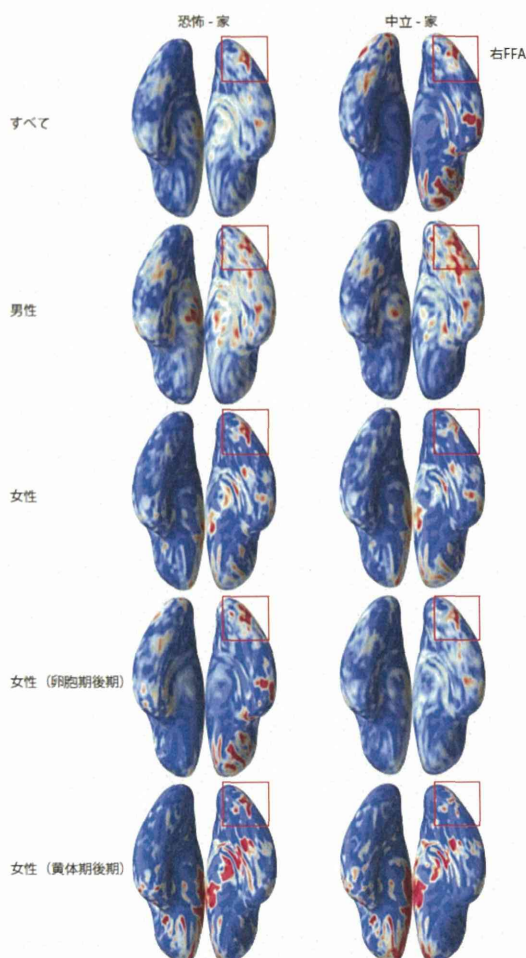
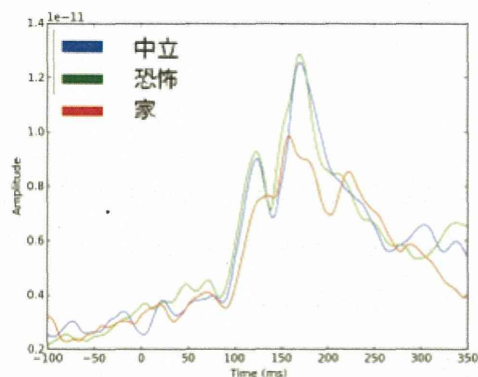


図 2 170ms の各群のソースレベルデータの power の加算平均プロット。（赤は家条件よりも活動が大きかった領域、赤枠：右 FFA 領域）

D. 考察

高い時間解像度と空間解像度を有する MEG は精神科の診断、病態生理学の研究において高く期待されてきたが、複雑な高次脳機能を捉えても、その複雑な活動の部位を分析することが非常に困難であった。それに加えて解析手法の困難さから精神科領域において十分に利用されてこなかったという経緯がある。しかしながら、近年 minimum norm estimation 法 (MNE)、

全被験者の加算平均波形 (右 FFA)



各群の加算平均波形 (右 FFA)

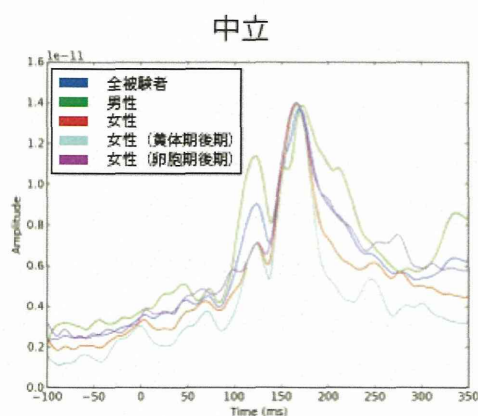
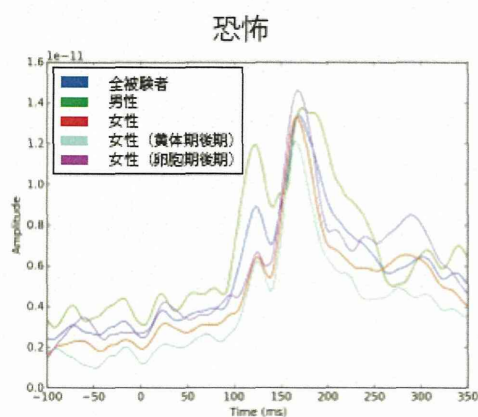


図 3 右 FFA におけるソースレベルデータの加算平均波形。(上段；全被験者の各群、中段；恐怖条件、各被験者群、下段；中立条件、各被験者群)

beamformer法などの空間フィルター法の普及、brainstormなどのユーザーフレンドリーなツールの出現により、比較的容易に解析に取り組める環境が出来てきている。現時点でこれらの技術を生かした精神疾患の研究はまだ少ないが、今後精神疾患の病態生理や診断へとつながる成果をあげることが期待できる。本年度は、健常者を対象に、特に女性の月経周期に伴う変化に着目し検討を行った。

