

2014.10  
Vol.57  
第57卷 第03号

# 放射線科学

Radiological Sciences

## 特集

- 研究基盤技術部の現状と将来  
～研究インフラの整備と先端技術開発～
- 融合治療診断研究プログラムの取り組み  
～重粒子線治療の適応明確化と標準化を目指して～

放射線科学 第五十七巻 第三号  
2014年10月10日発行 <編集・発行>独立行政法人 放射線医学総合研究所  
National Institute of Radiological Sciences  
〒263-8555 千葉県千葉市稲毛区穴川4-9-1 電話043(206)3026 Fax043(206)4062

  
<http://www.nirs.go.jp/>

04

特集 1

# 研究基盤技術部の現状と将来 ～研究インフラの整備と 先端技術開発～

研究基盤センター研究基盤技術部長／白川 芳幸

- 先端研究基盤共用推進室／及川 将一・山縣 徳嗣・白川 芳幸
- 生物研究推進課／小久保 年章・石田 有香・鬼頭 靖司・上野 涉
- 放射線計測技術開発課／小林 進悟・白川 芳幸
- 生物研究推進課 遺伝子・細胞情報研究室／荒木 良子

特集 2

# 融合治療診断研究プログラムの 取り組み～重粒子線治療の適応 明確化と標準化を目指して～

重粒子医学センター融合治療診断研究プログラム プログラムリーダー／辻 比呂志

- 臨床試験研究チーム／山田 滋・辻 比呂志
- 応用診断研究(PET)チーム／吉川 京燦・大橋 靖也・桃原 幸子・尾松 徳彦
- 応用診断研究(MRI)チーム／小島 隆行
- 粒子線医療情報研究チーム／奥田 保男・長谷川 慎

報告

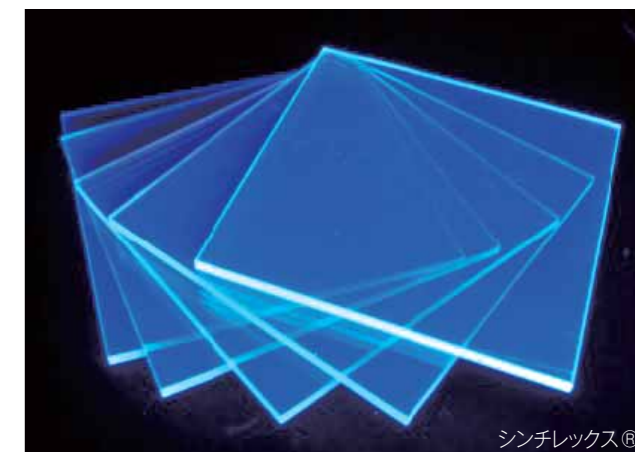
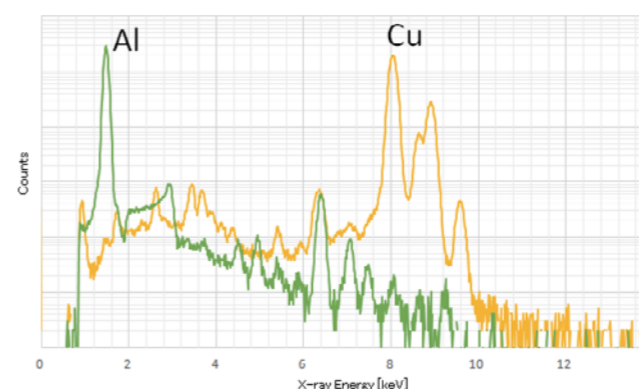
## 第14回 Coordination and Planning Meeting of the WHO REMPAN Collaborating Centers and Liaison Institutions REMPAN正式メンバーとして初めての参加

