

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）

バーチャルメガホスピタルの確立による精
神疾患・がんの新規診断・治療法の開発

(H25-実用化(国際)-指定-002)

平成 26 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 中村 哲也

平成 27(2015)年 5 月

目 次

. 総括研究報告

バーチャルメガホスピタルの確立による精神疾患・がんの新規診断・治療法の開発-----1

中村 哲也

(資料) リモート SDV 標準業務手順書 -----

リモート SDV システム操作マニュアル ----- 16

. 分担研究報告

1. 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) ----- 46

福田 正人、三國 雅彦、成田 耕介、武井 雄一、高橋 啓介、成田 秀幸、青山 義之、藤平 和吉

2. 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

(MEG) ----- 54

武井 雄一、三國 雅彦、福田 正人、成田 耕介、高橋 啓介、成田 秀幸、青山 義之、藤平 和吉

3. 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 Ⅰ 相試験

-----61

荒川 浩一、柴 徳生、奥野 はるな、川島 淳

4. 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-----66

大野 達也

6. 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-----70

中野 隆史、野田 真永

7. 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----62

林 邦彦、井出野由季、長井 万恵、清水 里美、神尾 昌代、片野田 耕太、菊池 麻美、安井 敏之、高松 潔-----74

8. 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-----85

近松 一朗

9. 二核種同時投与ラットを用いたコンプトンカメラの評価-----	90
対馬 義人	
.研究成果の刊行に関する一覧表-----	94
.研究成果の刊行物・別冊-----	96

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)) 総括研究報告書
バーチャルメガホスピタルの確立による精神疾患・がんの新規診断・治療法の開発

研究代表者 中村 哲也 群馬大学医学部附属病院 准教授

研究要旨：

治験の直接閲覧(SDV(Source Document Verification))は医療機関において実地に行うことが原則となっており、治験依頼者にとって、負担は小さくない。治験のモニタリングを効率的に行う手法として、モニターが医療機関を訪問せずに、遠隔地から SDV またはその予習の作業を実施するリモート SDV が提唱されている。本研究課題においては、リモート SDV を低コストで実現するために、IT(Information Technology)化システムを構築した。前橋赤十字病院、国立病院機構高崎総合医療センター、深谷赤十字病院、JA 長野厚生連佐久総合病院佐久医療センターには、VPN(Virtual Private Network)の専用回線を設置した。通常の外部インターネットに接続することなく、電子カルテ端末画面を遠隔地から閲覧し、かつ、電子カルテ端末のマウスを遠隔地から操作することを可能とするシステムの構築ができた。

閲覧者の本人確認は、リモート SDV を行う閲覧室(リモート SDV ルーム)に設置したウェブカメラで、閲覧者の顔を撮影し、被モニタリング側の医療機関へ画像を転送し、本人確認を行う方法を取り入れた。複数の医療機関の共用としてこうしたリモート SDV ルームを運用することで、なりすましを防ぎ、安全にリモート SDV を実施することが可能となった。リモート SDV により、モニタリング業務の効率化とともに、臨床研究データの品質向上や広域における臨床研究活性化のメリットも見込まれる。

A．研究目的

平成 8 年の薬事法改正により、医薬品の治験に関して、GCP(Good Clinical Practice)が法制化され、「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令」(平成 9 年厚生省令第 28 号。以下「GCP 省令」という。)が平成 9 年に施行された。新しい医薬品の開発のための臨床試験は、施行された薬事法および GCP 省令に基づき、これまで多くの場合、実施を予定している医療機関に設置された治験審査委員会(IRB)での審査を経るという厳格な手続のもとに行われ

てきた。治験及び臨床研究を安全にかつ効率的に

実施するために、治験、臨床研究のネットワークを構築することが推奨されている。複数の医療機関を集約して、治験、臨床研究を実施することで、症例集積性を向上させ、さらには、中央 IRB あるいは共同 IRB を設置することで、効率的な運用を行える効果が期待されている。

ネットワークを有効なものとするには、参加する各医療機関が治験事務局業務の集約化を図るなど、治験ネットワーク事務局

の機能強化が求められる。治験ネットワーク事務局が各医療機関の契約等の窓口として、あたかも1つの医療機関のように機能することはGCP 省令上も可能とされている。

本研究課題においては、群馬大学において、これまで整備してきた病院内の治験や臨床研究の支援機能について、ICH-GCP に準拠する高い信頼性保証に裏打ちされた治験及び臨床研究のメガホスピタルとして、地域に展開する支援体制へと機能拡張することを目指している。

高い症例集積性を達成するためには、地域との密接な医療連携が、人事交流を含めて形成されていることが必要である。一方、臨床研究における不適正事案が数多く指摘される中、信頼性確保のためにモニタリングを取り入れることの重要性も高まっている。加えて、治験、臨床研究のネットワークにおいては、参加している複数の医療機関におけるモニタリング業務を省力化する工夫も欠かせない。これらを解決する手法のひとつとして検討されているのがリモート SDV(Source Document Verification)である。平成 26 年度の本研究課題においては、治験、臨床研究のネットワークにおけるリモート SDV のシステム構築と運用手順について検討した。

B . 研究方法

一般のインターネットに電子カルテを接続せずにリモート SDV を実施するため、遠隔地から電子カルテ画面を閲覧できる仕組みとして、デジタル KVM スイッチを採用した。

デジタル KVM スイッチ(KVM switch)は、1組のキーボード、ディスプレイ、マウスに

より、複数のコンピュータを操作するためのハードウェアである。「KVM」は キーボード (Keyboard), ビデオ (Video (Visual unit)), マウス(Mouse) の略とされている。リモート KVM スイッチは近距離リモート型と KVM over Internet Protocol 型がある。前者は例えば1つの建物内でのリモートアクセスを実現するもので、アナログ KVM とも呼ばれる。後者はさらに遠隔地からアクセス可能となるもので、デジタル KVM とも呼ばれている。KVM over Internet Protocol デバイスは、専用のマイクロコントローラと特殊なビデオキャプチャハードウェアを用い、ビデオ信号、キーボード信号、マウス信号を捉え、圧縮してパケットに格納し、イーサネット上で送信し、受信側で展開して元の信号に戻す。

切り替えは KVM スイッチにあるスイッチやボタンで行い、それによってディスプレイとキーボードとマウスをいずれかのコンピュータに接続して使う。多くの場合、キーボードからのコマンド入力でも切り替えが可能である。

「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令」においては、モニタリングの定義について、「治験又は製造販売後臨床試験が適正に行われることを確保するため、治験又は製造販売後臨床試験の進捗状況並びに治験又は製造販売後臨床試験がこの省令及び治験の計画書(以下「治験実施計画書」という。)又は製造販売後臨床試験の計画書(以下「製造販売後臨床試験実施計画書」という。)に従って行われているかどうかについて治験の依頼をした者(以下「治験依頼者」という。)若しくは製造販売後臨床試験の依頼をした者(以下「製造販売後臨床試験依頼

者」という。)が実施医療機関に対して行う調査又は自ら治験を実施する者が実施医療機関に対して特定の者を指定して行わせる調査をいう。」としている。リモート SDV を実施するための IT(Information Technology)化システムの構成要素について、次の通り概要を設定した。

1)リモート SDV システム SDV 業務において、原資料の閲覧業務を遠隔で行う機能

- ・電子カルテ端末を閲覧端末とし、原資料の閲覧を遠隔で行う。

- ・監視機能 リモート SDV を行う閲覧室 (SDV ルーム)における SDV 作業を画像で記録・保存し、なりすましを防止し、不正アクセスを監視する。

2)システム基盤 本システムソフトウェアを実行するサーバーハードウェア、各施設を接続するネットワーク機能、本システム及び本システムで使用するサーバー、さらに端末の安全性を確保するためのセキュリティ機能。

3)CSV(computer system validation) 、ER/ES ガイドライン(Electronic Records and Electronic Signatures)、法令対応。

C . 研究結果

症例集積性向上と治験ネットワークの効率的な運用のため、メガホスピタルである前橋・高崎・佐久・深谷コア 5 治験・臨床研究病院(群馬大学医学部附属病院、前橋赤十字病院、国立病院機構高崎総合医療センター、JA 長野厚生連佐久総合病院佐久医療センター)を整備した。

これまでの本研究課題による整備において、ウェブ会議共同 IRB(institutional review board)、中央治験事務局、リモート SDV(Source document verification)モニタリングセンターを設置し、治験の実施可能症例数調査から治験契約事務、モニタリングに至るまでをひとつのサイトで行えるワン・ストップ・サービスの実現に近づくことが出来た。群馬大学医学部附属病院臨床試験部は、このメガホスピタルの中で ARO (Academic Research Organization)としての機能を充実させ、発展させることを最終的な目標としている。

前橋赤十字病院、国立病院機構高崎総合医療センター、深谷赤十字病院、JA 長野厚生連佐久総合病院佐久医療センターには、Virtual Private Network (VPN)の専用回線を設置した。IT 化システムには、効率的なモニタリングを実施出来る機能を持たせるなど、コア 5 治験・臨床研究病院における統一した標準業務手順書に基づき、安全性情報収集管理、モニタリング、重篤な有害事象報告、システム管理、GCP 省令への対応等を組み入れた。ER/ES ガイドライン(Electronic Records and Electronic Signatures)に対応した CSV を行い、企業治験、医師主導治験、ICH-GCP 水準の臨床研究の全てを支援できるシステム構成とした。

リモート SDV を実現するために、閉域ネットワークと電子カルテ端末を接続する「リモート SDV サーバー」(KVM スイッチ)、電子カルテの操作画面をキャプチャする「画面キャプチャ機能」、遠隔閲覧に使用する「リモート SDV クライアント」、リモート SDV ルーム内の作業状況を監視する「監視機能」、リモート SDV ルームと

施設を接続する「閉域ネットワーク」で全体を構成した。

リモート SDV クライアント（リモート SDV を行う側）は、閉域ネットワークを経由して、電子カルテ端末の RGB（Red, Green, Blue）/USB（Universal Serial Bus）に接続されたリモート SDV サーバー（KVM スイッチ）にアクセスする。リモート SDV サーバーは、リモート SDV クライアントからの操作情報を電子カルテ端末に送信し、電子カルテの画面情報をリモート SDV クライアントに返答する。これにより電子カルテのネットワーク内に接続することなく、円滑に電子カルテ画面の閲覧を遠隔から実現することが出来た。

リモート SVD ルームには、監視カメラを設置し、監視カメラ画像の閲覧と録画にはカメラ管理ソフトウェアを利用した。モニターの個人認証やなりすまし防止策のため、監視カメラ画像を被モニタリング医療機関（モニタリングを行われる側）に送信した。さらに電子カルテ操作の画面キャプチャも行うこととした。画面キャプチャには、キャプチャーソフトウェアを利用し、閲覧した画面、マウスの軌跡、クリック操作などを証跡として記録、保管できるシステムを構築した。

D．考察

平成 19 年 3 月に、文部科学省と厚生労働省が共同で策定した「新たな治験活性化 5 か年計画」においては、治験ネットワークが効果的に機能するためには、以下の 3 点の機能が必要であるとしている。

1. 標準業務手順書の作成と各種様式等の統一

2. 質の高い審査を行える共同 IRB 等の設置及びその活用

3. 治験ネットワーク事務局の積極的なマネジメント

平成 24 年 3 月に策定された「臨床研究・治験活性化 5 か年計画 2012」の中では、治験ネットワークにおいてコアとなる病院（治験ネットワーク事務局となる病院）がリーダーシップを発揮し、症例集積性を高めるために、病床数が 400～500 床程度の 3～5 の医療機関があたかも 1 医療機関のように機能できる体制を構築することが提唱されている。本研究課題においても、症例集積性向上と治験ネットワークの効率的な運用のため、メガホスピタルの構築を目指した。

治験依頼者、自ら治験を実施する者、治験審査委員会、実施医療機関の長及び治験責任医師は、GCP 省令に基づき、様々な治験に係わる文書を作成し、交付及び保存をしている。これらの作業は、GCP 省令を遵守して治験を実施する上で不可欠な作業であり、また一定の品質を保ちつつ行うことが求められる。一方、現場では業務負荷がかかっているのが現状であり、コスト削減の観点からも、治験関連文書を効率的に保存等することが、実施医療機関、治験依頼者等双方から望まれている。

治験関連文書を電磁的記録として保存等することについては、治験手続きの効率化の方策として有用であると考えられている。今回の検討で、リモート SDV については、診療情報がすでに電子カルテとして、電子化されていることから、容易に実現可能な解決策であることが示せた。

E．結論

本研究では、メガホスピタルである前橋・高崎・佐久・深谷コア 5 治験・臨床研究病院における統一した標準業務手順書に基づき、リモート SDV を可能とするシステムの構築を行った。ER/ES ガイドラインに対応した CSV を行い、企業治験、医師主導治験、ICH-GCP 水準の臨床研究の全てを支援できるシステム構成とした。症例集積性向上に加え、安全性情報収集管理、モニタリング、重篤な有害事象報告など、ネットワークの効率的運用がどのように達成されたかについて繰り返し検証を続けることが肝要である。

F．健康危険情報

なし

G．研究発表

なし

H．知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

リモート SDV 標準業務手順書

前橋・高崎・佐久・深谷コア5 治験・臨床研究病院

第1版 作成日：2014年●月●日

第1章 目的と適用範囲

前橋・高崎・佐久・深谷コア5治験・臨床研究病院（以下、コア5治験・臨床研究病院）において実施される治験及び GCP に準拠する臨床研究（以下、治験・臨床研究という）について、臨床

研究中核病院（群馬大学医学部附属病院）から、CIRUGUS 用閉域ネットワークウェブ回線を介して、実施医療機関の原資料等を電子的に閲覧（以下、リモート SDV という）する際の実施体制と

閲覧方法に関しては以下の手順とする。

第2章 リモート SDV に関する定義

1. 被モニター医療機関

電子カルテ内に保存されている原資料等を閲覧させる実施医療機関。原資料等の閲覧は、リモート SDV により臨床研究中核病院（群馬大学医学部附属病院）において行う。

2. リモート SDV システム

コア5治験・臨床研究病院間の CIRUGUS 用閉域ネットワークにおいて、リモート SDV を実施するた

めに利用するシステム。リモート SDV システムは、被モニター医療機関の電子カルテ端末の画像端

子とマウス USB 端子のそれぞれにデジタル KVM スイッチを接続し、閉域ネットワークウェブ回線を

介して、臨床研究中核病院（群馬大学医学部附属病院）からの直接閲覧を可能とする。電子カルテ端末のディスプレイ情報を暗号化通信することにより、臨床研究中核病院（群馬大学医学部附属病院）において直接閲覧を実施し、電子カルテ端末のインターネット端子にはインターネット回線を接続しない。

3. リモート SDV ルーム

臨床研究中核病院（群馬大学医学部附属病院）内に設置したリモート SDV を実施する部屋で、本人

確認による個人認証により入退室を管理する。

4. リモート SDV 利用者

リモート SDV システムを利用するモニター及び監査担当者。

5. リモート SDV 管理者

リモート SDV システムの導入、保守管理、リモート SDV ルームの管理運営及び機器や機密情報の管

理を行う者をリモート SDV 管理者とする。リモート SDV 管理者は臨床研究中核病院（群馬大学医学部附属病院）における治験事務局に置く。

6. リモート SDV 管理補助者

リモート SDV 管理者はコア 5 治験・臨床研究病院中央治験事務局にリモート SDV 管理補助者を置き、被モニター医療機関におけるリモート SDV の管理を行わせることができる。

第3章 リモート SDV で使用するシステム・機器

1. リモート SDV ルーム

臨床研究中核病院（群馬大学医学部附属病院）内のリモート SDV ルームにおいて下記の機器を使用する。

- 1) リモート SDV 用端末
 - 2) 監視カメラ
 - 3) 監視カメラ録画用端末
2. 被モニター医療機関 被モニター医療機関内において下記の機器を使用する。
- 1) 電子カルテ端末
 - 2) 画面キャプチャー録画用端末
 - 3) リモート SDV サーバー（デジタル KVM スイッチ）

第4章 管理

1. リモート SDV で使用する機器の管理

リモート SDV 管理者は、リモート SDV で使用する機器の設置・保守・防犯・セキュリティ対策を実施する。

2. リモート SDV の実施管理

- 1) リモート SDV 管理者はリモート SDV の実施記録（別紙1）を作成し、管理する。
- 2) リモート SDV 管理者はリモート SDV 実施時の監視画像記録を一定期間保管する。
- 3) 被モニター医療機関はリモート SDV 実施時の監視画像記録及び画面キャプチャー記録を一定期間保管する。

3. リモート SDV 利用者の申請

リモート SDV 管理者はリモート SDV 利用者にリモート SDV 実施予定日より 1 週間以上前にモニター・監査担当者リスト（別紙 2）を提出させ、その管理を行う。

4. リモート SDV 利用者の教育

リモート SDV 管理者はリモート SDV 利用者が SDV を実施するまでに、リモート SDV 利用者に対してリモート SDV における被験者の個人情報保護、システムの操作方法、セキュリティに関する教育（別紙3）を行う。

第5章 実施手順

1. リモート SDV 日時の決定

リモート SDV 利用者はメールによりリモート SDV 管理者にリモート SDV の申し込みを行う。リモート SDV 利用者からリモート SDV の申し込みがあった場合は、リモート SDV 管理者は被モニター医療機関にメールで連絡し、リモート SDV 実施の日程調整を行う。

2. リモート SDV 利用者の個人認証

リモート SDV 管理者は、リモート SDV 利用者がリモート SDV ルームに入室する際に、顔写真入の身分証（公的な機関が発行したもの、社員証、モニター証明書等）を提示させ、モニター・監査担当者リストに記載された氏名と身分証の氏名の照合により本人確認を行う。リモート SDV 利用者がリモート SDV ルームから一時的に退室した場合にも、再入室時に顔写真入身分証とモニター・監査担当者リストにより本人確認を行う。

3. リモート SDV システムの起動(図 1 参照)

1) リモート SDV ルーム側の作業手順

リモート SDV 管理者は以下の手順でリモート SDV システムを起動する。
リモート SDV ルームのリモート SDV 端末を起動し、認証処理を行う。
監視カメラ録画用端末を起動する。
被モニター医療機関の担当者に電話で連絡し、リモート SDV サーバー(デジタル KVM スイッチ)の起動を依頼する。
リモート SDV 端末の閲覧用アプリケーションを起動させる。
リモート SDV サーバー(デジタル KVM スイッチ)へ接続する。
被モニター医療機関側が電子カルテにログインした後に、リモート SDV 利用者に閲覧開始を指示する。

2) 被モニター医療機関側の作業手順

リモート SDV 管理者から、リモート SDV サーバー(デジタル KVM スイッチ)の起動依頼の連絡を受けた後に、被モニター医療機関の担当者は画面キャプチャー録画用端末、監視カメラ用録画端末を起動する。
電子カルテ端末を起動する。
電子カルテにログインする。

4. リモート SDV 実施中の閲覧状況確認

1) リモート SDV 管理者及び被モニター医療機関は、監視カメラ画像を適宜確認し、リモート SDV 利用者の閲覧状況を監視する。
2) 被モニター医療機関は、必要に応じてリモート SDV 実施後の画面キャプチャー画像及び電子カル

テ端末の操作ログを確認する。

5. リモート SDV システムの終了(図参照)

1) リモート SDV ルーム側の作業手順

2) リモート SDV 利用者が閲覧作業を終了した後、リモート SDV 管理者はリモート SDV 端末の閲覧アプリケーションを終了し、リモート SDV サーバー（デジタル KVM スイッチ）への接続を終了する。