表情認知は、顔の認識はむろんのこと、相手が怒っているかどうかなどの情動認知を伴い、皮質辺縁系ネットワークの働きが大きく関連している事は以前より示されている。今回の我々の研究においては、M170が中立条件では月経周期に伴い変化をしない一方、恐怖条件では、女性の月経前期にあたる黄体期後期の反応が卵胞期後期の反応よりも低下していた。

月経前に著しいいら、抑うつ気分、不安などの情動変化を伴う障害として、月経前期分不快障害が挙げられるが、健常者においても情動変化を自覚するものも少なくない。今回の恐怖表情に対する顔反応の月経周期に伴う変化は、情動刺激に対する情報処理のかなり早期の段階においても、月経周期の影響があることを示唆するものである。

E. 結論

本年度の研究において、健常者を対照に、表情認知課題を用いて、脳磁図のソースレベル解析を行い、特に女性の月経

周期に伴う顔認知反応に着目し、検討を行った。恐怖情動を伴う刺激においてのみ、顔認知反応が変化している可能性を示唆することが出来た。

限界として、被検者数が少ないことが挙げられるため、次年度は健常者データの収集および、患者群のデータ収集を行っていく予定である。

F. 健康危険情報

該当なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

■原著論文

- [1] Takei Y, Suda M, Aoyama Y, Sakurai N, Tagawa M, Motegi T, Yamaguchi M, Narita K, Fukuda M (2014) Near-infrared spectroscopic study of frontopolar activation during face-to-face conversation in major depressive disorder and bipolar disorder. *J Psychiat Res* 57, 47-83.
- [2] Fujihara K, Narita K, Suzuki Y, Takei Y, Suda M, Tagawa M, Ujita K, Sakai Y, Narumoto J, Near J, Fukuda M (2015) Relationship of γ -aminobutyric acid and glutamate+glutamine concentrations in the perigenual anterior cingulate cortex with performance of Cambridge Gambling Task. *Neuroimage*. 2015 Jan 9. pii: S1053-8119(15)00021-X.

PMID: 25583607 [PubMed - as supplied by publisher]

■総説

- [1] 福田正人, 武井雄一, 青山義之, 櫻井敬子, 須田真史 (2014) 光トポグラフィーの基礎と理論. *精神科* 25:243-249.

■書籍

- [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 (2014) 近赤外線スペクトロスコピー (NIRS) から見た双極性障害. In: *Bipolar Disorder* 研究会『Bipolar Disorder 12』, アルタ出版, 東京, pp. 131-143.
- [2] 武井雄一, 管心 (2014) 神経生理検査 (MEG), 脳磁図からみる疾患. 『精神疾患の脳画像ケースカンファレンス』, 中山書店, 東京, pp. 120-141, 335-341.

2. 学会発表

- [1] 茂木智和, 武井雄一, 藤原和之, 鈴木雄介, 田川みなみ, 笠木真人, 山口美穂, 成田耕介, 福田正人: ワーキングメモリー課題中の神経オシレーションと神経伝達物質の関係: MRS と MEG によるマルチモダリティ研究. 第44回日本臨床神経生理学会学術大会, 福岡, 2014. 11. 20.
- [2] 田川みなみ, 藤原和之, 笠木真人, 茂木智和, 鈴木雄介, 高橋啓介, 青山義之, 武井雄一, 成田耕介, 福田正人: ヒト安静時 MEG の前部帯状回における γ 帯

域活動と MRS による GABA 濃度の関連について. 第 44 回日本臨床神経生理学学会学術大会, 福岡, 2014. 11. 19.

[3] 武井雄一: 脳磁図による解析技術の発展と精神疾患研究の展開. 日本臨床脳磁図コンソーシアム (日本臨床神経生理学学会 サテライトシンポジウム), 福岡, 2014. 11. 18.

[4] Tomokazu Motegi, Yuichi Takei, Kazuyuki Fujihara, Yusuke Suzuki, Minami Tagawa, Yoshiyuki Aoyama, Noriko Sakurai, Miho Yamaguchi, Kosuke Narita, Koichi Ujita, Yuki Sakai, Jin Narumoto, Naruhito hironaga, Shozo Tobimatsu, Jamie Near, and Masato Fukuda: The relationship between neurotransmitters and neural oscillation during working memory task: a combined magnetic resonance spectroscopy and magnetoencephalography study. 19th International Conference on Biomagnetism, Halifax, Canada, 2014, 8, 27.