被モニター医療機関の担当者に作業終了の連絡をする。

監視カメラ端末を終了する。

リモート SDV 端末を終了する。

3) 被モニター医療機関側の作業手順

リモート SDV 管理者から閲覧作業終了の連絡を受けた後、電子カルテ端末をログオフ及び終了する。

リモート SDV サーバー（デジタル KVM スイッチ）画面キャプチャー録画用端末を終了する。

第 6 章 記録の保存

リモート SDV 管理者は下記の書類を保管する。記録の保存期間は該当する各治験で保管する記録類

と同一期間とする。

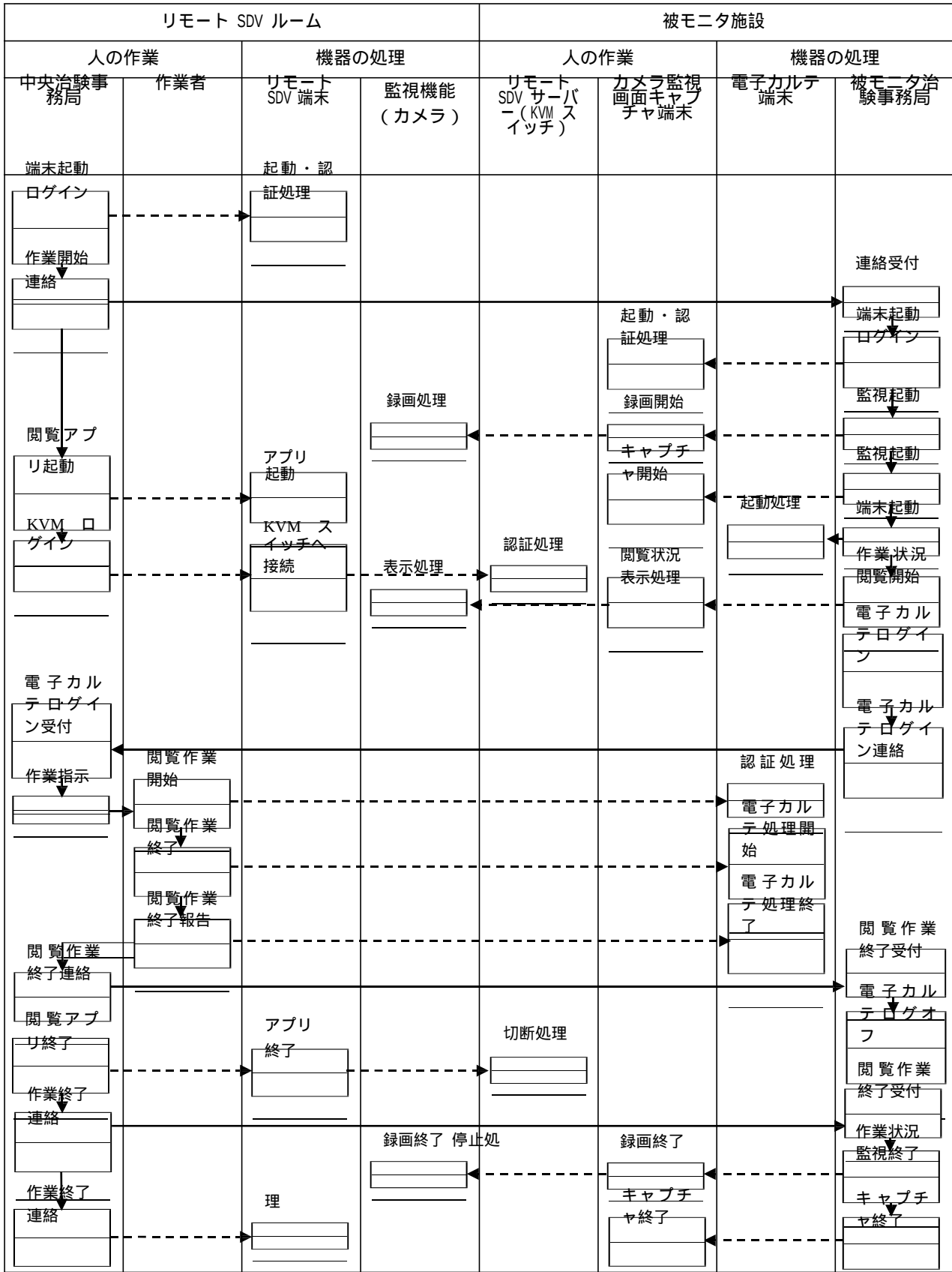
別紙 1 リモート SDV の実施記録

別紙 2 モニター・監査担当者リスト

改訂履歴

版数	改訂日	改訂点

图 1



整理番号	
区 分	1. 治験 2. 製造販売後臨床試験 a. 医薬品 b. 医療機器

別紙

1

リモート SDV 実施記録

SDV 実施日	リモート SDV 利用者の所属及び氏名	被モニター医療機関名	開始時間	終了時間	確認者	備考

整理番号	
区 分	1. 治験 2. 製造販売後臨床試験 a. 医薬品 b. 医療機器

別紙

年 月 日

2

モニター・監査担当者リスト

前橋・高崎・佐久・深谷コア5 治験・臨床研究病院
リモート SDV 管理者 殿

治験依頼者名

下記の治験について、モニター及び監査担当者として下記の者を指名します。なお、モニタリング並びに監査の実施にあたっては手順書及び守秘義務を遵守します。

記

治験依頼者	
治験薬名	
治験課題名	
治験責任医師	

モニターの氏名、所属・職名及び業務の内容

氏名	所属・職名	業務の内容

監査担当者の氏名、所属・職名及び業務の内容

氏名	所属・職名	分担業務の内容

別紙 3

リモート SDV 利用者の利用手順

1 リモート SDV 申し込みに ついて

リモート SDV を利用される場合には、初回の SDV 実施予定の 1 週間前までにモニター・監査担当者リストをご提出ください。モニター・監査担当者リストに変更がある場合にも、SDV 実施予定日の 1 週間前までに更新版をご提出ください。

1) リモート SDV の予約については、前橋・高崎・佐久・深谷コア 5 治験・臨床研究病院中央治験事務局に SDV 実施希望日の 3 日前までに希望日時、対象治験名、対象医療機関名をご連絡ください。連絡方法は下記宛のメールにてお願いします。

メールアドレス：gunmaciru-office@umin.ac.jp

2 リモート SDV 当日の個人認 証手続

1) リモート SDV ルームに入室し、担当者の指示に従って個人認証を受けてください。認証の際には顔写真入の身分証（公的な機関が発行したもの、社員証、モニター証明書等）が必要となります。ご提示いただけない場合は SDV をお断りいたしますのでご了承ください。リモート SDV ルームから一時退室した際も再度個人認証手続が必要となります。

2) リモート SDV 実施中のご注意事 項

リモート SDV 実施中の SDV ルームの画像は被モニター医療機関及びリモート SDV 管理者において確認、記録され、一定期間保管されます。

電子カルテを閲覧した際の画面操作の軌跡はすべて記録され、一定期間保管されます。

電子カルテ画面のハードコピー、携帯電話や撮影機器等での画面の撮影は禁止します。

リモート SDV システム（デジタル KVM スイッチ）への外部インターネット接続は禁止します。

国立大学 法人群馬大学

リモート SDV システム

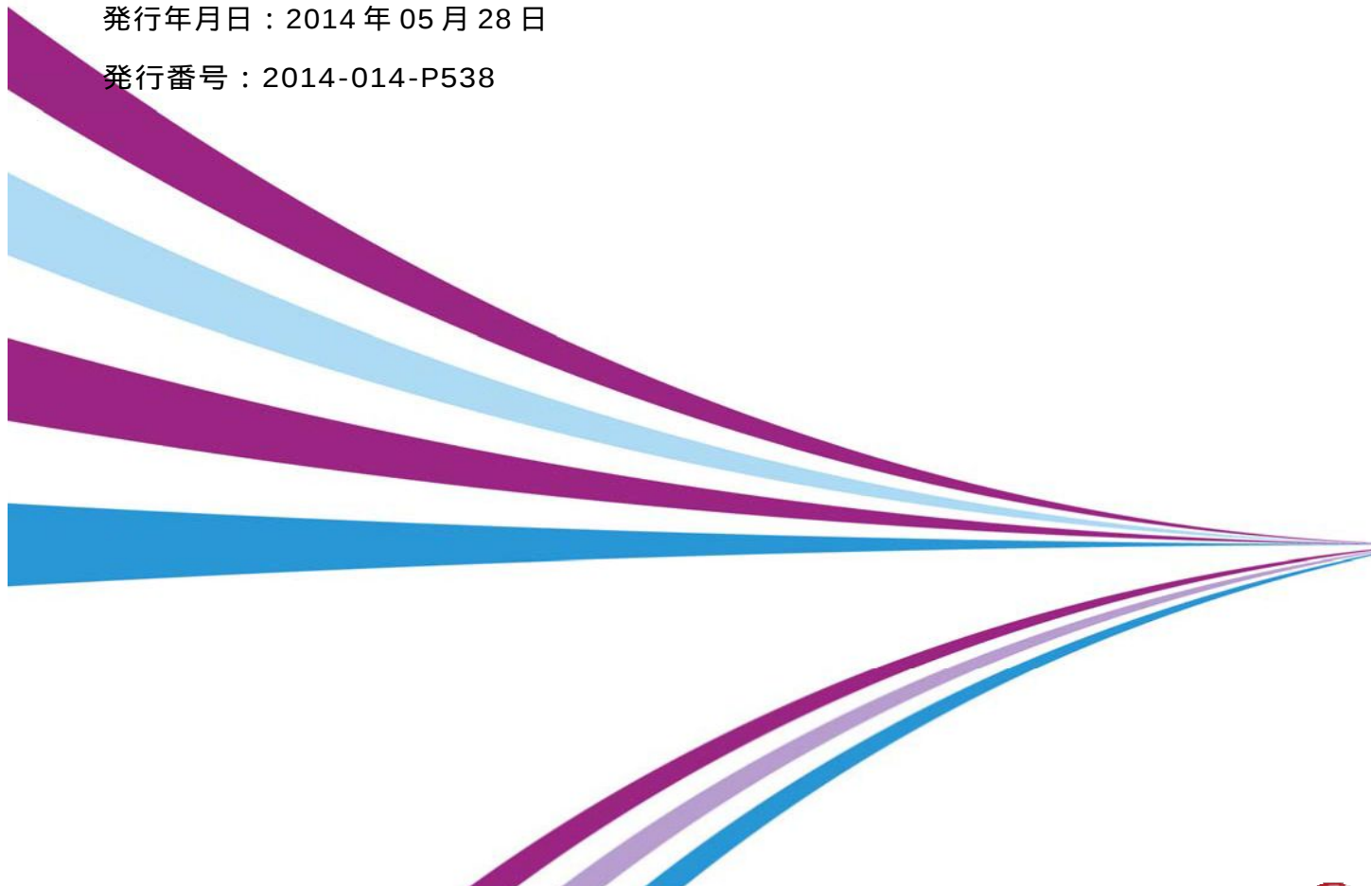
操作マニュアル

富士ゼロックス群馬株式会社
ソリューション推進部 SE 課

1.0 版

発行年月日：2014 年 05 月 28 日

発行番号：2014-014-P538



文書の作成者および承認者

《作成者および承認者》			
富士ゼロックス群馬株式会社 富士ゼロックス関東株式会社			
作成日	2014 年 05 月 28 日	作成者	富士ゼロックス関東株式会社 大塚 友也
確認日	2014 年 05 月 29 日	確認者	富士ゼロックス群馬株式会社 清水 豪
承認日	2014 年 05 月 29 日	承認者	富士ゼロックス群馬株式会社 清水 豪

改訂履歴

改訂日	改訂内容	改訂者
2014 年 05 月 28 日	新規作成	大塚 友也

< 目次 >

< 目次 >.....	i
1 リモート SDV システム概要	1-2
1.1 リモート SDV システム概要	1-3
1.2 基本提供機能	1-4
1.3 セキュリティ機能概要	1-5
1.4 リモート SDV 実施の流れ	1-6
2 リモート SDV 端末の利用	2-7
2.1 Windows の起動・ログイン	2-8
2.2 リモート SDV サーバーへの接続	2-10
2.3 リモート SDV サーバーの切断	2-15
3 監視カメラ録画端末の利用	3-16
3.1 Windows の起動・ログイン	3-17
3.2 カメラ管理ソフトウェアの利用	3-19
4 画面キャプチャ端末の利用	4-24
4.1 Windows の起動・ログイン	4-25
4.2 キャプチャソフトウェアの利用	4-27

1 リモートSDVシステム概要

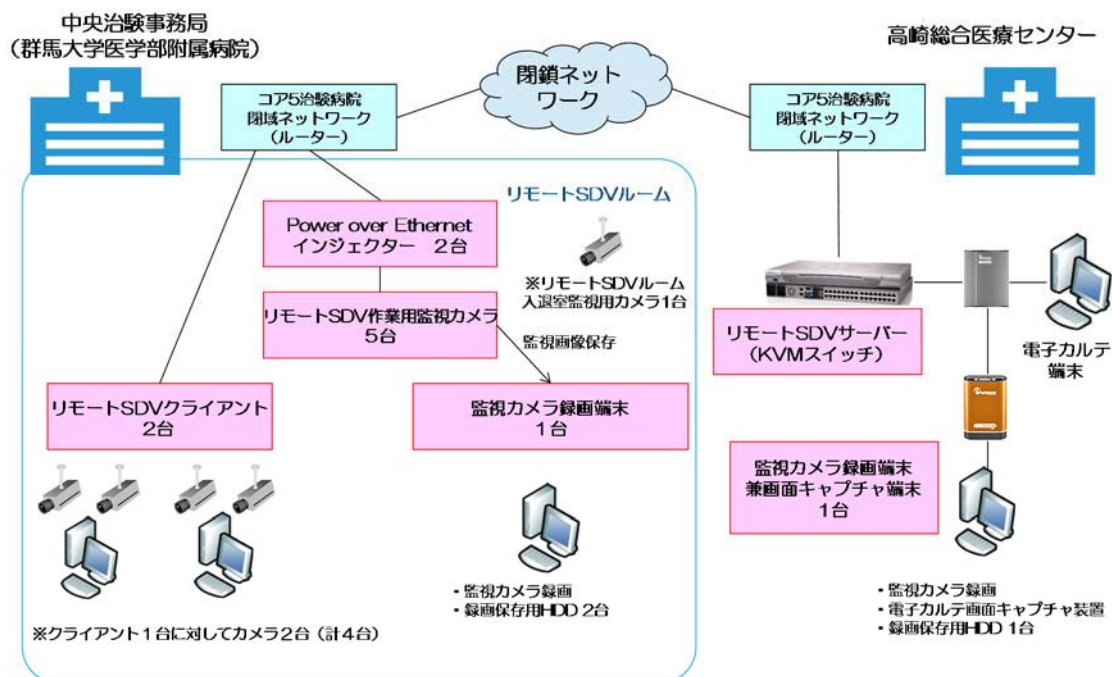
1.1 リモート SDV システム概要

リモート SDV システムの概要を以下に記載します。

リモート SDV システムは、コア5 治験病院閉域ネットワークと電子カルテ端末を接続する「リモート SDV サーバー」（KVM スイッチ）、電子カルテの操作画面をキャプチャする「画面キャプチャ機能」、遠隔閲覧に仕様する「リモート SDV クライアント」、リモート SDV ルーム内の作業状況を監視する「監視機能」、リモート SDV ルームと施設を接続するコア5 治験病院閉域ネットワークで構成します。

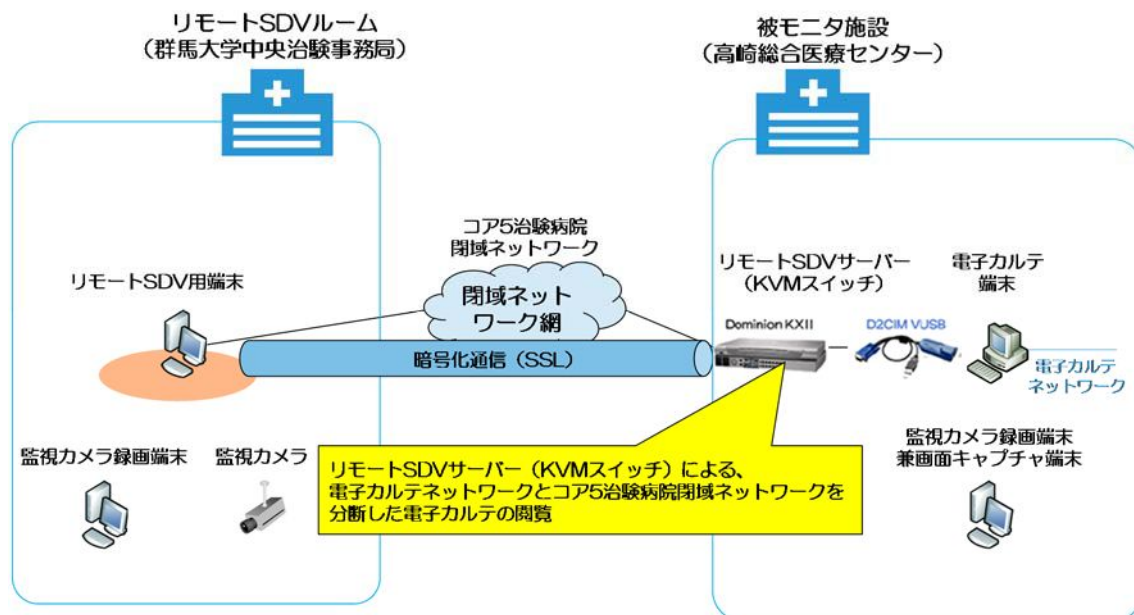
リモート SDV サーバーにより電子カルテネットワークへの干渉リスクを、監視機能および画面キャプチャ機能により作業逸脱リスクを、コア5 治験病院閉域ネットワークにより通信リスクを低減し、安全な電子カルテの遠隔閲覧環境を構築します。

リモート SDV システムの概要図を以下に示します。



1.2 基本提供機能

本システムの基本提供機能の概要を、以下に記載します。



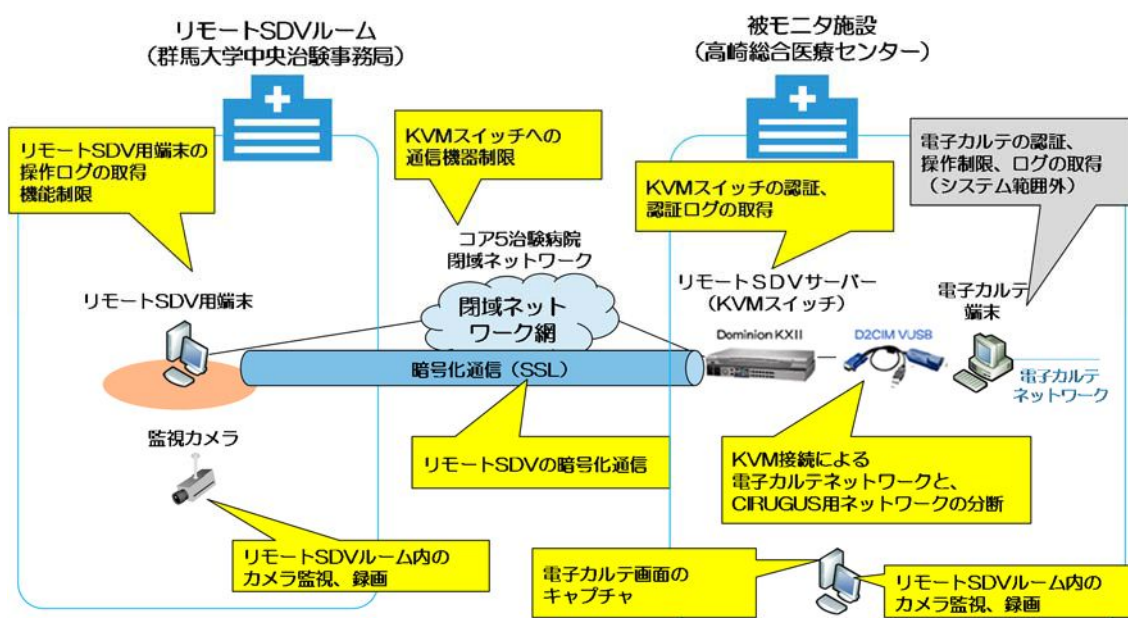
本システムはリモート SDV クライアントがコア 5 治験病院閉域ネットワークを経由し、電子カルテ端末と RGB/USB 接続されたリモート SDV サーバー (KVM スイッチ) に接続します。

リモート SDV サーバーは、リモート SDV クライアントからの操作情報を電子カルテ端末に送信し、電子カルテの画面情報をリモート SDV クライアントに返答します。

これにより電子カルテネットワークに接続することなく遠隔閲覧を実現します。

1.3 セキュリティ機能概要

本システムのセキュリティリスクに対する提供機能を、以下に記載します。尚、電子カルテの認証、操作制限、ログの取得については本システム範囲外となります。

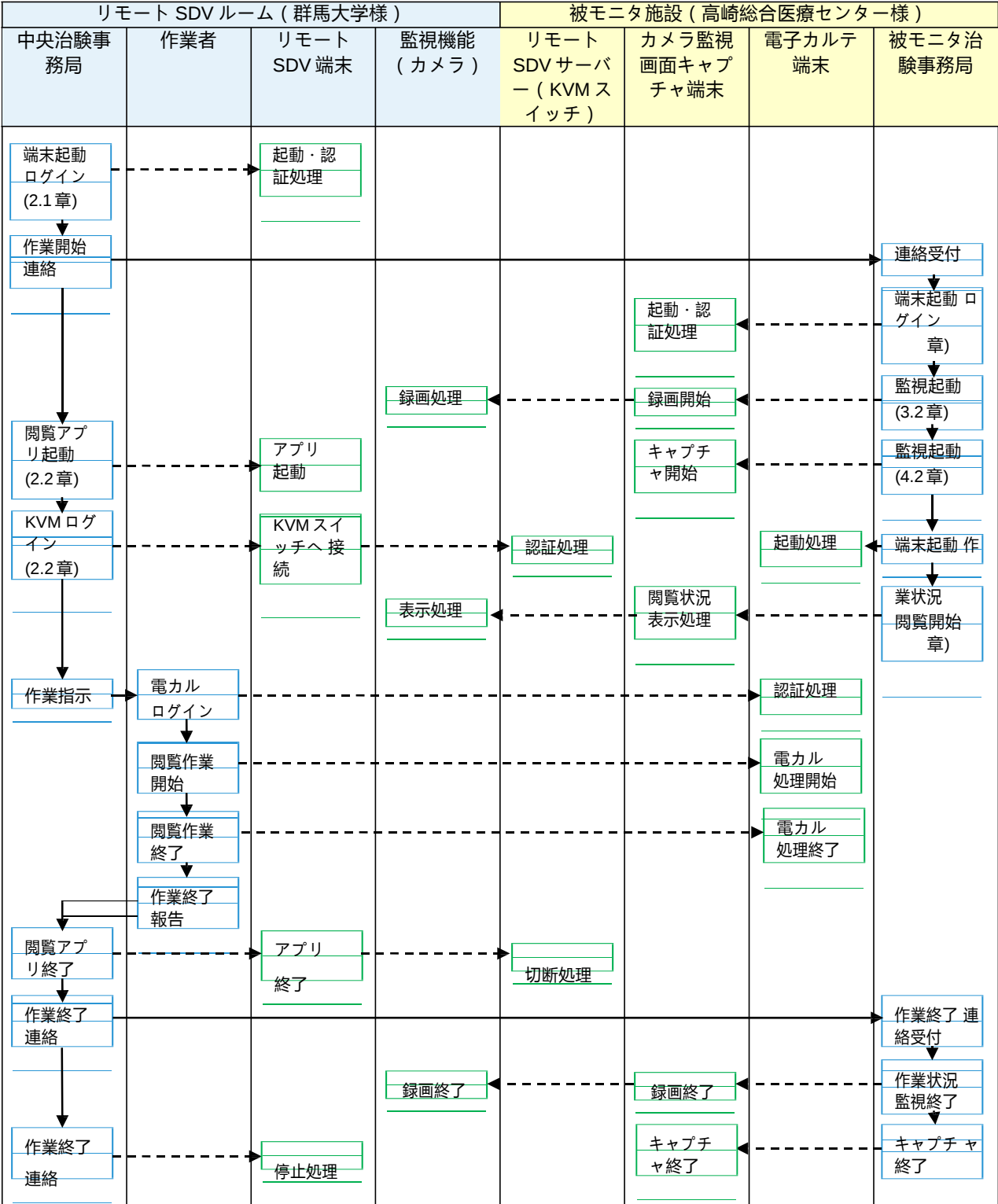


No	機能分類	機能	実現方法
1	通信経路	コア5治験病院閉域ネットワークと電子カルテネットワークの分断	リモートSDVサーバー (KVMスイッチ)
2		リモートSDVサーバーへの接続制限	リモートSDVサーバー (KVMスイッチ)
3		リモートSDV通信の暗号化	リモートSDVサーバー (KVMスイッチ)
4		リモートSDVクライアントの接続制限	CIRUGUS ネットワーク用ルーター
5	作業制限	ログイン制限	リモートSDVサーバー (KVMスイッチ) 認証機能
6		作業へのセキュリティ警告	リモートSDVサーバー (KVMスイッチ) セキュリティバナー機能
7		作業者の操作制限	リモートSDVサーバー (KVMスイッチ) 操作制限
8			LanScopeCATデバイス利用制限
9			Windows および ActiveDirectory グループポリシーによる操作制限
10			マウス右クリックの物理的禁止
11	監視	作業状況の監視	監視機能 (AXIS カメラ、録画機能)
12	ログ	リモートSDVサーバーログ	リモートSDVサーバー (KVMスイッチ) ログ
13		リモートSDVクライアント Windows 操作ログ	LanScopeCAT 操作ログ
14		電子カルテ操作画面キャプチャ	画面キャプチャ機能 (VGA-USB コンバータ、キャプチャソフトウェア)

1.4 リモート SDV 実施の流れ

リモート SDV を実施する際のリモート SDV クライアント起動から終了までの流れを、以下に記載します。

() 内の数字は、操作方法が記載されている本書の項番を示しています。



(凡例)

人の作業

機器処理

2 リモート SDV 端末の利用

2.1 Windows の起動・ログイン

リモート SDV ルームに設置された、リモート SDV 用端末の Windows の起動および Windows へのログインを行います。

- ① PC の電源ボタンを押し、電源を入れます。
※EPSON 社製 Endeavor AT992E



- ② Windows が起動すると、以下のログイン画面が表示されます。キーボードの「Ctrl」+「Alt」+「Delete」ボタンを同時に押して下さい。



- ③ ユーザー名、パスワードを入力する画面が表示されます。



以下のユーザー名、パスワードを入力して下さい。

※以下のパスワードは初期パスワードとなります。

CIRUGUS のパスワードポリシーに沿って、定期変更が必要となります。

端末 (コンピュータ名)	ユーザー名	初期パスワード
gu-sdv01	sdv001	Rsdvsvdv0
gu-sdv02	(小文字エス・ディー・ブイ・数字 ゼロ・ゼロ・イチ)	(大文字アール・小文字エ ス・ディー・ブイ・エス・ ディー・ブイ・数字ゼロ)

以上で、Windows の起動・ログインは終了です。

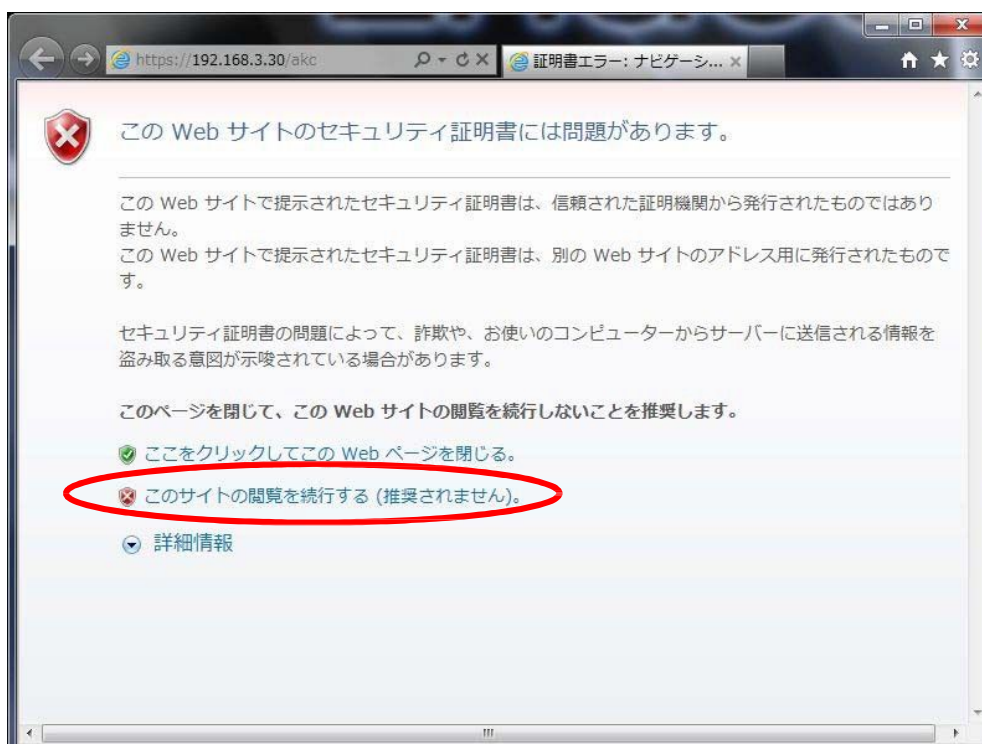
2.2 リモート SDV サーバーへの接続

リモート SDV サーバー（KVM スイッチ：Raritan 社製 Dominion KXII）への接続を行います。

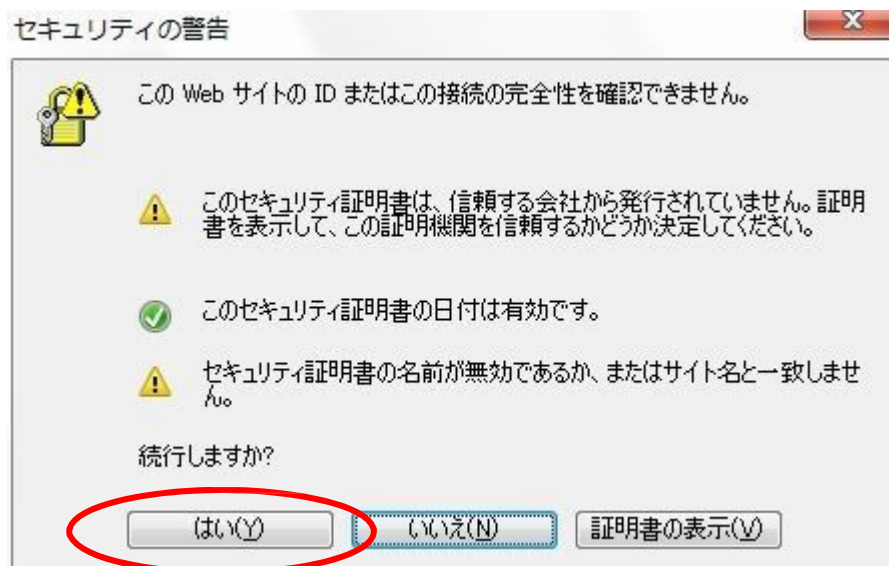
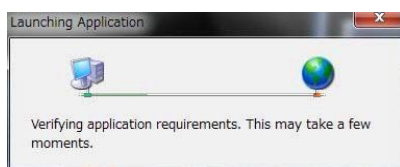
- ① デスクトップ上の「高崎総合 リモート SDV サーバー」のアイコンをクリックします。



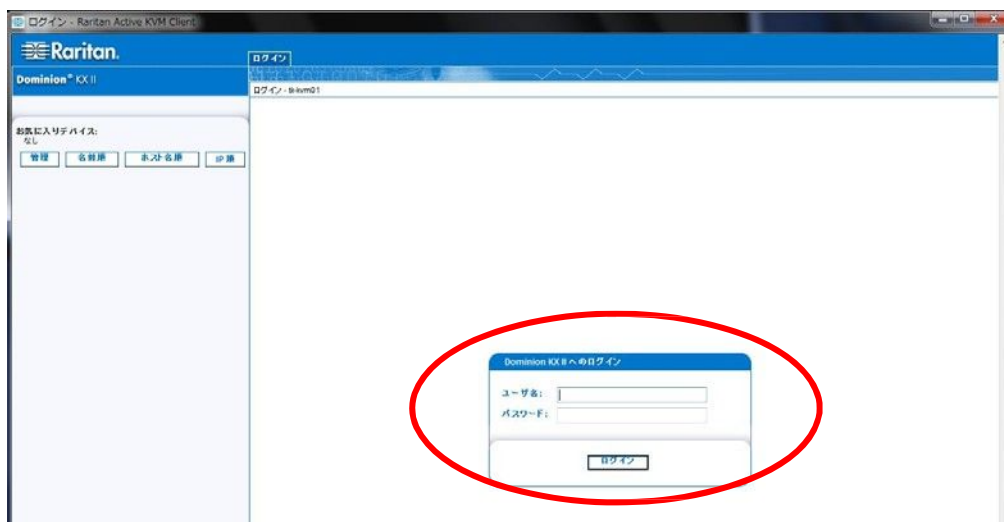
- ② Internet Explorer が起動し、証明書の警告が表示されます。
「このサイトの閲覧を継続する」をクリックします。



- ③ アプリケーションの起動ダイアログが表示された後、セキュリティの警告が表示されます。
「はい」をクリックします。



④ リモート SDV サーバーのログイン画面が表示されます。



以下のユーザー名、パスワードを入力し、「ログイン」ボタンをクリックして下さい。

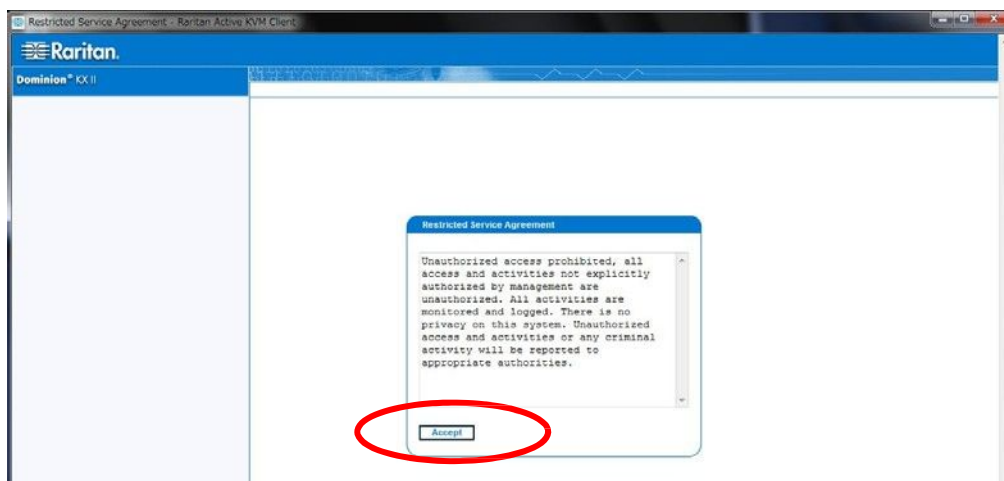
※以下のパスワードは初期パスワードとなります。

CIRUGUS のパスワードポリシーに沿って、定期変更が必要となります。

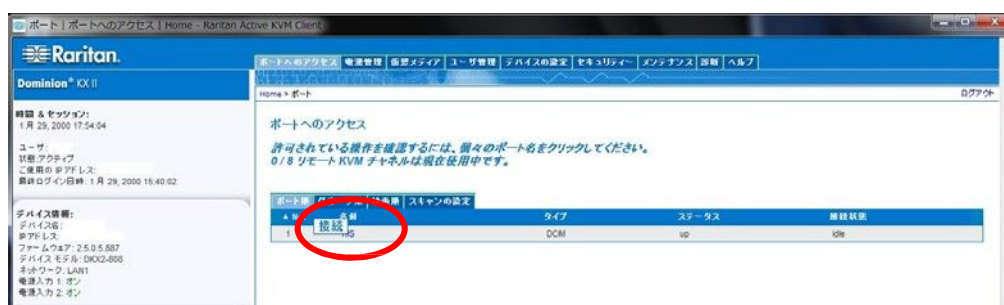
リモート SDV サーバー	ユーザー名	初期パスワード
高崎総合医療センター tk-kvm01	sdv001 (小文字エス・ディー・ブイ・数字 ゼロ・ゼロ・イチ)	RemoRemo0! (大文字アール・小文字イ ー・エム・オー・大文字ア ール・小文字イー・エム・ オー・数字ゼロ・記号エク スクラメーション)