[5] Minami Tagawa, Yuichi Takei, Kazuyuki Fujihara, Motegi Tomokazu, Yusuke Suzuki, Yoshiyuki Aoyama, Noriko Sakurai, Miho Yamaguchi, Kosuke Narita, Koichi Ujita, Yuki Sakai, Jin Narumoto, Naruhito hironaga, Shozo Tobimatsu, Jamie Near, and Masato. The relationship between neurotransmitters and neural

oscillation during resting state: a combined magnetic resonance spectroscopy and magnetoencephalography study. 19th International Conference on Biomagnetism, Halifax, Canada, 2014. 8. 27.

[6] 武井雄一, 藤原和之, 田川みなみ, 笠木正人, 茂木智和, 高橋由美子, 鈴木雄介, 山口実穂, 廣永成人, 飛松省三, 成田耕介, 福田正人. クロスフリーステンシーカップリングの精神疾患への応用と最近の話題 (シンポジウム「自発脳磁界と脳律動: クロスフリクエンシー結合の解析を中心として」). 第 29 回日本生体磁気学会, 大阪, 2014. 5. 30. 招待

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

1. 特許取得

該当なし

2. 実用新案登録

該当なし

3. その他

該当なし

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 (早期探索的・国際水準臨床研究事業))
研究分担報告書

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小児科 教授
研究協力者	柴 徳生	群馬大学医学部附属病院小児科 助教
	奥野 はるな	群馬大学医学部附属病院小児科 助教
	川島 淳	群馬大学医学部附属病院小児科 医員

研究要旨：

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。炭素イオン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第Ⅰ相試験の結果と年少児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、小児がんに対する炭素イオン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. 研究の目的

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。放射線治療による二次がんは、小児の場合、成人に比べて放射線に対する感受性が高く、相対的に体が小

さいために照射による二次線の影響を受ける範囲も広いために発生しやすい。

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。小児がん治療には、集学的治療チームが必須であるが、そのような診療体制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と群馬大学のみである。

我々は、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ことを目的として、本研究を企画した。

本年度は、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相試験に至る前の「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」である第Ⅰ相試験における1) 晩期合併症について、2) 術後照射症例について検討し、3) さらなる症例増加を目指したネットワーク化を計画した。

B. 研究方法

群馬大学では、自主研究として平成23年より、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ための第Ⅰ相試験を実施中である。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 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。目標症例数は6 症例である。本年度は、1)

第Ⅰ相試験における照射後の晩期合併症ならびに、2) 第Ⅰ相試験の適格条件には含まれない術後照射症例、3) 小児粒子線治療研究の施設ネットワーク化について検討した。

C. 結果ならびにD. 考察

平成26年11月に目標症例数である6 例目の治療が終了した。第Ⅰ相試験における有効性、安全性については、現在観察期間中であり観察期間終了後に発表予定である。

1) 炭素イオン線治療特有の晩期合併症について

第Ⅰ相試験登録症例のうち、骨盤部炭素イオン線治療を行った症例において照射6 ヶ月後より、照射側の下肢痛やしびれが出現した。Grade2 のNeuropathy であり、画像評価から原疾患の再発は認めず、炭素イオン線治療による神経障害性疼痛、下肢循環障害による浮腫の可能性が考えられた。日常生活にも支障をきたし、NSAIDs や鎮痛補助薬ではコントロールできず、麻薬系鎮痛剤を使用する必要性が生じた。神経障害性疼痛は、成人での炭素イオン線治療症例において比較的頻度の高い合併症であるため、すでに治療経験のある麻酔科医、放射線科医、整形外科医との連携のもとに治療を進めることが可能であった。麻薬系鎮痛薬の調整により、症状は徐々に緩和され現在通学も可能となっている。さらに、小児であるため治療に伴う合併症であることは理解できていても、受け入れが困難であり、症

状増悪時の苛立ちや辛さによる心因反応を認め、麻薬系鎮痛薬使用に対する本人、家族の不安も強いため精神科に依頼し緩和外来にて対応してもらい、より患者に合った治療が可能となった。

今後、本研究において観察期間中あるいは晩期にも同様の炭素イオン線治療特有の合併症の発生が予想され、各科連携のもと、症例に合った対応ができるよう Tumor board での検討を続けていく予定である。