- ⑤ セキュリティバナーが表示されます。「Accept」ボタンをクリックします。

※現在の想定は、本操作からモニターの作業となります。

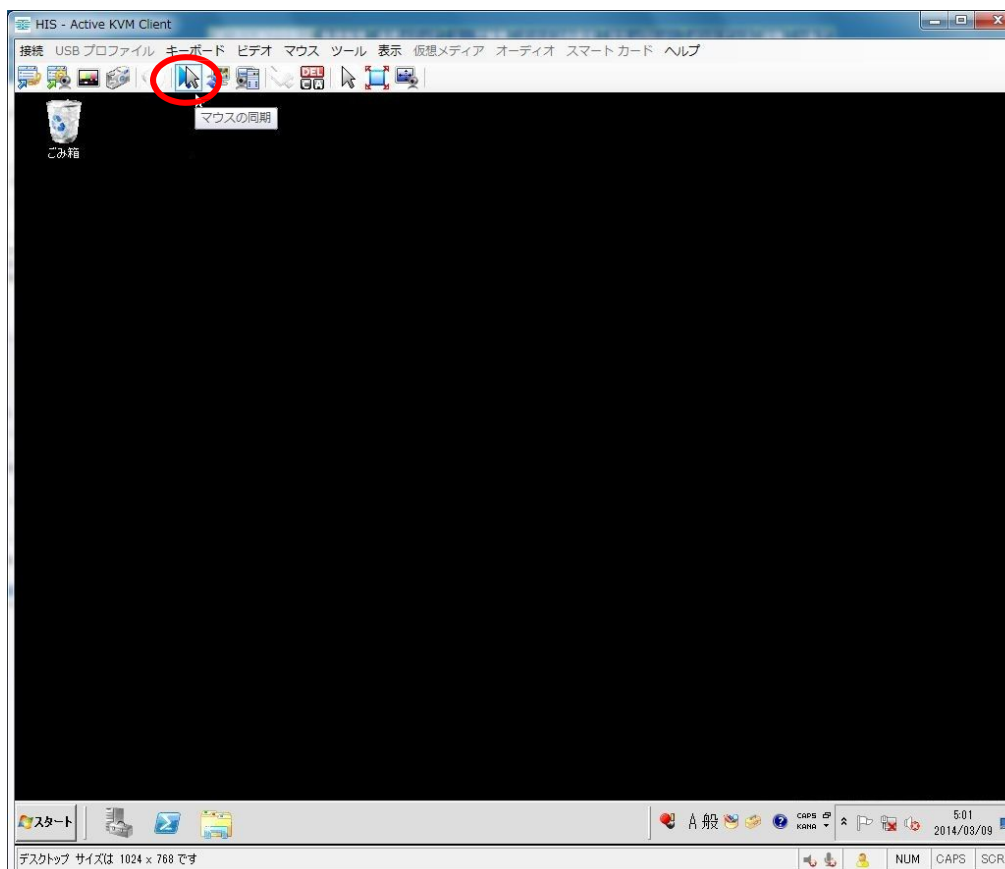


- ⑥ ポートへのアクセス画面が表示されます。名前「HIS」をクリックすると、「接続」アイコンが表示されますので「接続」をクリックします。



- ⑦ リモート端末（電子カルテ端末）の操作画面が表示されます。
電子カルテの操作を開始して下さい。

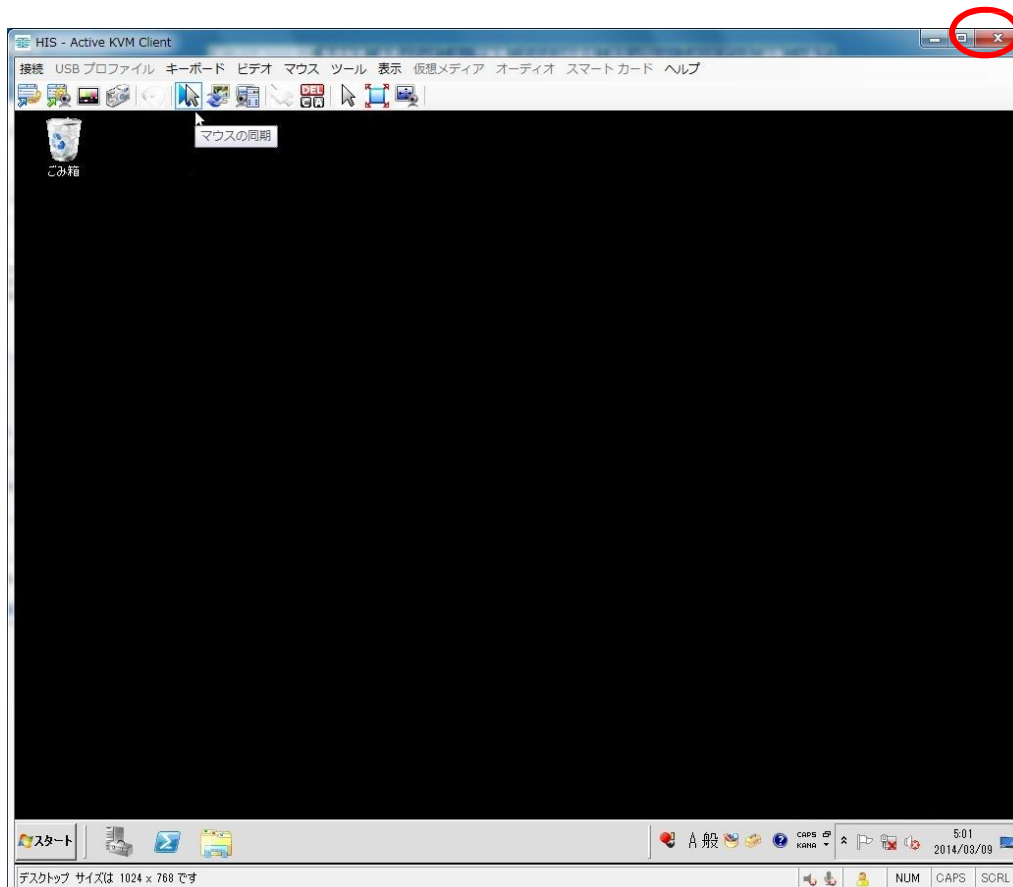
※ ローカル PC 端末とリモート端末のマウスがずれて表示される場合、
「マウスの同期」ボタンをクリックして下さい。



2.3 リモート SDV サーバーの切断

リモート SDV サーバー（KVM スイッチ：Raritan 社製 Dominion KXII）との接続を終了します。

- ① リモート端末（電子カルテ端末）の操作画面を[×]ボタンをクリックし、終了します。



- ② リモート SDV サーバーの操作画面で、「ログアウト」ボタンをクリックします。



以上で、リモート SDV サーバーの切断は終了です。

3 監視カメラ録画端末の利用

3.1 Windows の起動・ログイン

リモート SDV ルームの監視カメラ画像を閲覧・録画する、録画用端末の Windows の起動および Windows へのログインを行います。

- ① PC の電源ボタンを押し、電源を入れます。
※EPSON 社製 Endeavor AT992E



- ② Windows が起動すると、以下のログイン画面が表示されます。キーボードの「Ctrl」+「Alt」+「Delete」ボタンを同時に押して下さい。



- ③ ユーザー名、パスワードを入力する画面が表示されます。



以下のユーザー名、パスワードを入力して下さい。

※以下のパスワードは初期パスワードとなります。

CIRUGUS のパスワードポリシーに沿って、定期変更が必要となります。

端末（コンピュータ名）	ユーザー名	初期パスワード
群馬大学臨床試験部様 gu-rc01	gurc001 (小文字ジー・ユー・アール・シー・数字ゼロ・ゼロ・イチ)	RemoRemo0! (大文字アール・小文字イー・エム・オー・大文字アール・小文字イー・エム・オー・数字ゼロ・記号エクスクラメーション)
高崎総合医療センター様 tk-rc01	tkrc001 (小文字ティー・ケー・アール・シー・数字ゼロ・ゼロ・イチ)	RemoRemo0! (大文字アール・小文字イー・エム・オー・大文字アール・小文字イー・エム・オー・数字ゼロ・記号エクスクラメーション)

以上で、Windows の起動・ログインは終了です。

3.2 カメラ管理ソフトウェアの利用

監視カメラ画像の閲覧・録画には、カメラ管理ソフトウェア（AXIS Camera Station）を利用します。

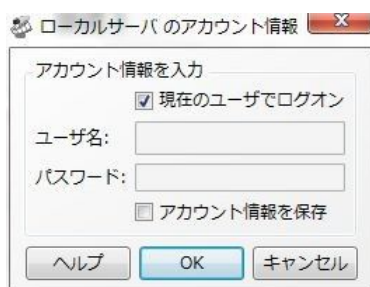
- ① デスクトップ上の「AXIS Camera Station」のアイコンをクリックします。



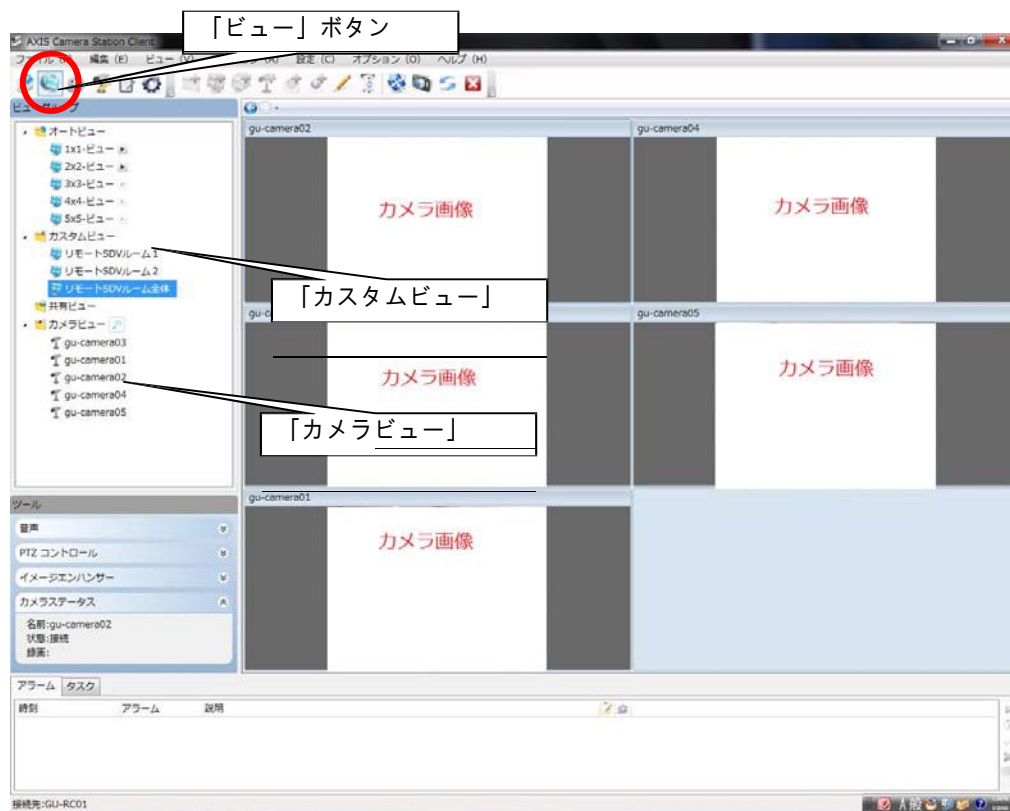
- ② 接続画面が表示されます。「ローカルサーバー」を選択し、「接続」ボタンをクリックします。



- ③ アカウント情報画面が表示されます。「現在のユーザでログオン」をチェックし、「OK」ボタンをクリックします。



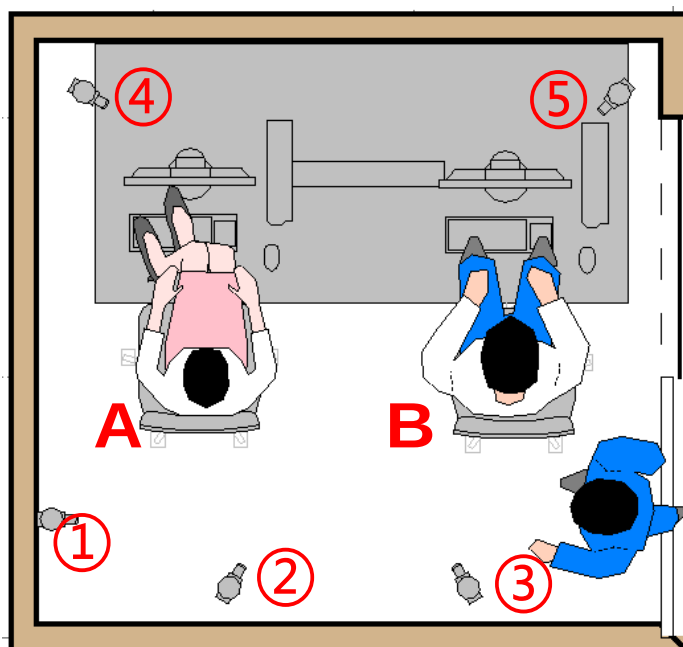
- ④ AXIS Camera Station の操作画面が表示されます。
「ビュー」ボタンをクリックすると、現在のカメラ画像を閲覧することができます。



「カスタムビュー」には、5台の監視カメラ画像を全て閲覧する画面と、3台ずつ閲覧する画面が設定されています。

「カメラビュー」は、1台ずつの監視カメラ画像を閲覧する画面が表示されます。

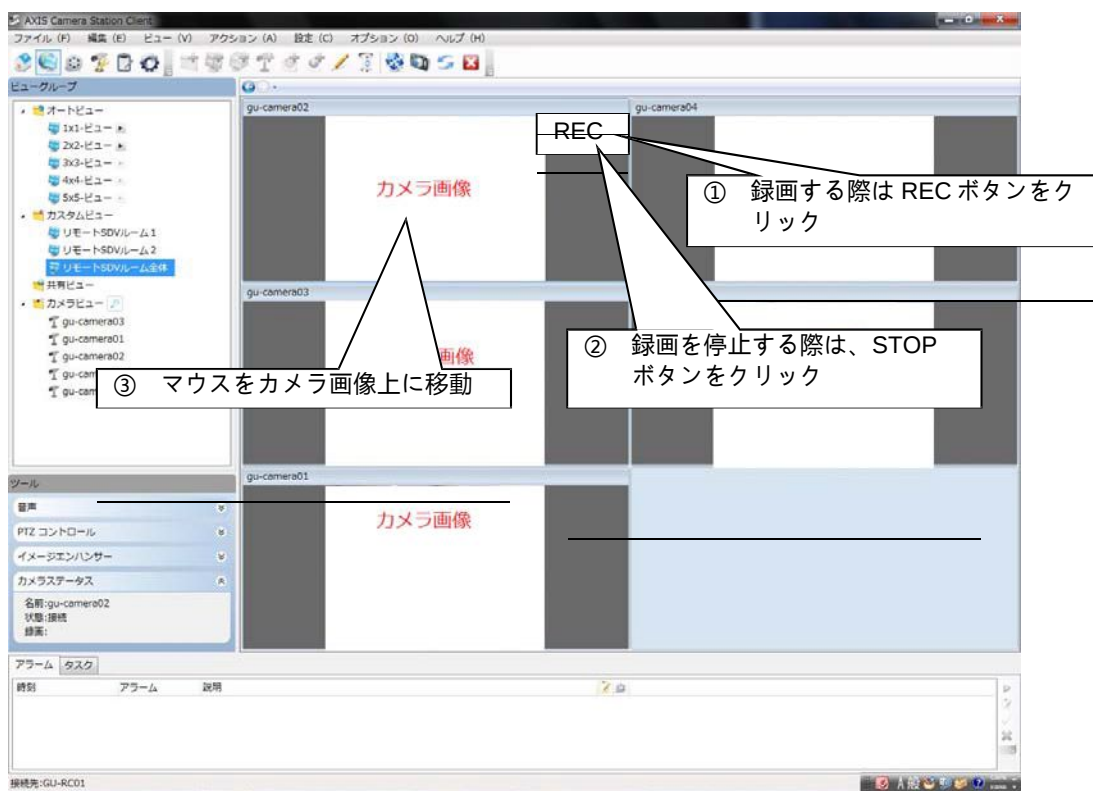
各監視カメラの配置は以下となります。



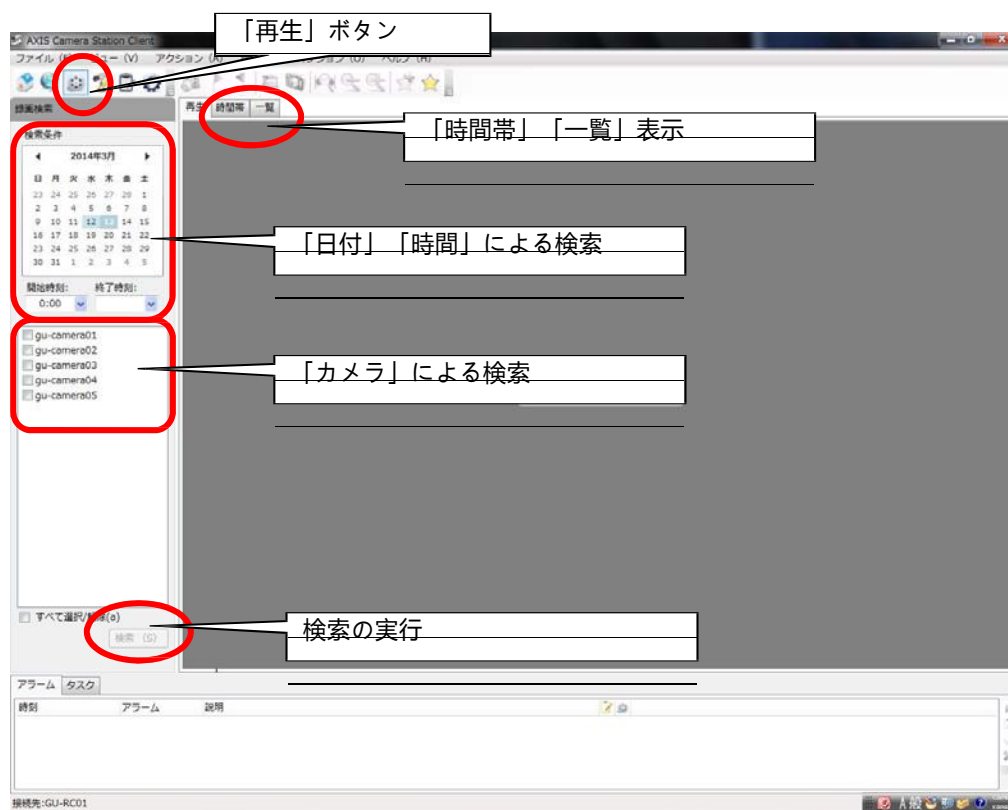
各監視カメラのフォーカスは以下のとおりです。

- ・ ①の監視カメラはリモート SDV ルームの入り口
- ・ ④⑤の監視カメラは A の監視
- ・ ③④の監視カメラは B の監視

- ⑤ カメラ画像を録画する際は、該当のカメラ画像上にマウスを移動します。
「REC」ボタンがカメラ画像右上に表示されますので、「REC」ボタンをクリックします。
録画を停止する際は、再度カメラ画像上にマウスを移動し「STOP」ボタンをクリックします。



- ⑥ 録画画像を再生する際は「再生」ボタンをクリックします。検索では「日付」、「時間」、「カメラ」を指定する事が可能です。また「時間帯」での指定や、「一覧表示」で確認することも可能です。



4 画面キャプチャ端末の利用

4.1 Windows の起動・ログイン

電子カルテ操作の画面キャプチャを行う、録画用端末の Windows の起動および Windows へのログインを行います。

※本操作は「3.監視カメラ録画端末」と同一 PC への操作となります。

- ① PC の電源ボタンを押し、電源を入れます。

※EPSON 社製 Endeavor AT992E



- ② Windows が起動すると、以下のログイン画面が表示されます。キーボードの「Ctrl」+「Alt」+「Delete」ボタンを同時に押して下さい。



- ③ ユーザー名、パスワードを入力する画面が表示されます。



以下のユーザー名、パスワードを入力して下さい。

※以下のパスワードは初期パスワードとなります。

CIRUGUS のパスワードポリシーに沿って、定期変更が必要となります。

端末（コンピュータ名）	ユーザー名	初期パスワード
高崎総合医療センター様 tk-rc01	tkrc001 (小文字ティー・ケー・アール・シー・数字ゼロ・ゼロ・イチ)	RemoRemo0! (大文字アール・小文字イー・エム・オー・大文字アール・小文字イー・エム・オー・数字ゼロ・記号エクスクラメーション)