2) 治療抵抗性疾患の術後照射について

7 歳発症の左胸壁原発間葉型軟骨肉腫の患者に対し、術後に重粒子線治療を行った。左第 7 肋骨を中心に破壊性に第 6、8 肋骨にまたがって進展し、下行大動脈を取り巻くように存在していた。間葉型軟骨肉腫は、化学療法や X 線治療ともに抵抗性であり、予後不良な疾患である。本症例でも診断から手術までの間、病変の拡大、転移を防ぐ目的に化学療法を行ったが、治療後も腫瘍は増大傾向を認め、やはり化学療法抵抗性であることが示唆された。手術による完全摘出が重要であるが、本症例においては原発巣の位置から十分な margin を確保することが不可能であり、術後の病理診断では、断端陽性であった。術後に追加治療が必要であるが、摘出標本による薬剤感受性試験においては、全薬剤において高い抵抗性を示し術前の化学療法が無効であったことと合致した。X 線治療も検討し、治療効果が高いという報告も見られたが、断端陽性、陰性で分類した報告はなく、高い抗腫

瘍効果を期待し炭素イオン線治療について検討した。本症例では腫瘍切除とともに肺部分切除、フィクソープを用いた胸壁再検術を行っており、まずは炭素イオン線治療の安全性を小児外科、放射線科医と複数回検討した。また X 線照射と比較した場合の有効性、安全性について小児科、放射線科、小児外科でカンファレンスを行い、さらに炭素イオン線治療症例検討会でもカンファレンスを行った。予後不良症例であることから、炭素イオン線治療が適切であるとの判断に至り、小児科医、放射線科医から独立した説明を保護者に対して行ったのち、文書によるインフォームドコンセントを取得した。また手術から約 1 ヶ月半後の炭素イオン線治療であることを考慮し、照射回数を第 I 相試験において全例に行った 16 回ではなく、12 回に減少して行った。患児は安全に治療を完遂することができた。腫瘍は摘出後であり、炭素イオン線治療開始時には画像で評価が可能な病変がなかったため、治療効果については原疾患の再発の有無で評価していく必要がある。また術後早期に炭素イオン線治療を施行しており、合併症についても注意深く観察しなくてはならない。今後、第 II 相試験、さらには将来的な保険収載を含めた一般化を目指す上で、本症例のような外科治療が有効であり、切除可能であるが断端陽性のため予後不良と考えられる症例に対する炭素イオン線治療の有効性についても検討していく。

3) 小児粒子線治療研究の施設ネットワー

ク化について

現在、国内で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（炭素イオン線治療）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、平成 26 年 2 月 22 日に多施設共同研究の立案に向けワークショップを群馬県高崎市で開催した。

各施設から、陽子線治療、炭素イオン線治療における実際の症例の治療経過、治療適格条件、受診の仕方などが提示された。また化学療法後に粒子線治療を行うために機器保有施設への転院する場合、診断時から断続的な施設間情報交換が行われた症例は滞り無く引き継ぎが可能となっていたが、粒子線治療予定時期直前に診療依頼や情報提供があった症例は引き継ぎのために無治療期間が 1 ヶ月以上など長期間生じてしまう傾向があり、集学的治療を有効に行う上での問題点として取り上げられた。会場から各施設の発表者への質問や発表者間での意見交換が活発に行われ、適格症例と考えられる症例のコンサルテーションの至適時期等、具体的な話し合いを持つことができ、改めて機器保有施設間での連携を深める必要性を認識した。

当科からは、年少児における鎮静下重粒

子線治療の経験について、デクスメデトミジンによって体動抑制が担保され安全に施行可能であったことを報告した。

平成 26 年 11 月に第 I 相試験全 6 例の登録が終了し、またデクスメデトミジンによる鎮静下治療の導入を見込み、低年齢を含め適格条件の年齢を 1 歳以上 16 歳未満とした第 I 相試験を立案し、平成 27 年 2 月に開始予定としている。その後に第 II 相試験を予定しており、第 II 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、生存率を評価する予定である。

全国の小児がん治療施設への重粒子線治療の認知度向上によりコンサルテーションは増加してきている。平成 26 年 2 月に施行したワークショップでも問題として挙げられたが、集学的治療をより効果的に行うために、治療適格症例と考えられる患者の施設間での情報共有が不可欠である。当科でも臨床試験の登録進行状況や適格症例について、最新のより詳細な情報を提供していく必要があると考え、紹介側施設がより簡単に情報を得られるようホームページの開設とパンフレットの作成に向け、現在準備中である。

E. 結論

小児骨軟部腫瘍に対する炭素イオン線治療第 I 相試験全 6 例の登録が終了した。第 I 相試験における有効性、安全性については、現在観察期間中であり観察期間終了後に発表予定である。今後、年齢を拡大した試験を継続し、さらに、手術不能例、治療

抵抗性腫瘍などを対象に局所制御率、生存率を評価する予定である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1) 論文

1. Shiba N, Funato M, Ohki K, Park MJ, Mizushima Y, Adachi S, Kobayashi M, Kinoshita A, Sotomatsu M, Arakawa H, Tawa A, Horibe K, Tsukimoto I, Hayashi Y. Mutations of the GATA2 and CEBPA genes in paediatric acute myeloid leukaemia. Br J Haematol. 164(1):142-145. 2014

2. Shiba N, Ohki K, Park MJ, Sotomatsu M, Kudo K, Ito E, Sako M, Arakawa H, Hayashi Y. SETBP1 mutations in juvenile myelomonocytic leukaemia and myelodysplastic syndrome but not in paediatric acute myeloid leukaemia. Br J Haematol. 164(1):156-159. 2014

2) 学会発表

1. 川島淳, 柴徳生, 荒川浩一他: 少児における鎮静下重粒子線治療の初期経験. 小児がんの粒子線治療 最新の成績と臨床試験の現況. 高崎, 2014. 2, 2.

2. 川島淳, 柴徳生, 荒川浩一他: 外科的切除不能小児固形腫瘍に対する重粒子線治療の効果. 第 10 回北関東小児がんセミナー,

前橋, 2014, 5, 17.

3. 川島淳, 柴徳生, 荒川浩一他: 外科的切除不能小児固形腫瘍に対する重粒子線治療の効果. 第 196 回日本小児科学会群馬地方会講話会, 高崎, 2014, 6, 29.

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(早期探索的・国際水準臨床研究事業))
研究分担報告書

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：

難治性腫瘍として知られている小児骨軟部腫瘍、頭頸部悪性黒色腫に対する重粒子線治療は、総合病院の利点を活かして集学的治療の臨床試験として群馬大学で行われている。ここでは、各疾患に対する臨床研究の進捗状況を報告する。

A. 研究目的

国内における重粒子線治療は1994年に千葉市の放射線医学総合研究所(放医研)において開始された。以後20年間に70を超える臨床試験が展開され、のべ患者数は8000人を超える。2010年に治療を開始した群馬大学重粒子線医学センターは、国内では放医研、兵庫県立粒子線医療センターに次いで3番目、世界でも5番目の重粒子線稼働施設である。これまでの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。例えば、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。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。例えば、口腔外科、耳鼻咽喉科、放射線科などからなる頭頸部腫瘍診療チームを有することは、頭頸

部腫瘍の診断、重粒子線治療、化学療法、患者ケアといった各局面において有効であると言える。

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て難治がん、病態に対する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、局所進行膀胱癌、非小細胞肺癌(Ⅲ期)、局所進行子宮頸癌、照射歴のある部位に対する重粒子線治療プロトコールも開始された。のべ患者数は2014年12月末までに1486名となっている。

本研究の目的は、小児骨軟部腫瘍、ならびに頭頸部悪性黒色腫に対する重粒子線治療の有効性と安全性を明らかにすることである。また、総合病院におけるこうした疾患に対する診療体制を確立することである。

B. 研究方法

① 小児骨軟部腫瘍

成人では有効性や安全性が確認されている骨軟部腫瘍であるが、放医研を始め、これまで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

悪性黒色腫はエックス線に抵抗性であることが知られており、生物効果の高い重粒子線治療は高い制御が期待されている疾患である。また、転移の頻度が高いことから薬物療法の併用が望ましいと考えられているが、最適な併用法については十分に明らかとはなっていない。本プロトコルにおける目的は、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と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）晚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行う。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6例が登録され、予定登録数に達した。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、胞巣状軟部肉腫、ユーイング肉腫、未分化紡錘形肉腫、骨肉腫（3例）であった。部位別には骨盤部3例、胸部3例であった。プライマリーエンドポイントである急性期（90日以内）有害反応は、血液・非血液毒性ともに重粒子線治療に起因すると考えられるグレード3以上の有害反応は認められなかった。長期的な経過観察を行っているが、治療開始10か月の時点で1例に局所再発が認められたが、残りの5例は局所制御されている。いずれも難治性疾患を対象としていることを考えると、初期の治療効果は良好であった。骨盤部の治療後に神経障害が2例（グレード2、3が1例ずつ）に認められたが、腫瘍に近接ないしは巻き込まれていた部位と考えられ、腫瘍制御の際には避けがたい反応と考えられた。いずれの患者も重粒子線治療期間中は、院内学級または元の学校からの通学が可能であった。今後は、対象年齢を1歳まで拡大して第2プロトコールとして安全性確認試験を行う予定である。

悪性黒色腫では合計16例がDAV療法併用プロトコール登録され、14例の過去に重粒子線単独治療を受けた患者と初期効果を比

較した。いずれの治療群も局所効果は100%で良好であった。一方、遠隔転移の出現率はDAV療法併用群で38%、単独群では64%と薬物療法併用群で転移が少ない傾向にあった。今後さらに症例集積を行う予定である。