以上で、Windows の起動・ログインは終了です。

4.2 キャプチャソフトウェアの利用

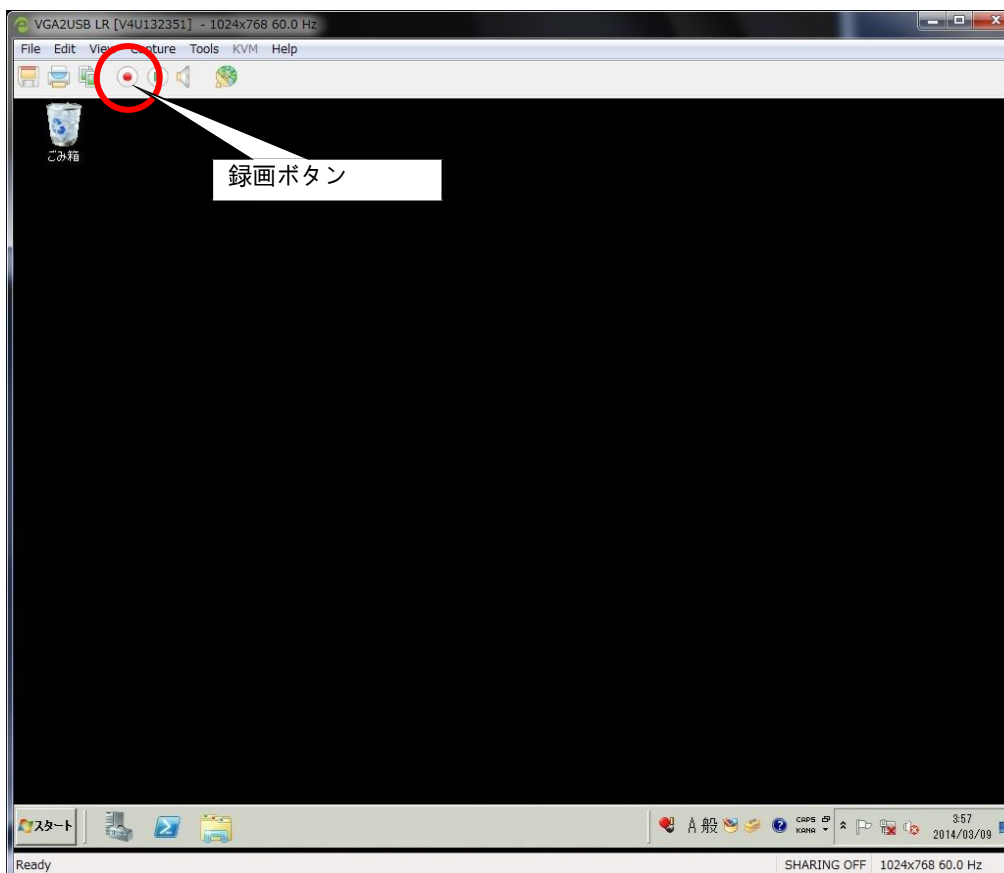
画面キャプチャには、キャプチャーソフトウェア（Epiphan Capture Tool）を利用します。

- ① デスクトップ上の「Epiphan Capture Tool」のアイコンをクリックします。



- ② 画面キャプチャ装置が接続された電子カルテの画面が表示されます。
「録画」ボタンをクリックすると画面キャプチャ画像を保存できます。
保存先とファイル名を指定して保存して下さい。
※3TByteの外付けUSBディスクを接続しております。（Eドライブ）

録画を終了する際は、再度「録画」ボタンをクリックして下さい。



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

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神経精神医学	教授
研究協力者	三國 雅彦	群馬大学大学院医学系研究科神経精神医学	名誉教授
	成田 耕介	群馬大学大学院医学系研究科神経精神医学	講師
	武井 雄一	群馬大学大学院医学系研究科神経精神医学	助教
	高橋 啓介	群馬大学大学院医学系研究科神経精神医学	助教
	成田 秀幸	群馬大学大学院医学系研究科神経精神医学	助教
	青山 義之	群馬大学大学院医学系研究科神経精神医学	助教
	藤平 和吉	群馬大学大学院医学系研究科神経精神医学	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月より保険適用となった。本検査を保険診療として行うためには国立精神・神経医療研究センター病院が実施する光トポグラフィー講習会の受講が要件であるので、その講習会の到達目標30項目を定めた。また、日本医師会雑誌および精神医学の基幹学会である日本精神神経学会の学会である精神神経学雑誌に、それぞれ総説を執筆することで、正しい普及に努めた。

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し、さらその検査の意義と検査法を正しく普及

し均霑化をはか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

光トポグラフィー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。光トポグラフィー検査のデータは、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。

■ 光トポグラフィー検査の保険適用

2009 年に「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」として先進医療に認められた近赤外線分光鏡 (NIRS) は、2014 年から「抑うつ症状の鑑別診断補助」として保険適用となった。これまでの脳外科の手術前検査からの適用拡大であり、いわゆる機能性精神疾患について臨床検査が診療として初めて認められたことになる。

その承認の根拠のひとつは、全国 7 施設の多施設共同研究の結果であった (*NeuroImage* 85:498-507, 2014)。うつ病・双極性障害・統合失調症の患者 673 名と健常者 1007 名の母集団にもとづく 185 名の患者群 (うつ病 74 名、双極性障害 45 名、統合失調症 66 名) について、うつ病の 74.6%、双極性障害・統合失調症の 85.5%のデータを正しく分類できることを示した。

こうしたうつ病の NIRS データについては、うつ病患者 111 名と健常者 561 名を対象としたメタ解析の結果として -0.74 という中程度の効果量が報告されている [非寛解群 -0.74, 寛解群 -0.75] (*Psychiatry Clin Neurosci* 印刷中, doi: 10.1111/pcn.12209)。

■ 光トポグラフィー講習会の担当 保険診療

として光トポグラフィー検査を行う際の施設要件の 1 つに定められている NCNP 開催の光トポグラフィー講習会を分担するとともに、講習会の到達目標 30 項目を定めた。

1. 光トポグラフィー検査を理解している
 - 1.1. 保険収載の検査であることを理解している
 - 1.1.1. 適応・施設基準を理解している
 - 1.1.2. 「鑑別診断補助」の意義を十分理解している
 - 1.1.3. 精神疾患への応用の現状を理解している
 - 1.2. 光トポグラフィー検査の原理の基本を理解している
 - 1.2.1. NIRS の長所と短所を理解している
 - 1.2.2. 原理的な制約を理解している
 - 1.2.3. 生体計測における位置づけを理解している
2. 光トポグラフィー検査が実施できる
 - 2.1. 光トポグラフィー検査の装置を操作できる
 - 2.1.1. プローブを正しく装着し、装着具合を確認し、修正できる
 - 2.1.2. ノイズやアーチファクトを同定し、低減の対策ができる
 - 2.1.3. 検査に必要な一連の操作ができる
 - 2.2. 保険適応の検査を実施できる
 - 2.2.1. 検査全体の流れを理解している
 - 2.2.2. 検査法と注意点を被検者にわかりやすく説明できる
 - 2.2.3. 一人で一連の検査が実施できる
3. 光トポグラフィー検査のデータを判断できる
 - 3.1. データのさまざまな表示法を理解している
 - 3.1.1. スムージング処理を理解している
 - 3.1.2. ベースライン補正を理解している
 - 3.1.3. 平均波形表示を理解している
 - 3.2. ノイズやアーチファクトを判断できる
4. 光トポグラフィー検査の診療での利用の留意点を理解している
 - 4.1. 検査を受ける患者への配慮を理解している
 - 4.1.1. 検査希望患者の背景や頻度の多い誤解を理解している
 - 4.1.2. 「鑑別診断補助」の意味を誤解なく患者に説明できる
 - 4.1.3. データ判定の意味を誤解がないように患者に説明できる
 - 4.2. 検査の記録についての配慮を理解している
 - 4.2.1. 検査の記録の必要性や書類を理解している
 - 4.2.2. 検査記録の記載における注意すべき点を理解し実行できる
 - 4.2.3. 検査記録が想定外に用いられる可能性を理解している
 - 4.3. 光トポグラフィー検査が精神医療にもたらすものを理解できる
 - 4.3.1. 医療における臨床検査の位置づけを一般的に理解している

4.3.2. 患者・家族の検査の受け取めを理解している

4.3.3. 今後の発展方向性や他の検査の将来について見通しをもつ

■ 学会誌への総説執筆 日本医師会の学会

誌である日本医師会雑誌

誌よりの依頼を受けて、解説「光トポグラフィー検査を用いた精神疾患診断」を執筆した（日本医師会雑誌 143:1020-1, 2014）。

● 各科臨床のトピックス ●

光トポグラフィー検査を用いた精神疾患診断

福田 正人

●保険診療としての光トポグラフィー検査

2009年度に「光トポグラフィー検査を用いたうつ状態の鑑別診断補助」として先進医療に認められた近赤外線スペクトロスコピー（near-infrared spectroscopy: NIRS）¹⁾は、これまでの脳外科の手術前検査から適用拡大され、2014年度から「抑うつ状態の鑑別診断補助」のための光トポグラフィー検査として保険適用になった。

「うつ病」として治療を行っている患者であっても、治療抵抗性であること、統合失調症・双極性障害が疑われる症状を呈すること等により、うつ病と統合失調症または双極性障害との鑑別が必要な患者が対象で、「神経内科医または脳神経外科医により診断の疾患が除外されていること」などが条件となっている。また、国立精神・神経医療研究センターが実施している所定の研修を修了した常勤の医師がいることなどの施設基準がある。

●光トポグラフィー検査の実際（図1）

光トポグラフィー検査は、パルスオキシメータと同じ近赤外光を用いる検査である。その原理であるNIRSには、①測定の対象が大脳皮質のみで深部脳構造のデータが得られない。②空間分解能がおよそ2cmで脳同程度である。③時間分解能がおよそ20分程度である。④光を用いるため完全に非侵襲的である。⑤座位など自然な状態で検査ができる。⑥時間分解能が高く、脳機能の時間的な変化を



図1 NIRSの多チャンネル装置（左）およびプローブ装着の様子（右）と測定原理（右下）（図はメディック情報）

捉えられ、⑥装置が小型で移動可能である、という特徴がある。脳機能を簡便に全体として捉える方法論とまとめられ、内科における超音波検査の位置付けに例えられる。

精神疾患の補助診断のための光トポグラフィー検査では、測定のためのプローブを頭に装着し、座位で検査を行う。測定した頭文字で始まる単語を1分間でなるべく多く言うことを求める課題（言語流暢性課題）を用いて前頭部を測定することで、うつ病、双極性障害、統合失調症それぞれの前頭葉機能の特徴を捉えることができる。また、検査に要する時間や手間は脳波検査より少なく、説明や準備の時間を含めて20分程度で行うことができる。

●得られるデータの有用性と限界
この検査法が鑑別診断補助にどの程度有用であるかを、全国7施設の研究で検討した

Optical topography (near-infrared spectroscopy)-aided differential diagnosis of psychiatric disorders
Masato Fukuda / Department of Psychiatry and Neuroscience, Gunma University Graduate School of Medicine
群馬大学大学院医学系研究科教授（神経精神医学）

1020

日本医師会雑誌 第143巻 第5号/平成26年5月

また、精神医学の基幹学会である日本精神神経学会の邦文学会誌である精神神経学雑誌よりの依頼を受けて、保険診療としてのNIRSについての総説『抑うつ状態の鑑別診断補助』としての光トポグラフィー検査 - 精神疾患の臨床検査を保険診療として実用化する意義』を執筆した（精神経誌，印刷中）。

そこでは、検査の実際や有用性だけでなく、挙げられている問題点について詳述するよう努めた。具体的には、(1)光トポグラ

フィー検査という方法論についての問題点（光路長の影響、赤血球凝集の影響、皮膚血流の影響、）(2)エビデンスの蓄積やメカニズムの解明が十分でないとする学問的な問題点、(3)検査結果が一人歩きする危惧や現在の疾患概念が脳画像に対応するかという医療の視点からの問題点である。

精神神経学雑誌 第117巻 第2号 (2013) 0000-0000頁 総説

「抑うつ状態の鑑別診断補助」としての光トポグラフィー検査
——精神疾患の臨床検査を保険診療として実用化する意義——

福田 正人

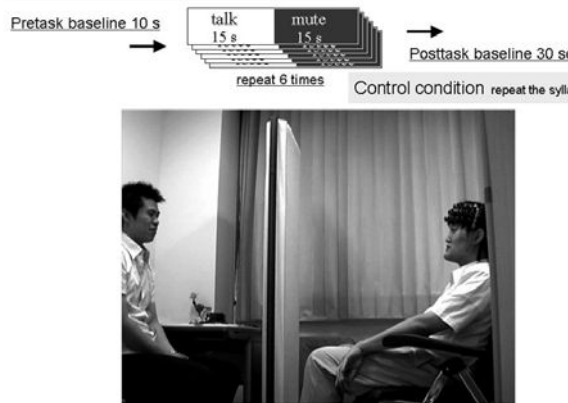
さらにこうした取組みは一般の関心も高く、科学技術振興機構 JST の動画サイト「サイエンスチャンネル」で「脳の疾患を可視化する」として取りあげられた。



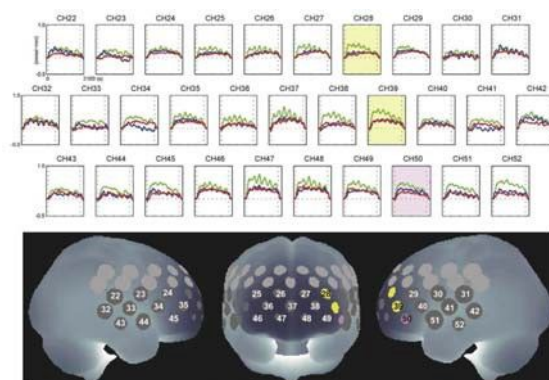
■ 会話課題による対人関係の検討 初対面

の検査者との会話のやりとりを 15 秒交代で 180 秒間行なう課題の最中の脳活

動を NIRS で検討した。対人関係のひとつの典型としての会話の脳基盤を検討する試みである。(J Psychiatr Res 57:74-83, 2014)

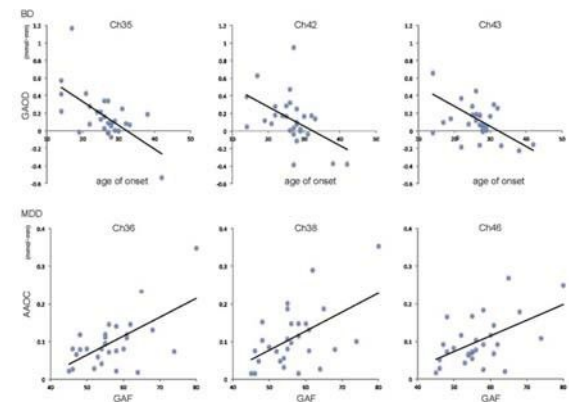
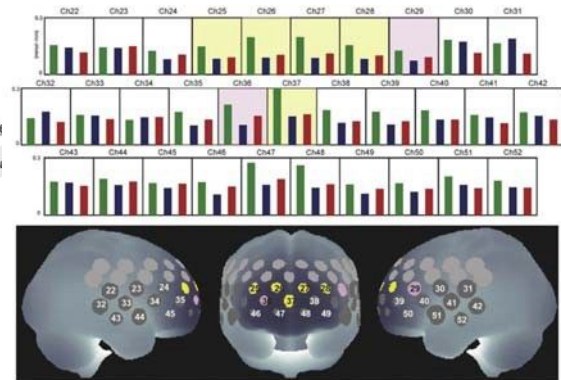


大うつ病性障害(男性 14 例・女性 15 例 , 34.5 ± 9.0 歳 , 罹病期間 4.1 ± 3.6 年) 双極性障害 (男性 14 例・女性 17 例 , 34.9 ± 6.6 歳 , 罹病期間 9.7 ± 7.0 年) を対象として、年齢・性別を合致させた健常者と比較すると、大うつ病性障害と双極性障害のいずれについても、会話による脳機能の全体的な賦活は左半球の背外側前頭前野から前頭極にかけて低下を示し、また発話相による賦活は前頭極で低下を示した。



大うつ病性障害群においては、全体的な賦活が GAF 得点と正の相関を、双極性障害

群においては発話相による賦活が発症年齢と負の相関を示した。



D . 考察

多施設論文の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。

E . 結論

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 施設によ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。NIRS は精神疾患の診療場面で簡便に利用できる臨床検査として確立できる可能性が確認できた。病状を可視化して当事者や家族が理解しやすくことで、当事者と家族が中心となる精神医療の進展を促進されることが期待できる。こうした研究結果にもとづき、本先進医療は 2014 年 4 月より保険適応されることになった。

F . 健康危険情報

なし

G . 研究発表

1. 論文発表

■原著論文

- [1] Fujihara K, Narita K, Suzuki Y, Takei Y, Suda M, Tagawa M, Ujita K, Sakai Y, Narumoto J, Near J, Fukuda M (in press) Relationship of γ -aminobutyric acid and glutamate + glutamine concentrations in the perigenual anterior cingulate cortex with performance of cambridge gambling task. NeuroImage, in press.
- [2] Funane T, Sato H, Yahata N, Takizawa R, Nishimura Y, Kinoshita A, Katura T, Atsumori H, Fukuda M, Kasai K, Koizumi H, Kiguchi M (in press) A concurrent fNIRS-fMRI measurement to validate a method for separating deep and shallow fNIRS signals by using multi-distance optodes. Neurophotonics, in press
- [3] 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 Psychiatr Res 57:74-83.

- [4] 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.
- [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] Kasai K, Fukuda M, Yahata N, Morita K, Fujii N (in press) The future of real-world neuroscience: imaging techniques to assess active brains in social environments. *Neurosci Res*, in press.
- [2] 福田正人 (印刷中) 「抑うつ状態の鑑別診断補助」としての光トポグラフィー検査 - 精神疾患の臨床検査を保険診療として実用化する意義. *精神神経学雑誌*, 印刷中.
- [3] 福田正人 (2014) 光トポグラフィー検査を用いた精神疾患診断. *日本医師会雑誌* 143:1020-1021.
- [4] 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.
- [5] 滝沢龍, 福田正人 (2014) うつ症状の鑑別診断補助としての光トポグラフィー検査の有用性. *精神科* 25:250-256.
- [6] 福田正人 (2014) 光トポグラフィー検査 (NIRS). *精神科臨床サービス* 14:441-443.

■ 書籍

- [1] 福田正人 (印刷中) 思春期における自我の確立とその脳基盤. In: 笠井清登・長谷川真理子・福田正人・藤井直敬, 東京大学出版会, 東京, 印刷中.
- [2] 福田正人 (2015) 統合失調症の薬物療法の精神病理学的意義. In: 石郷岡純・加藤敏編 『薬物療法を精神病理学的視点から考える』 (精神医学の基盤 1), pp95-103.
- [3] 福田正人 (2014) 統合失調症 (初回エピソード). 山口徹・北原光夫 監修 『今日の治療指針 - 私はこう治療している 2014』, 医学書院, 東京, pp.931-2.
- [4] 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.
- [5] 福田正人 [監修], 笠井清登・鈴木道雄・三村将・村井俊哉 [編集] (2014) 『精神疾患の脳画像ケースカンファレンス - 診断と治療へのアプローチ』, 中山書店, 東京, pp.348
- [6] 福田正人, 青山義之 (2014) 診断概念の変遷 - DSM-III 以降 (統合失調症スペクトラム障害および他の精神病性障害). In: 村井俊哉・宮田久嗣 編 『DSM-5 を読み解く: 伝統的精神病理, DSM-IV, ICD-10 をふまえた新時代の精神科診断 - 統合失調症スペクトラム障害および他の精神病性障害, 物質関連障害および嗜癖性障害群』, 中山書店, 東京, pp.20-29.
- [7] 福田正人 (2014) 統合失調症. 精神保健福祉白書編集委員会 『精神保健福祉白書 2015 年版』, 中央法規, p.164

2. 学会発表

- [1] Ono H, Imai H, Miyawaki S, Miyata S, Nakatomi H, Mikuni M, Fukuda M, Saito N : Development of the rat depression model related to selective white matter injury: Possible aspect of depression related to selective white matter injury. *Neuroscience* 2014,

Washington DC, USA, 2014.11.15-19.