D. 考察

これまでの放医研における骨軟部腫瘍に対する重粒子線治療の報告は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。本プロトコールでは、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37例に対する重粒子線治療成績が報告されている。生存者の観察期間中央値が19か月（範囲5-43か月）の時点で、全例の1年、3年局所制御率は91%、65%、非遠隔再発生存率は64%、38%、全生存率は88%、81%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ールを行っている。これまでのところ、試験継続に影響する重篤な有害反応

は観察されておらず、局所の初期効果は良好であった。引き続き、症例登録を継続する。

F. 健康危険情報

該当なし。

G. 研究発表

論文

1. Nakao K (群馬大学産婦人科), Nakamura K, Kiyohara H, Ohno T, Minegishi T. Ovarian function preserved by carbon-ion radiotherapy for alveolar soft-part sarcoma. *Int J Gynaecol Obstet.* 2013 Nov;123(2):165-6.

学会発表

1. 新井心 他. ASPL-TFE3 キメラ遺伝子にて確定診断を得た腔原発 Alveolar Soft Part Sarcoma の一例。第 53 回小児血液・がん学会学術集会 一般演題、2011 年
2. 清原浩樹 他. 第 55 回小児血液・がん学会学術集会 ワークショップ、2013 年 Early experience of carbon-ion radiotherapy for minor patients with bone and soft tissue tumors.
3. 清原浩樹 他. 群馬大学における小児骨軟部腫瘍における炭素イオン線治療の初期経験。第 24 回群馬小児がん研究会、一般演題、2013 年 8 月
4. 清原浩樹 他. 厚生労働省科学研究費ワークショップ小児がんの粒子線治療、2014 年 2 月
5. 川島淳 他. 厚生労働省科学研究費ワークショップ小児がんの粒子線治療、2014

年 2 月

6. 木平健太郎 他. 重粒子線治療を施行した手術困難なユーイング肉腫の 10 才女児例。第 65 回東海小児がん研究会、一般演題、2014 年 2 月
7. 川島淳 他. 第 10 回北関東小児がんセミナー、一般演題、2014 年 5 月

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

1. 特許取得
該当なし
2. 実用新案登録
該当なし
3. その他

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 (早期探索的・国際水準臨床研究事業))

分担研究報告書

局所進行食道癌に対する免疫 (細胞) 療法同時併用化学放射線療法の安全性と
有効性の評価研究

研究分担者 中野隆史 群馬大学大学院医学系研究科 教授

研究分担者 野田真永 群馬大学医学部附属病院 講師

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未治療の局所進行食道癌患者（T2-4N0-3M0、Stage I B-III C；UICC 第7版）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) 扁平上皮癌であることが、病理学的検査（組織診または細胞診）にて確認されている局所進行食道癌（T2-4N0-3M0、Stage I B-III C；UICC 第7版）を有し、初回治療として化学放射線療法を施行予定である
- 2) 化学放射線療法開始前にアフエレーシス（樹状細胞療法、活性化リンパ球療法のため）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) Performance Status (PS) が0～2である
- 5) 少なくとも3ヶ月以上の生存が期待される
- 6) 適切な骨髓機能、肝機能、腎機能が保た

れている

- ①白血球数 : $\geq 4,000/\text{mm}^3$
- ②AST (GOT)・ALT (GPT) : $\leq$ 施設基準値上限 $\times 2$ 倍
- ③血清クレアチニン : 1.2mg/dL 以下

7) 本研究に参加する同意が本人から文書にて得られている

除外基準

- 1) 間質性肺炎または肺線維症の既往あるいは合併を有している
- 2) 過去に、いわゆる癌免疫療法（活性化リンパ球療法、樹状細胞療法、がんワクチン療法など）の受療歴を有している
- 3) 活動性の自己免疫疾患を有している
- 4) 重篤な心疾患を有している
- 5) 重篤な感染症（敗血症、肺炎等）を有している、または疑われている
- 6) 重篤な薬物アレルギー既往がある
- 7) コントロール不良な糖尿病を有している
- 8) 活動性の重複癌*を有している

*同時性重複癌及び無病期間が5年以内の異時性重複癌とし、局所治療により治癒したと判断され Carcinoma in situ（上皮内癌）及び粘膜内癌相当の病変は活動性の重複癌に含めないこととする。

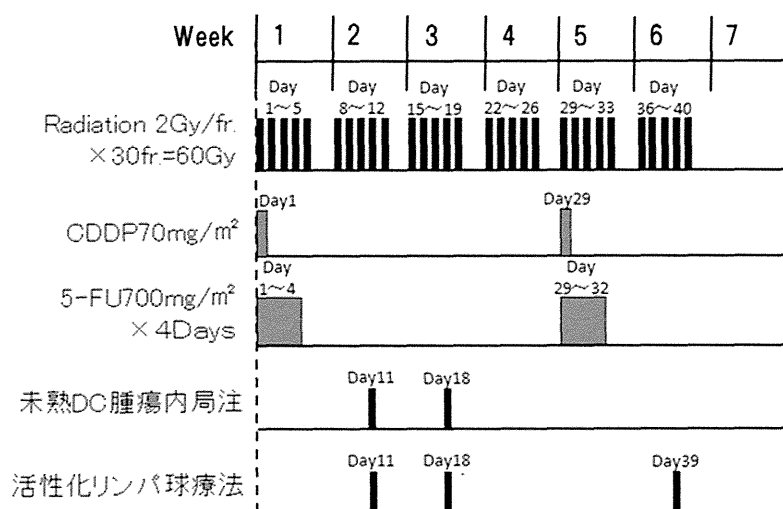
- 9) ステロイド剤の継続的な全身投与（内服または静脈内、プレドニン換算 21mg 以上）を受けている
- 10) 重度の精神障害または神経障害を有している
- 11) 妊婦あるいは妊娠の可能性があり、または授乳中である
- 12) HIV 抗体及び HTLV-1 抗体のいずれかが陽性である
- 13) 治験や他の臨床研究に参加中である（介入を伴わない試験は除く）

14) 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：6 例

・治療スケジュール



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ールが承認され、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。(Sato H, et al. *PLoS One*. 2014 Sep 26;9(9):e108122.)

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

Sato H, Suzuki Y, Ide M, Katoh T, Noda SE, Ando K, Oike T, Yoshimoto Y, Okonogi N, Mimura K, Asao T, Kuwano H, Nakano T. HLA class I expression and its alteration by preoperative hyperthermo-chemoradiotherapy in patients with rectal cancer. PLoS One. 2014 Sep 26; 9(9): e108122.

Yoshimoto Y, Suzuki Y, Mimura K, Ando K, Oike T, Sato H, Okonogi N, Maruyama T, Izawa S, Noda SE, Fujii H, Kono K, Nakano T. Radiotherapy-induced anti-tumor immunity contributes to the therapeutic efficacy of irradiation and can be augmented by CTLA-4 blockade in a mouse model. PLoS One. 2014 Mar 31; 9(3): e92572.

2. 学会発表

野田真永、鈴木義行、田巻倫明、岡本雅彦、白井克幸、宮崎達也、宗田真、酒井真、和田聡、神垣隆、桑野博行、中野隆史. 食道癌に対する免疫放射線療法の症例報告および局所進行食道癌に対する免疫化学放射線療法

第 15 回群馬食道談話会、2014 年 3 月 14 日、前橋

Sato H, Suzuki Y, Ide M, Katoh T, Noda S, Ando K, Oike T, Yoshimoto Y, Okonogi N, Mimura K, Asao T, Kuwano H, Nakano T. HLA Class I Expression and Its Alteration by Preoperative Hyperthermo-Chemoradiotherapy in Patients with Rectal Cancer. ASTRO's 56th Annual Meeting 2014 年 9 月 15 日, San Francisco, USA.

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 (早期探索的・国際水準臨床研究事業))
研究分担報告書

多施設共同臨床試験における診察支援情報調査票の開発と妥当性評価

研究分担者	林 邦彦	群馬大学大学院保健学研究科生体情報検査科学講座 教授
研究協力者	井手野 由季	群馬大学大学院医学系研究科医学教育センター 助教
	長井 万恵	群馬大学大学院保健学研究科生体情報検査科学講座 研究員
	清水 里美	群馬大学大学院保健学研究科生体情報検査科学講座 技術補佐員
	神尾 昌代	群馬大学大学院保健学研究科生体情報検査科学講座 技術補佐員
	片野田 耕太	国立がんセンターがん対策情報センターがん情報・統計部 室長
	菊地 麻美	群馬大学医学部附属病院乳腺・内分泌外科 臨床研修センター講師
	安井 敏之	徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部 教授
	高松 潔	東京歯科大学市川総合病院産婦人科 教授