- [2] Miyata S, Kurachi M, Sakurai N, Takahashi K, Yamagata H, Matsuo K, Narita K, Fukuda M, Ishizaki Y, Mikuni M : Identical blood biomarkers in late-onset major depressive disorder patients and model mice. Neuroscience 2014, Washington DC, USA, 2014.11.15-19.
- [3] Tagawa M, Takei Y, Fujihara K, Suzuki Y, Sakurai N, Kasagi M, Yamaguchi M, Motegi T, Aoyama Y, Narita K, Hironaga N, Ujita K, Tobimatsu S, Near J, Fukuda M : 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, 2014.8.24-28.
- [4] Motegi T, Takei Y, Fujihara K, Suzuki Y, Aoyama Y, Sakurai N, Tagawa M, Yamaguchi M, Narita K, Hironaga S, Tobimatsu S, Near J, Fukuda M : 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, 2014.8.24-28.
- [5] Fukuda M, Takei Y, Suda M : Interactive brains in real-world: near-infrared studies of conversation (Session: Real-world application). BESETO 2014, 東京, 2014.7.25.
- [6] 福田正人 : 精神疾患の臨床検査実用化の意義 (シンポジウム 6 : NIRS 検査を精神医療に役立てるには). 第 44 回 日本臨床神経生理学会学術大会, 福岡, 2014.11.19.
- [7] 福田正人 : 日常生活機能を支える認知機能 (シンポジウム : SST の魅力を生かし、伝えていくために). 第 20 回 SST 普及協

会全国経験交流ワークショップ, 前橋, 2014.7.25.

- [8] 茂木智和, 武井雄一, 青山義之, 桜井敬子, 田川みなみ, 山口美穂, 成田耕介, 福田正人 : NIRS を用いた高齢うつ病と若年うつ病の検討. 第 39 回群馬精神医学会, 前橋, 2014.6.7.
- [9] 武井雄一, 藤原和之, 田川みなみ, 笠木真人, 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 : クロスフリークエンシーカップリングの精神疾患への応用と最近の話題. 第 29 回日本生体磁気学会, 大阪, 2014.5.30.

■メディア報道

- [1] 科学技術振興機構 JST の動画サイト「サイエンスチャンネル」: 脳の疾患を可視化する.

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

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(MEG)

研究分担者	武井 雄一	群馬大学大学院医学系研究科神経精神医学	助教
研究協力者	三國 雅彦	群馬大学大学院医学系研究科神経精神医学	名誉教授
	福田 正人	群馬大学大学院医学系研究科神経精神医学	教授
	成田 耕介	群馬大学大学院医学系研究科神経精神医学	講師
	高橋 啓介	群馬大学大学院医学系研究科神経精神医学	助教
	成田 秀幸	群馬大学大学院医学系研究科神経精神医学	助教
	青山 義之	群馬大学大学院医学系研究科神経精神医学	助教
	藤平 和吉	群馬大学大学院医学系研究科神経精神医学	助教

研究要旨：

精神疾患の病態研究は、脳機能画像分野で盛んであり、有用な知見も得られつつあるが、現状ではほとんど問診により疾患診断を特定しているという現状がある。精神科臨床における精神疾患のバイオマーカーの乏しさは深刻な問題であり、診断が医師間で一致しないという問題につながっている。この問題を解決すべく、我々は、Magnetoencephalography (MEG)、Near-infrared spectroscopy (NIRS)、頭部Magnetic resonance imaging (MRI)を用いたマルチモダリティ脳機能画像により、客観的かつ定量的な診断ツールの開発を目指している。近年のMEGの新しい解析手法の提案により、複数脳部位が同時に活動する複雑な現象も解析可能になってきているが、MEGを用いた高次脳機能の解析が十分検討されているとは言えない状況にある。今後MEGを用いて精神疾患の診断、病態生理を電気生理学的な側面から検討する予備的検討として、健常者を対象に、表情認知課題の脳活動を測定し、女性の月経周期に伴う変化に着目し検討を行った。

A. 研究の目的

精神疾患の病態研究は、脳機能画像分野で盛んであり、有用な知見も得られつつあるが、精神疾患診断のための検査に

は乏しい状況であり、主に除外診断としてのMagnetic resonance imaging (MRI)、脳波、血液検査などが行われているのみであった。このため現状ではほとんど問

診により疾患診断を特定している。精神科臨床における精神疾患のバイオマーカーの乏しさは深刻な問題であり、診断が医師間で一致しないという問題につながっている。当科ではNear-infrared spectroscopy (NIRS)を用いた研究により、統合失調症・気分障害の語流暢性課題中の前頭葉の賦活パターンが健常者と異なること発見し、今年度その成果として精神医療分野で初の保険診療を実現し、臨床応用されている。今後は同一の対象に対してマルチモダリティ脳機能画像による評価を行うことが、精神疾患の病態を包括的に理解し、また診断精度を高めていく上で重要と考えている。

当院は神経生理学的な脳機能評価法としてMagnetoencephalography (MEG)を導入している。しかしながら、MEGを用いた精神疾患の脳機能の評価法は未だ確立されていないのが現状である。昨年度は、MEGを用いて表情認知課題、安静時の脳機能測定を行い、特定の刺激に対する局所の脳反応と、安静時の長距離間連結性(global connectivity)に着目し、waveletを用いたオシレーション解析、phase amplitude coupling解析、envelopeによる脳領域間のcorrelation解析を行い、解析の妥当性につき検討した。

今後精神疾患の評価を行い、健常者と比較していく上で、健常者の神経生理学的な特性を評価しておく事は重要である。特に、性差、年齢など基本的な被検者特性による電気生理学的ネットワークの違

いを把握することは、今後精神疾患への応用を行っていく上で必須と考えている。女性においては、月経周期と神経生理学的な変化の関係を調べる事が重要である。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、また脳血流の変化、神経伝達物質濃度の変化が知られている。

本年度は、MEGを用いて表情認知課題を用いて、健常女性における月経周期に伴う脳機能変化に着目し、ソースレベルのデータ解析を行い検討した。

B．研究方法

・被検者 対象は健常被検者8名(年齢25.1歳、男性 5名、女性3名)とし、群馬大学臨床試験倫理審査委員会の承認のもと、被検者から口頭および文書で同意を得て施行した。306chの全頭型脳磁計(Neuromag)を用い、表情認知課題中の脳活動を測定した。

・健常女性群の測定スケジュール 健常女性群と健常男性群では、異なる検査スケジュールを設定した。健常女性群では卵胞期後期に1回、黄体期後期に1回の計2回の検査を行った。2回の検査の順序に関しては、カウンターバランスを取った。健常男性群については、時期を問わず1回検査を行った。脳磁図の解析に必要な頭部MRI画像は、各群とも時期を問わず1回の撮像を行った。

・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。

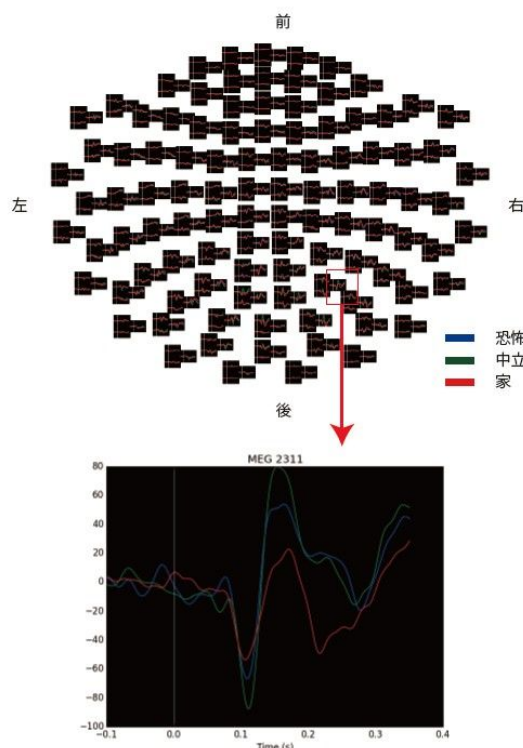


図 1 全被験者のチャンネルレベルでの総加算平均データ。(上段：全チャンネル表示、下段：右後頭部の magnetometer の拡大表示。青：恐怖、緑：中立、赤：家)

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。

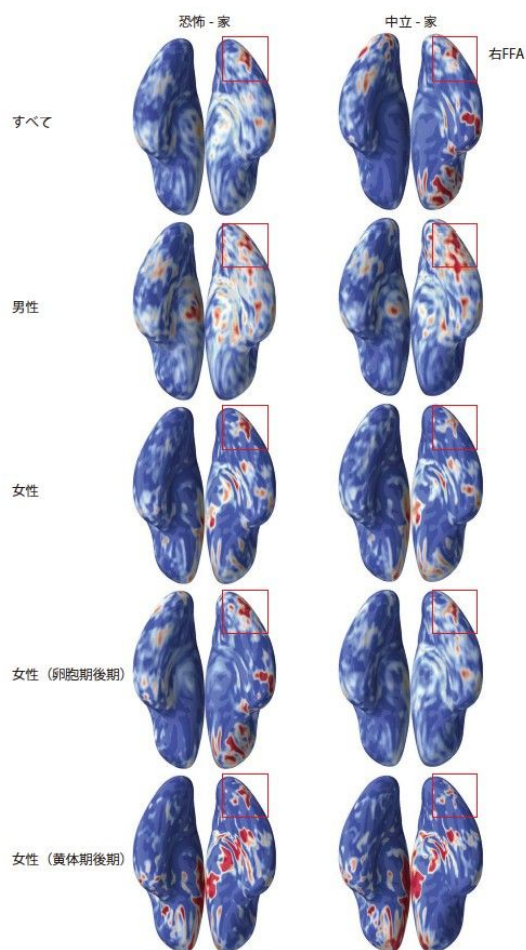
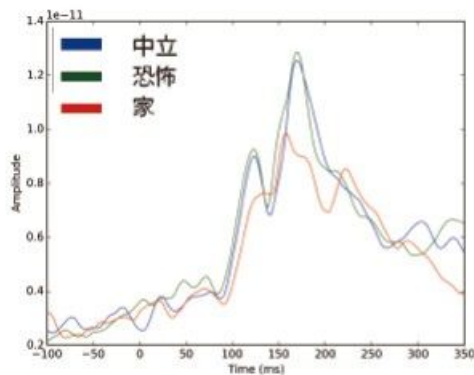


図 2 170ms の各群のソースレベルデータの power の加算平均プロット。(赤は家条件よりも活動が大きかった領域、赤枠：右 FFA 領域)

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)

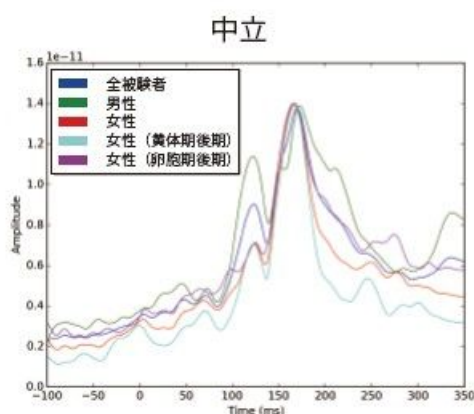
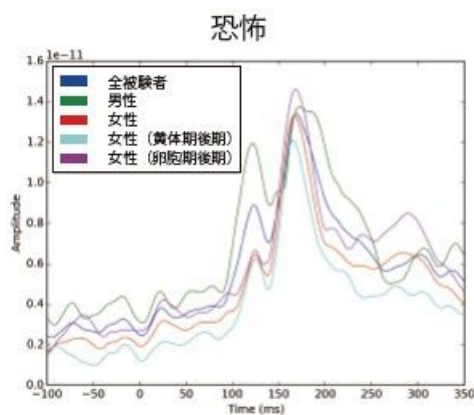


図 3 右 FFA におけるソースレベルデータの加算平均波形。(上段；全被験者の各群、中段；恐怖条件、各被験者群、下段；中立条件、各被験者群)

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識を伴い、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, 櫻井敬子, 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. クロスフリースクエンス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: クロスフリースクエンス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
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 相試験の結果と年少児の鎮静下治療の経験を踏まえ、第 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 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 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 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 相試験における照射後の晩期合併症ならびに、2) 第 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 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 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、家族の不安も強いと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、治療後に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 Ⅰ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 Ⅱ 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 Ⅲ 相試験を予定しており、第 Ⅲ 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 Ⅱ 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(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(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

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。

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。本プロトコールにおける目的は、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%を超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 B-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 B-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) 適切な骨髄機能、肝機能、腎機能が保た

れている

白血球数 : 4,000/mm³

AST (GOT)・ALT (GPT) : 施設基準値上限×2倍

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ある、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）

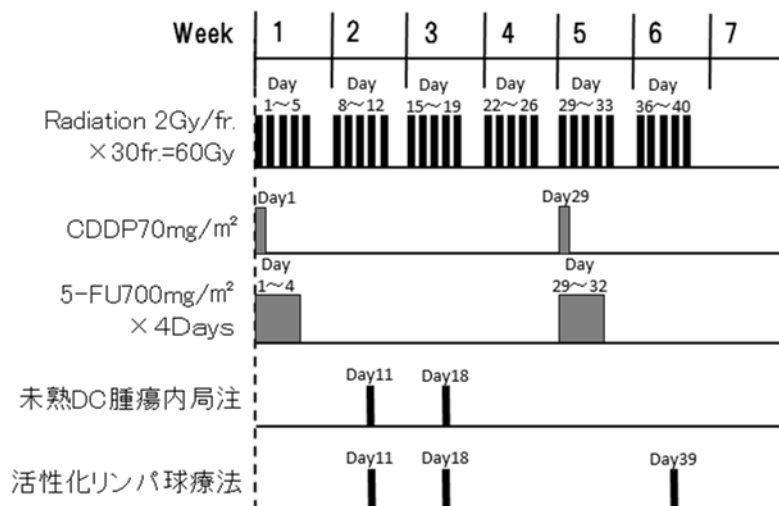
14)その他、担当医師が被験者として不適当と判断した患者

研究期間：臨床試験審査委員会承認後～2017 年 3 月

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.)

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 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、施設内の試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

D．考察

基礎研究：本研究では、HLA class 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。

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

42 例、肝癌 5 例、乳癌 266 例、子宮頸癌 185 例、子宮体癌 73 例、卵巣癌 35 例）。これら調査票送付例のうち、2015 年 1 月 28 日までに、604 例から回答が得られた（回答率 84.8%）。また、子宮内膜症既往についてはコホート登録時の疾患既往調査票で「有」とした 1025 例に本人詳細調査票を送付し、862 例から回答が得られた（回答率 84.1%）。

表 1 . 繰り返し調査での疾患別陽性反応的中度

疾患	陽性反応の中度 (95%CI)	
悪性腫瘍		
胃癌	26 / 38	0.684 (0.525-0.809)
大腸癌	48 / 57	0.842 (0.726-0.915)
肺癌	26 / 35	0.788 (0.622-0.893)
肝癌	4 / 4	1.000 (0.510-1.000)
乳癌	207 / 231	0.896 (0.850-0.929)
子宮頸癌	84 / 154	0.545 (0.467-0.378)
子宮体癌	34 / 56	0.607 (0.476-0.724)
卵巣癌	19 / 31	0.612 (0.438-0.763)
計	448 / 606	0.739 (0.703-0.773)
子宮内膜症	638 / 862	0.740 (0.710-0.768)

問診票形式の定期的追跡調査票で「有」とした対象者において、繰り返し本人確認調査にて医師による診断歴ありとした例を参照標準とした場合の、陽性反応的中度（95%信頼区間）

を算出したところ、表 1 に示すように悪性腫瘍全体で 0.739（0.703-0.773）であった。癌種別にみると、胃癌、子宮頸癌、子宮体癌、卵巣癌で低い値を示した。一方、子宮内膜症では 0.740（0.710-0.768）と、悪性腫瘍全体とほとんど変わらない値であった。

本人確認調査での診断歴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、陽性反応的中度を表 2 に、陰性反応的中度を表 3 に示す。陽性反応的中度は悪性腫瘍全体で 0.962（0.938-0.977）であった。癌種別では、肺癌 0.800（0.609-0.911）、肝癌 0.750（0.301-0.954）を除いて、いずれも 9 割を超える高い値を示した。

また、子宮内膜症では 0.517（0.478-0.556）と低い値を示した。これは、本人確認調査で診断歴「有」と回答した 638 例のうち、263 例が疾病評価委員会判定では子宮腺筋症と判定されたためである。

表 2 . 本人申告繰り返し確認例での疾患別陽性反応的中度（疾病評価委員会判定）

疾患	陽性反応の中度 (95%CI)	
悪性腫瘍		
胃癌	25 / 26	0.962 (0.811-0.993)
大腸癌	39 / 41	0.951 (0.839-0.987)
肺癌	20 / 25	0.800 (0.609-0.911)
肝癌	3 / 4	0.750 (0.301-0.954)
乳癌	194 / 196	0.990 (0.964-0.997)
子宮頸癌	54 / 57	0.947

			(0.856-0.982)
子宮体癌	30 / 31	0.968	
			(0.838-0.994)
卵巣癌	15 / 15	1.000	
			(0.796-1.000)
計	380 / 395	0.962	
			(0.938-0.977)
子宮内膜症	330 / 638	0.517	(0.478-0.556)

表3. 本人申告繰り返し確認例での疾患別陰性反応的中度（疾病評価委員会判定）

疾患		陰性反応的中度 (95%CI)
悪性腫瘍		
胃癌	12 / 12	1.000
		(0.758-1.000)
大腸癌	9 / 9	1.000
		(0.701-1.000)
肺癌	6 / 7	0.857
		(0.487-0.974)
肝癌	0 / 0	該当例なし
乳癌	24 / 24	1.000
		(0.862-1.000)
子宮頸癌	68 / 70	0.971
		(0.902-0.992)
子宮体癌	22 / 22	1.000
		(0.851-1.000)
卵巣癌	11 / 12	0.917
		(0.646-0.985)
計	152 / 156	0.974 (0.936-0.990)

本人確認調査では診断歴「無」と回答した例において、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陰性反応的中度をみるといずれも高く、肺癌、子宮頸癌、卵巣癌以外では、いずれも偽陰性と判断された例はなかった。

D. 考察

本分担研究では、臨床試験対象者候補のスクリーニングで使われる、各種疾患名を列記し既往歴の有・無で答えてもらう標準的問診票様式の回答について、その妥当性を検討した。また、本人確認調査での診断歴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、陽性反応的中度と陰性反応的中度を検討した。

このような妥当性評価の研究では、対象者の回答と診断先の医療記録とを照合確認して陽性反応的中度を評価する。しかし、主治医宛疾病確認調査が完了していないため、本年度は上記の2通りの的中度の検討を行った。来年度は、対象者の同意に基づき、医療機関での医療記録照会調査の回答から、本来の妥当性評価としての陽性反応的中度を推定する予定である。

今回の繰り返し調査を参照標準として算出した陽性反応的中度、および疾病評価委員会判定参照標準として算出した陽性反応的中度・陰性反応的中度からは、悪性腫瘍は概ね良好な値を示したと言える。しかしながら、胃癌、子宮頸癌、子宮体癌、卵巣癌では、設問の改善が必要と考えられた。より良好な結果を得るためには問診票の改善も必要となる。例えば、デンマークのがん登録では、大腸癌患者登録での化学療法利用についての妥当性評価を行った³⁾。今回、陽性反応の再現性が他の癌種に比べてやや悪かった婦人科癌などでは、スクリーニング調査票で単に既往の有無を尋ねるだけでなく、手術や化学療法などの治療歴の有無も合わせて尋ねると、その再現性は大きく改善され、臨床試験候補者登録といった場面では有用な方法になると考えられた。

また、肺癌、子宮頸癌、卵巣癌では、偽陰性

がみられた。臨床試験で組み入れ違反の多くは、対象者組み入れ時に誤って既往歴なしや前治療なしとするために起こっている。今回の調査で偽陰性例が見られた癌種では、疾患既往を検出できるような何らかの手立て、例えば既往の症状や治療歴などを組み込むなどの問診票の改善が必要と考えられた。

E . 結論

繰り返し調査としての、陽性反応的中度は、悪性腫瘍全体で0.739と70%を超えていたが、胃癌、子宮頸癌、子宮体癌、卵巣癌ではやや低い値を示した。本人確認調査での診断歴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、陽性反応的中度では、肺癌と肝癌を除いて、いずれも9割を超える高い値を示した。陰性反応的中度をみるといずれも高く、肺癌、子宮頸癌、卵巣癌以外では、いずれも偽陰性と判断された例はなかった。

参考文献

- 1) 日本製薬工業協会 医薬品評価委員会：臨床試験データの電子的取得に関するガイダンス.日本製薬工業協会 2007 .
- 2) Yasui T, Hayashi K, Nagai K, Mizunuma H, Kubota T, Lee JS, Suzuki S: Risk profiles for endometriosis in Japanese women - Results from a repeated survey of self reports. Journal of Epidemiology 2015 (in press).
- 3) Lund JL, Frosler T, Deleuran T, Erichsen R, Nilsson T, Pedersen AN, Hoyer M: Validity of the Danish National Registry of Patients for chemotherapy reporting among colorectal patients is high. Clinical Epidemiology 5(1): 327-34, 2013.

F . 健康危険情報

なし

G . 研究発表

1. 論文発表

- 1) Yasui T, Hayashi K, Nagai K, Mizunuma H, Kubota T, Lee JS, Suzuki S: Risk profiles for endometriosis in Japanese women - Results from a repeated survey of self reports. Journal of Epidemiology 2015 (in press).
- 2) Ozaki S, Harada T, Saitoh T, Shimazaki C, Itagaki M, Asaoku H, Kuroda Y, Chou T, Yoshiki Y, Suzuki K, Murakami H, Hayashi K, Mina R, Palumbo A, Shimizu K, and the Japanese Society of Myeloma and the European Myeloma Network - Survival of multiple myeloma patients aged 65-70 years in the era of novel agents and autologous stem cell transplantation: A multicenter retrospective collaborative study of the Japanese Society of Myeloma and the European Myeloma Network. Acta Haematologica 132(2): 211-219, 2014.
- 3) Taniguchi F, Harada T, Kobayashi H, Hayashi K, Momoeda M, Terakawa N: Clinical characteristics of patients with ovarian cancer presumably arising from ovarian endometrioma. Gynecologic and Obstetric Investigation 77: 104-110, 2014.
- 4) Ishijima M, Nakamura T, Shimizu K, Hayashi K, Kikuchi H, Soen S, Omori G, Yamashita T, Uchio Y, Chiba J, Ideno Y, Kubota M, Kurosawa H, Kaneko K: Intra-articular hyaluronic acid injection versus oral non-steroidal

anti-inflammatory drug for the treatment of knee osteoarthritis: a multicenter, randomized open-label, non-inferiority trial. Arthritis Research & Therapy 16(1): R18, 2014.

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

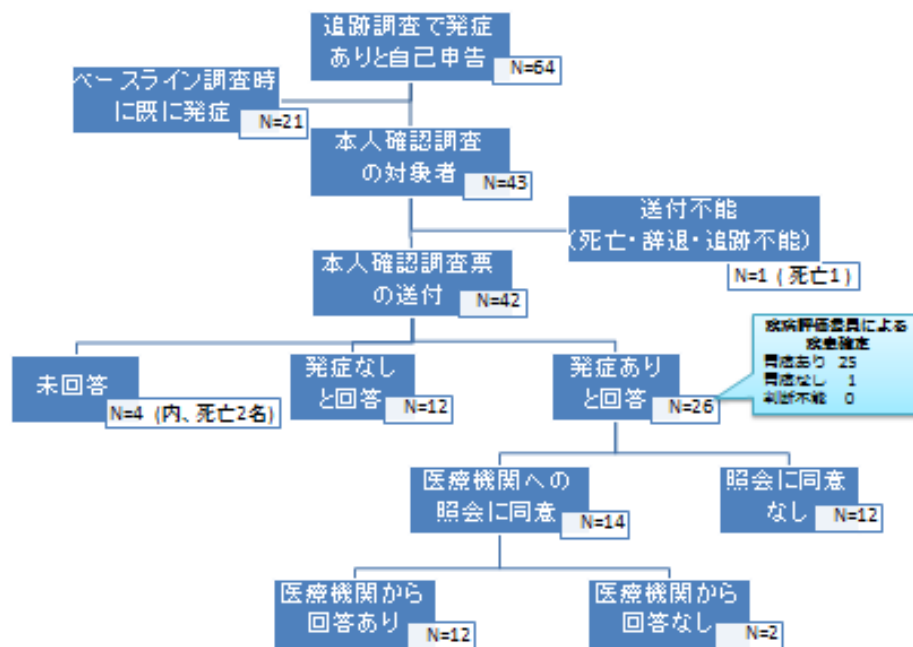


図1. 胃癌における自己申告発症および疾病評価委員会判定

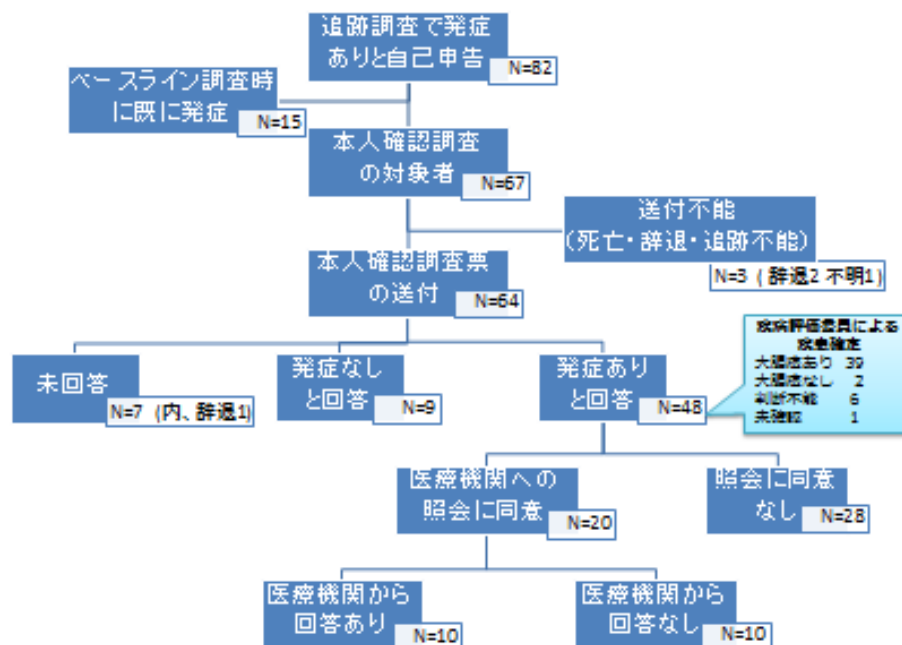


図2. 大腸癌における自己申告発症および疾病評価委員会判定

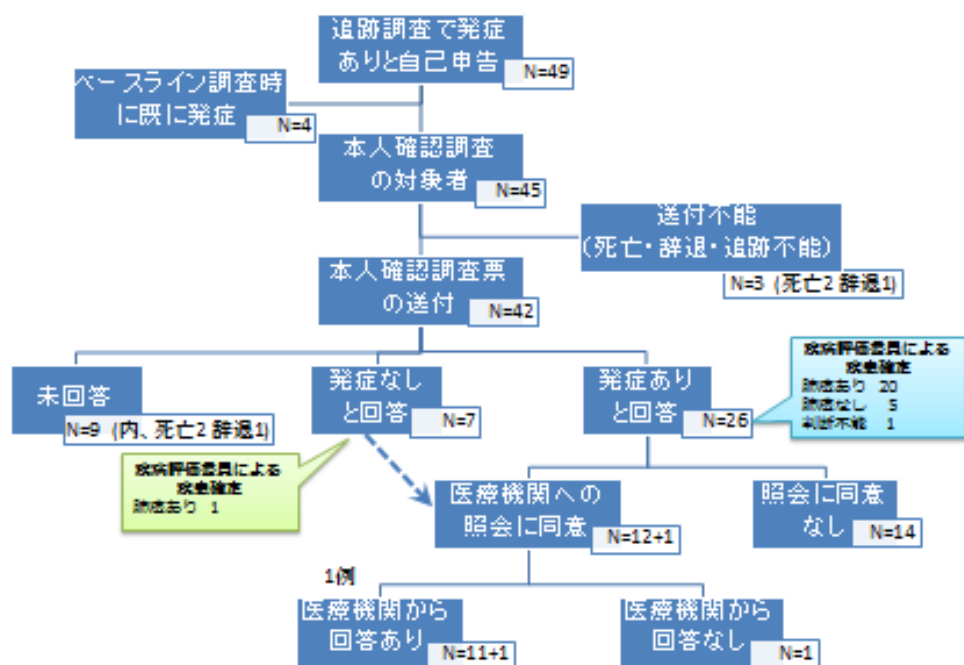


図3. 肺癌における自己申告発症および疾病評価委員会判定

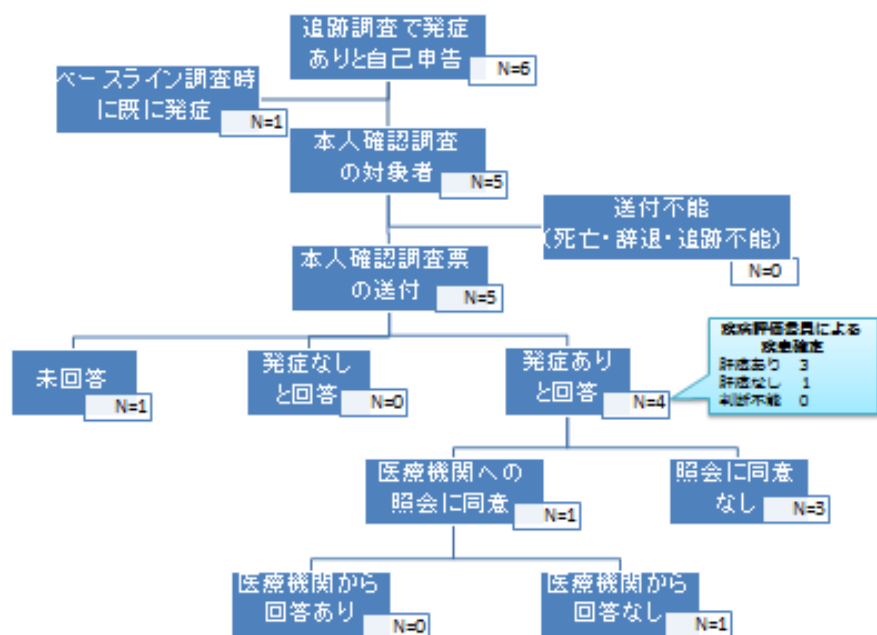


図4. 肝癌における自己申告発症および疾病評価委員会判定



図5. 乳癌における自己申告発症および疾病評価委員会判定

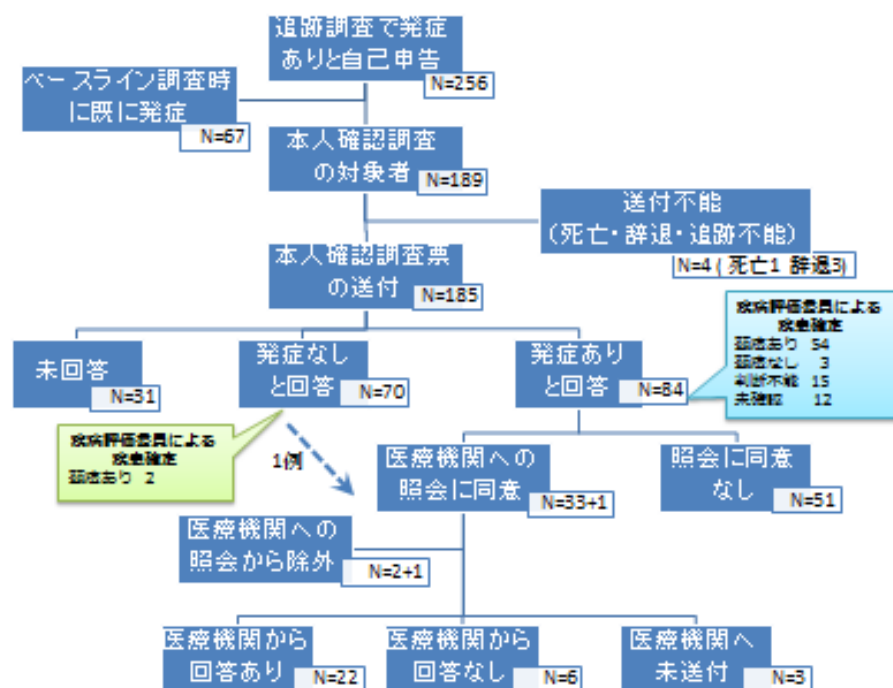


図6. 子宮頸癌における自己申告発症および疾病評価委員会判定



図7. 子宮体癌における自己申告発症および疾病評価委員会判定

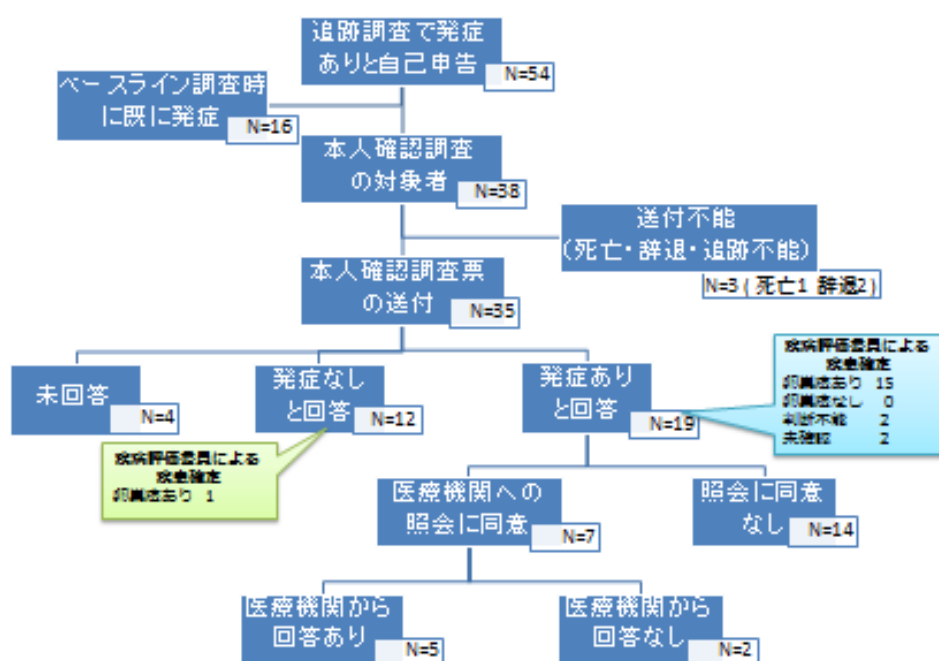


図8. 卵巣癌における自己申告発症および疾病評価委員会判定

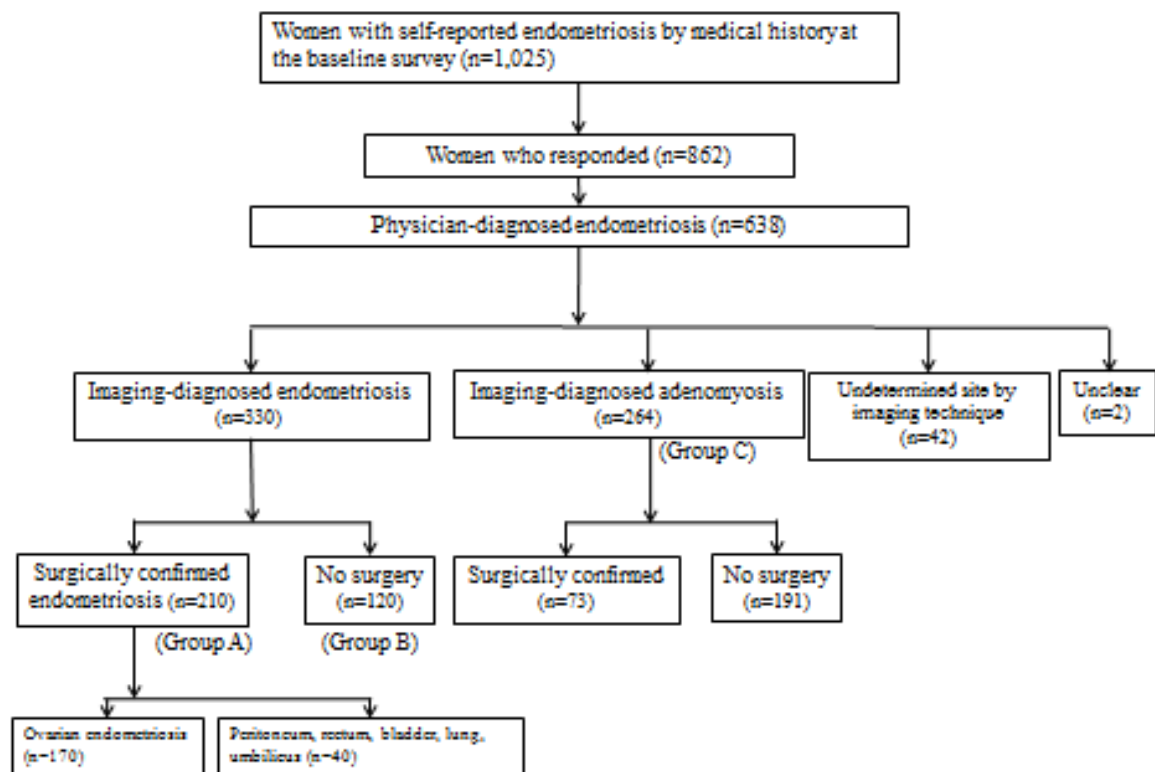


図9. 子宮内膜症における自己申告既往および疾病評価委員会判定
(Yasui T, et al. 2015)

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 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た

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は、手術、放射線治療、化学療法を併用した場合でも、その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重粒子線(炭素イオン線)は、次世代の放射線治療として従来のエックス線に比べ標的病変に対しての優れた線量集中性や強力な生物学的効果を有しており、悪性黒色腫に対しての新しい治療法として期待されている。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(DAV療法)を併用した治療の安全性と有効性を確認する。

A. 研究目的

頭頸部悪性腫瘍の多くは扁平上皮癌が占めており、手術と(化学療法併用)放射線治療が治療の基本となっている。一方、頻度は少ないが頭頸部領域には悪性黒色腫が発生し、そのうち35~48%は鼻腔・口腔といった粘膜に発生する粘膜悪性黒色腫である。もともと悪性黒色腫は早期にリンパ行性、血行性転移をきたし、予後不良な疾患として知られているが、特に粘膜発生のもは皮膚発生のものよりも予後が悪いとされている。

解剖学的にも、十分な安全域を確保しての切除が困難であることも多く、切除できたとしても審美的、機能的な障害も大きくなる。一方、化学療法や放射線治療の効果

も十分とは言えず、新しい治療法の開発が切望される悪性腫瘍の一つである。

今回、頭頸部領域の粘膜悪性黒色腫に対して新しい治療法の開発を目指して化学療法併用炭素イオン線治療の有効性・安全性について検討した。炭素イオン線は、鼻副鼻腔における悪性黒色腫に対して80%の局所制御率の報告がある。局所制御に優れた炭素イオン線治療効果の更なる上乗せと遠隔転移制御の目的で悪性黒色腫に使用されるダカルバジン、ニムスチン、ピンクリスチンを併用したDAV療法を組み合わせた臨床試験を計画した。

B. 研究方法

以下のプロトコールに従って、臨床試験

を進めた。対象は以下の様な条件とした。適格条件

1) 頭頸部領域の組織学的に証明された頭頸部粘膜悪性黒色腫

2) NOMO ならびに同一照射野に含めることが可能なN1M0症例

3) 計測可能な病変である

4) 年齢が16歳以上 80歳以下である

5) Performance Status は0 - 2である

6) 本人に病名・病態の告知がなされており、かつ本人に同意能力がある 不適格条件

1) 治療対象部位への以前の放射線治療の既往がある 2) 抗癌剤の最終投与日から治療開始日まで4週間経過していない

3) 照射部位に活動性で難治性の感染を有する

4) 重篤な合併症(コントロール不良な糖尿病、心筋梗塞、不安定狭心症、コントロール不良な不整脈、出血傾向、ステロイド投与を要する膠原病など)を有する 5) 活動性の重複癌がある(同時性重複癌 および無病期間が5年以内の異時性重複癌)ただし局所治療により治癒可能と判断される上皮内癌または粘膜内癌相当の病変は活動性の重複癌に含めない 6) その他、医学的、心理学的または他の要因により担当医師が不適当と判断したものの治療法

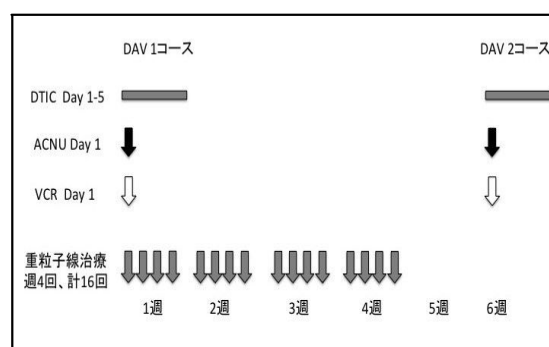
1) 炭素イオン線治療とDAV療法を同時に開始する。

2) DTIC、ACNU、VCR を用いる抗癌剤療法(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(図1参照)。

Day 1 DTIC:120mg/m², ACNU:70mg/m², VCR:0.7mg/m²

Day 2-5 DTIC:120mg/m²

図1 .