研究要旨：

数多くの臨床試験で、試験実施機関受診後に収集される情報は EDC 利用が進み正確な情報収集が可能となっている。一方で、疾患既往歴や医薬品使用歴といった受診前の診察支援情報においては、問診票などでの情報収集に頼らざるを得ない。そこで、各種臨床試験での患者登録の基盤整備や統計デザイン支援のひとつとして、疾患既往歴の情報収集のための標準的調査票の開発とその妥当性評価を行っている。今年度は、悪性腫瘍（胃癌、大腸癌、肺癌、肝癌、乳癌、子宮頸癌、子宮体癌、卵巣癌）での自己申告情報の的中度を検討した。また、自己申告での評価が困難とされている子宮内膜症での的中度と比較した。自己申告の繰り返し確認調査における陽性反応的中度(95%信頼区間)は、悪性腫瘍全体で 0.739 (0.703-0.773)、胃癌 0.684 (0.525-0.809)、大腸癌 0.842 (0.726-0.915)、肺癌 0.788 (0.622-0.893)、肝癌 1.000 (0.510-1.000)、乳癌 0.896 (0.850-0.929)、子宮頸癌 0.545 (0.467-0.378)、子宮体癌 0.607 (0.476-0.724)、卵巣癌 0.612 (0.438-0.763)と癌種によって異なっていた。自己申告例における疾病評価委員会判定による陽性反応的中度(95%信頼区間)は、悪性腫瘍全体で 0.962 (0.938-0.977)、胃癌 0.962 (0.811-0.993)、大腸癌 0.951 (0.839-0.987)、肺癌 0.800 (0.609-0.911)、肝癌 0.750 (0.301-0.954)、乳癌 0.990 (0.964-0.997)、子宮頸癌 0.947 (0.856-0.982)、子宮体癌 0.968 (0.838-0.994)、卵巣癌 1.000 (0.796-1.000)といずれも比較的高いものであった。

A. 研究目的

質の高い臨床試験を実施するには、目的に応

じた最適の研究デザインによって計画され、確かな情報収集法とデータ管理法によって得ら

れた高品質のデータに基づくことが必要である。そのため、近年では臨床試験での症例報告書作成における電子カルテ情報の利用など、いわゆる Electronic Data Capture (EDC) が推進されている¹⁾。

このように、対象者が臨床試験実施機関に受診後に測定される情報での EDC 利用は広く普及してきた。一方で、疾患既往歴や前治療薬使用など「受診前」の情報では、患者本人や家族からの問診などの情報収集に頼らざるを得ない。これら医療機関受診前についての情報は「診察支援情報」と呼ばれるが、受診後の情報に比べて、その正確性に関して問題となることが多い。

例えば、臨床試験の質に関する評価指標のひとつに、対象者組入基準や除外基準の違反数があげられるが、これら違反例の多くは、受診前情報が誤りであったことが試験組み入れ後に判明するために起きている。特に、新規来院患者からの臨床試験対象候補者の選定では、この診察支援情報を如何に正確に収集できるかが鍵となる。

そこで、本分担研究では、MINOPOC-J（術後認知機能障害の予防のための無作為化比較試験）などの医師主導型臨床試験の統計センターとして、研究計画、データ・マネジメント、データ解析の支援・実施をするとともに、多施設臨床試験研究事業での情報基盤整備のひとつとして、診察支援情報（特に、受診前の各種疾患の既往歴情報）の収集に活用できる標準的調査票の妥当性評価を行うこととした。今年度は、悪性腫瘍（胃癌、大腸癌、肺癌、肝癌、乳癌、子宮頸癌、子宮体癌、卵巣癌）での自己申告情報的中度を検討した。また、自己申告での評価が困難とされている子宮内膜症での的中度と比較した。

B. 研究方法

既存の職域コホート研究である日本ナースヘルス研究では、追跡調査において疾患発症スクリーニングの調査票が使用されている。このスクリーニング調査票は、いわゆる標準的問診票の様式であり、各種疾患名を列記して、それぞれの既往歴を有・無で答えてもらうものである。この疾患発症スクリーニング調査票で「有」と回答した例に、各疾患別の本人詳細確認調査票を郵送した。また、本人詳細調査において同意を書面で得た例については、主治医宛に疾患確認調査票を送付することとした。

評価対象疾患は、多くの臨床試験で除外基準としてその既往が問題となる悪性腫瘍（胃癌、大腸癌[結腸・直腸]、肺癌、肝癌、乳癌、子宮頸癌、子宮体癌、卵巣癌）と、自己申告での評価が困難とされている子宮内膜症²⁾とした。本報告では、問診票で「有」とした対象者のうち、繰り返し本人確認調査で既往が確認できた例を参照標準とした場合の、陽性反応的中度（positive predictive value）とその 95%信頼区間を算出した。また、本人確認調査での診断有無の回答例において、専門医による疾病評価委員会の判定を参照標準とした場合の、陽性反応的中度および陰性反応的中度（positive predictive value）とその 95%信頼区間も算出した。

C. 研究結果

日本ナースヘルス研究の追跡調査（コホート登録後 2 年ごとに追跡調査票を送付）において、問診票様式のスクリーニング調査票で「有」と回答した例のうち、問診調査後死亡例や住所不明例を除いた 712 例に疾患別本人詳細調査票を送付した（胃癌 42 例、大腸癌 64 例、肺癌