C . 研究結果

群馬大学耳鼻咽喉科では2010年6月から2014年12月までに104例の頭頸部悪性腫瘍に対して炭素イオン線治療を施行した。これら104症例の平均経過観察期間は13ヶ月で、初回治療は89例、再発治療は15例であった。癌91例、肉腫9例、嗅神経芽細胞腫4例の内訳で、組織型は、癌では腺様嚢胞癌36例、悪性黒色腫35例、粘表皮癌6例、腺癌3例、その他11例、肉腫では悪性線維性組織球腫3例、脂肪肉腫2例、その他、軟骨肉腫や骨肉腫などとなっている。このうち、悪性黒色腫症例は35例であり、昨年、報告した頭頸部領域の悪性黒色腫25例から、さらに10症例の増加となった。今回の臨床試験の対象である粘膜悪性黒色腫は30例であり、T分類はT3 17例、T4a 11例、T4b 2例であった。

治療内容は、炭素イオン線治療単独が 14 例であり、化学療法（DAV 療法）併用炭素イオン線治療が 16 例となっている。各症例の内訳は表 1 の通りである。

表 1 .

T 分類		炭素イオン線単独	DAV 併用
T3	17	8	9
T4a	11	4	7
T4b	2	2	0
計	30	14	16

治療を施行した 30 例の粘膜悪性黒色腫症例のうち、29 例（炭素イオン線単独 13 例と DAV 併用 16 例）について治療効果の判定が可能であった（1 例は治療後 1 か月以内に原疾患により死亡）。炭素イオン線単独治療による局所制御率は 13 例中 CR が 3 例、PR が 10 例であり 100%の奏効率であった。一方、DAV 併用炭素イオン線治療についても 16 例中、CR が 4 例、PR が 12 例であり、こちらも 100%の奏効率であった。

悪性黒色腫において、遠隔転移は予後規定因子の一つである。今回の 30 例の遠隔転移を生じた割合は、炭素イオン線単独では 14 例中 9 例（64%）（観察期間は 14.6 カ月）であった。一方、DAV 併用炭素イオン線治療については、16 例中 6 例（38%）（観察期間は 11.6 カ月）であった。

炭素イオン線治療を施行した 30 症例の生存期間についてカプランマイヤー法により解析した（図 2）。

更に 30 症例のうち、炭素イオン線単独治療群 14 例と DAV 併用炭素イオン線治療群 16 例の生存期間についてもカプランマイヤー法によって解析を行なった（図 3）。

炭素イオン線単独群の方が、DAV 併用炭

素イオン線治療群より生存率は低下しているが、両者間には、有意差を示すには至っていない。

図 2 .

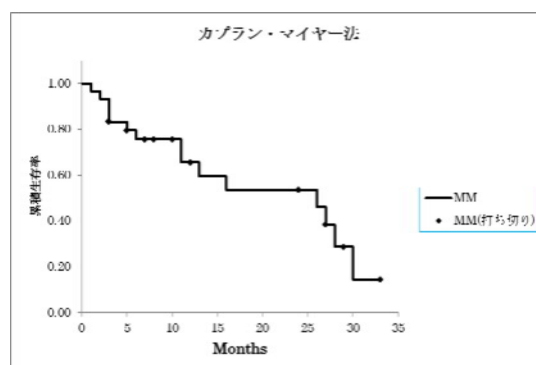
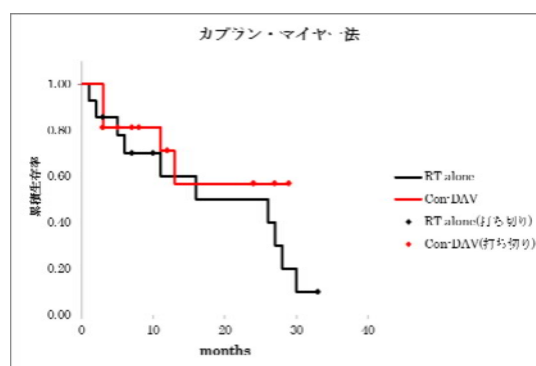


図 3 .



両群間においてフォローアップ期間に差があり、引き続き生存率について経過を観ていく必要がある。

治療中の有害事象であるが、悪性黒色腫 30 例について、炭素イオン線治療はすべての症例で完遂できた。プロトコール上 DAV 治療の 1 コース目は炭素イオン線治療と同時に施行するが、DAV 治療により炭素イオン線治療の途中中断症例もなかった。また Grade 4 以上の有害事象は認めなかった。

D . 考察

頭頸部粘膜悪性黒色腫は、その頻度は高くないが非常に予後の悪い疾患である。今回炭素イオン線治療をベースにした化学療

法（DAV 療法）を併用したプロトコールによる臨床試験を施行した。

治療中止となるような有害事象はなく、対象症例すべてで治療を施行できた。炭素イオン線治療を施行した 29 症例については、DAV 併用の有無に関わらず、その局所制御率は 100%であった。このように粘膜悪性黒色腫に対する炭素イオン線の局所制御率は満足できるものであった。それゆえ、予後規定因子として遠隔転移や再発の有無が問題となる。遠隔再発率は炭素イオン線単独では 64%であったが、今回の DAV 併用炭素イオン線照射症例では、38%であった。炭素イオン線単独治療の観察期間が 14.6 カ月に対して、DAV 併用炭素イオン線治療では、11.6 カ月であり、両者には観察期間の差がある。今後は新規症例の積み重ねと共に既治療例の更なる継続フォローが重要となる。

2014 年に根治切除不能な悪性黒色腫に対して、抗 PD-1 抗体（ニボルマブ）を使用することが可能になった。遠隔転移や再発病変に対して、ニボルマブの使用は予後改善に寄与することが期待できる。今後は、このような新しい抗体治療薬と炭素イオン線治療との併用療法についても検討を始めていきたいと考えている。

E . 結論

頭頸部粘膜悪性黒色腫に対する DAV 併用炭素イオン線治療を 16 例に施行することができた。有害事象による治療中止例はなく、安全に治療を行うことができた。局所制御率（CR と PR）は、100%であった。遠隔転移、局所再発、そして予後については引き続き経過観察が必要と思われる。

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

Yukihiro Takayasu, Masato Shino, Minoru Toyoda, Katsumasa Takahashi, Kazuaki Chikamatsu, Jun-ichi Saitoh, Katsuyuki Shirai, Tatsuya Ohno, Takashi Nakano. Results of carbon ion radiotherapy for mucosal malignant melanoma of the head and neck. 5th World Congress of IFHNOS & Annual Meeting of the AHSN 2014 年 7 月 26 - 30 日 New York, USA.

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悪性黒色腫に対する重粒子線治療成績. 第 115 回日本耳鼻咽喉科学会総会 2014 年 5 月 15 日 福岡

高安幸弘, 紫野正人, 豊田実, 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領域腺様嚢胞癌に対する重粒子線治療の短期治療成績. 第 38 回日本頭頸部癌学会 2014 年 6 月 13 日 東京

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

二核種同時投与ラットを用いたコンプトンカメラの評価

研究分担者 対馬 義人 群馬大学大学院医学系研究科放射線診断核医学 教授

研究要旨: γ 線と物質との相互作用には大きく、光電効果・コンプトン散乱・電子対生成の3つに

分けられる。コンプトンカメラでは γ 線のコンプトン散乱を利用して、 γ 線をイメージングに利用しようとするものである。現在コンプトンカメラの開発は宇宙線の解析・解明を中心に進められているが、本研究ではこれを医療の分野に利用する。従来のPETやSPECTといった画像診断方法と比べると、100keV～数MeVという幅広いエネルギーを検出することができるため、複数のエネルギーを放出する核種や複数の核種、従来は検出できなかった高いエネルギーを放出する核種をイメージングすることが可能である。

癌に対する新しい治療法である重粒子線では非常に高いエネルギーで加速した ^{12}C 粒子を病変部に選択的に照射する。予め厳密に計画された治療領域に ^{12}C 粒子が到達したか否かを評価する方法はまだ確立されておらず、本研究ではコンプトンカメラという新しいイメージング手法を用いて ^{12}C 粒子と治療組織との相互作用から放出される制動放射線を検出しようという計画を立てている。今回は人への応用の前段階として、動物を用いたコンプトンカメラのイメージングを行い、従来から存在するPETや核医学的手法と比較検討を行った。

A. 研究の目的

本学では世界に先駆けた癌治療である重粒子線治療を行っている。重粒子線治療は手術や化学療法、または従来の放射線療法とは異なった全く新しい治療法であり、周囲の正常組織へのダメージをほとんど与えることなく、癌病巣だけを治療できる治療法であると期待されている。

重粒子線はブラッグピークという生体内の治療部位への高集積が期待できる特徴がある。このため、従来の放射線を使った治

療方法と比べて、重粒子線の体内の分布を推測することが難しいと言われている。本研究ではコンプトンカメラという従来は宇宙線の検出に用いられていたカメラを人体に応用することで、非常に高いエネルギーで加速された重粒子線(^{12}C イオン)で治療された範囲を可視化することを目的とする。本コンプトンカメラで用いられるCdTe型半導体検出器は従来のシンチレーターを用いた γ 線の検出に比べ、光電子増倍管が不要であり、直接電子への変換が可能である

ため、非常に検出効率が高くなっている。

コンプトンカメラは従来の PET や SPECT といった画像診断方法が数十～300keV および 511keV という比較的低いエネルギーを検出対象としているのに対し、100keV～数 MeV という幅広いエネルギーを検出することができる。また、複数のエネルギーを放出する核種や複数の核種、従来は検出できなかった高いエネルギーを放出する核種をイメージングすることが可能であるという特徴を有しており、今後の医療分野への応用が期待される。

B．研究方法

新たに開発した CdTe 型半導体検出器を用いたコンプトンカメラを用いて、異なるエネルギーの γ 線を放出する二種類の放射性同位元素をラットに投与してイメージングを行った。投与した薬剤はすでに人に臨床応用されており、薬剤の血行動態および体内分布特性が明らかである放射性同位元素標識薬剤である ^{99m}Tc -DSMA と ^{18}F -FDG を用いた。 ^{99m}Tc -DSMA は腎実質に分布する薬剤であり、あまり尿中排泄されずに早期から腎実質に留まる性質を有している。 ^{18}F -FDG はブドウ糖アナログとして有名な薬剤で、ブドウ糖代謝が盛んな組織へ集積する。また、血中にとどまった ^{18}F -FDG に関しては腎臓から排泄され膀胱、尿へと排泄が行われる。この両者では生体内の集積部位や集積機序が異なるため、両者を同時にラット生体内に投与した場合、異なる薬剤の集積部位から γ 線が放出されると考えられる。また、これら薬剤を標識している放射性同位元素も ^{99m}Tc (テクネシウム) と ^{18}F (フッ素) と異なっているため、異なるエネルギーが検

出されるはずである。 ^{99m}Tc からは 140keV 相当の γ 線が放出されると考えられ、 ^{18}F はポジトロン核種であることから、511keV の消滅放射線が検出されると予想された。

^{99m}Tc -DSMA と ^{18}F -FDG の投与量については、それぞれの放射性同位元素の半減期 (^{99m}Tc , 6 時間; ^{18}F , 110 分) から算出し、撮像時間に最適の分布になるように計算された。isoflurane を用いた吸入麻酔導入後の生後 6 週のラットに、まず尾静脈から ^{18}F -FDG を投与した。ラットは予めコンプトンカメラのセッティングされた撮影用寝台の上に固定され、薬剤投与直後から画像情報を連続的に取得した。コンプトンカメラにて 1 時間連続撮像した後、寝台ごとラットを動物用 PET カメラに移動して PET 撮像を行った。PET カメラは 511keV のエネルギーの γ 線のみを検出してイメージングすることが可能であるため、ラットに投与された ^{18}F -FDG を画像化することができる。約 10 分程度の PET 撮像の後、再度コンプトンカメラにラットを戻し、同じラットに対して ^{99m}Tc -DSMA を投与した。投与後にコンプトンカメラにて連続的に ^{18}F および ^{99m}Tc から放出される γ 線を取得した。画像取得後にラットを安楽死させ、各臓器を摘出し重量計測を行った。各臓器については翌日 (^{18}F の 10 半減期を目安とした) γ 線スペクトロメーターで ^{18}F 、 ^{99m}Tc 、それぞれのエネルギーについて計測を行った。

C．研究結果

コンプトンカメラから得られたデータを元に画像再構成を行ったところ、ラットに集積した放射性同位元素が画像化された。画像では腎臓に集積した ^{99m}Tc -DSMA からの

140keV の γ 線が認められ、膀胱内に溜まった ^{18}F -FDG からの 511keV の γ 線が認められた。画像全体としては両側の腎臓と膀胱が解剖学的構造に一致してイメージングされた。

動物用 PET 装置から得られた画像と比較した結果、 ^{18}F -FDG の膀胱および腎臓への分布はコンプトンカメラで撮像された画像の 511keV の γ 線を画像化したものとほぼ一致していることが確認された。少なくとも膀胱と腎臓は異なる部位に認識されており、ラットの大きさでも比較的良好な空間分解能があることがわかった。

$^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DSMA の分布を確認するために行った γ 線スペクトロメーターの結果では腎臓に非常に高い集積が認められており、バックグランド組織とした筋肉と腎臓への集積との比 (TBR: Target to background ratio) はコンプトンカメラの結果と良好な相関を示す結果となった。

また、時間分解能についてはコンプトンカメラで得られた連続撮像画像データの内、取得時間を変化させて画像再構成を行ったところ、比較的短い時間でも画像化には問題がないことがわかった。時間分解能については最小時間単位を 1 分に装置側で設定しているため、これ以上の短い時間での評価は今回行っていない。

D . 考察

$^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DSMA と ^{18}F -FDG を用いた二核種同時投与ラットを用いたコンプトンカメラでのエネルギーの異なる γ 線の検出が良好に行うことができた。得られたデータから作成された画像からは良好な空間分解能が生体でも得られることが確認された。cm 単位以

下の病変についても、今後評価が可能な可能性が示された。

画像の評価については、再構成方法についても引き続き検討が進められる必要がある。画像再構成では、1) 空間分解能・2) エネルギー分解能という異なる視点からの評価が必要となり、 γ 線カウントとの直線性の高いバックプロジェクション法と空間分解能の高い逐次近似法の 2 つが今後の主な検討課題になる。コンプトンカメラは新しい画像化装置であるため、従来のイメージング装置からの知見だけでなく、新しい視点での再構成方法の検討も必要であると思われる。高い空間分解能と高いエネルギー分解能を備えた画像解析手法について引き続き検討を進めていく。

コンプトンカメラはまだ開発段階にある装置であり、今後も装置としての性能向上が望める。そのため、今後も小型化・高感度などの装置固有の性能を高める努力が続ける。また、カメラ (検出器) を複数台設置することで、カメラ 1 台当たりで処理できる限界を超えてたくさんの γ 線情報を取得することができるため、画像取得効率を上昇させ、空間分解能の向上や時間分解能の向上が望めると思われる。ただし、取り扱う情報が急激に増加するためにこれを処理するコンピュータおよびプログラムの更なる向上が期待される。

E . 結論

二核種同時投与ラットを用いたコンプトンカメラでの異なるエネルギーの γ 線の検出および画像化を行うことができた。この結果は現状のコンプトンカメラが臨床で求められているクオリティを満たす可能性を

示すことができた。今後も装置および画像最構成技術の更なる向上を目指して研究を進めていくことで、コンプトンカメラを用いたより良いイメージングができると予想される。また、今回の実験の結果をもとに、今後は 人体への応用についても学内倫理委員会の 審査などと協議を行いながら実用化に向け た計画を進めていく。

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

なし

H．知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録 な

し

3. その他 な

し

研究成果の刊行に関する一覧表

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Takei Y, Suda M, Aoyama Y, Sakurai N, Tagawa M, Motegi T, Yamaguchi M, Narita K, Fukuda M.	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	2014
Fujihara K, Narita K, Suzuki Y, Takei Y, Suda M, Tagawa M, Ujita K, Sakai Y, Narumoto J, Near J, Fukuda M.	Relationship of γ -aminobutyric acid and glutamate+glutamine concentrations in the perigenual anterior cingulate cortex with performance of Cambridge Gambling Task.	Neuroimage	109	102-108	2015
Funane T, Sato H, Yahata N, Takizawa R, Nishimura Y, Kinoshita A, Katura T, Atsumori H, Fukuda M, Kasai K, Koizumi H, Kiguchi M.	A concurrent fNIRS-fMRI measurement to validate a method for separating deep and shallow fNIRS signals by using multi-distance optodes.	Neurophotonics	in press		2015
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	142-145	2014
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	156-159	2014
Nakao K, Nakamura K, Kiyohara H, Ohno T, Minegishi T.	Ovarian function preserved by carbon-ion radiotherapy for alveolar soft-part sarcoma.	Int J Gynaecol Obstet	123(2)	165-166	2013
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	26;9(9)	e108122	2014
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	31;9(3)	e92572	2014
Yasui T, Hayashi K, Nagai K, Mizunuma H, Kubota T, Lee JS, Suzuki S.	Risk profiles for endometriosis in Japanese women - Results from a repeated survey of self reports.	Journal of Epidemiology	25(2)	in press	2015

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Ozaki S , Harada T , Saitoh T , Shimazaki C , Itagaki M , Asaoku H , Kuroda Y , Chou T , Yoshiki Y , Suzuki K , Murakami H , Hayashi K , Mina R , Palumbo A , Shimizu K .	Survival of multiple myeloma patients aged 65-70 years in the era of novel agents and autologous stem cell transplantation: A multicenter retrospective collaborative study of the Japanese Society of Myeloma and the European Myeloma Network.	Acta Haematologica	132(2)	211-219	2014