福島復興支援本部／明石 真言・吉田 聡・赤羽 恵一  
緊急被ばく医療研究センター 被ばく線量評価研究プログラム／数藤 由美子

連載

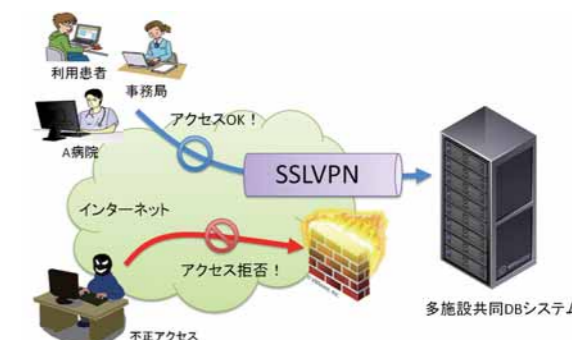
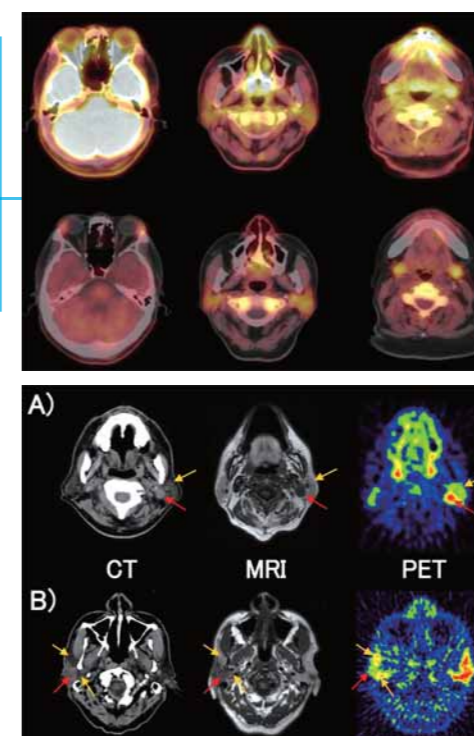
## 橋渡しと連携のための疫学 **その4** 研究結果の一般化に必要なこと 研究倫理企画支援室／小橋 元

硬貨のPIXE(ピクシー)分析 —10円玉 —1円玉



シンチレックス®

20



SSLVPN (Secure Sockets Layer Virtual Private Network)

35



39

## 研究基盤技術部の現状と将来 ～研究インフラの整備と先端技術開発～

研究基盤センター研究基盤技術部長／白川 芳幸

私達は研究基盤センターに所属しています。当センターは放射線医学総合研究所(放医研)の幅広い研究を様々な角度から支える使命を持っています。研究基盤技術部は、研究活動のベースとなる共通技術を基盤技術と定義し開発を行っています。具体的には加速器を用いた放射線の発生・照射技術、多様な放射線場における放射線計測技術、および実験動物分野の技術と遺伝子・細胞に関連した技術の開発です。同時に基盤技術を用いた研究支援、国内外の研究者に最新の施設・設備を共用として提供しています。

ここではいくつかの代表事例によって研究活動、支援活動を紹介したいと思います。詳細に先立ち概要を述べます。

まず最新の施設・設備の提供、すなわち共用化についてです。昨年、文部科学省が推進する「先端研究基盤共用・プラットフォーム形成事業」に当部の提案が採択され、PIXE分析用加速器システム、マイクロビーム細胞照射装置、中性子発生用システム、放射線照射装置群を積極的に民間企業、大学・研究機関に提供(一部有償)できるようになりました。先端研究基盤共用推進室を作り体制強化を図りました。次に実験動物に

関しましては、施設の維持・管理、動物の衛生検査、動物の開発など従来の活動を進めていたわけですが、昨年の10月の衛生検査でマウス肝炎ウイルス汚染が発見されました。その後、半年間、汚染対策、防護措置、教育活動など多岐に渡る活動を展開しました。その取り組みの詳細を紹介します。

研究活動について二つの事例を挙げます。まず福島の除染活動に役立つホットスポット可視化技術です。従来のガンマ線に代わり特性X線を観測する画期的なカメラと従来の10倍から30倍の高速でホットスポットの強度を測定する装置についてです。次にゲノムワイド点突然変異解析技術の開発です。この技術を用いたiPS/ES細胞に関する研究はNature、他一流誌に掲載され大きな反響を呼びました。

基盤技術は未来においても同じとは限りません。画期的技術が出現し、従来技術は陳腐化するかもしれません。私達は世界的視野でアンテナを張り巡らし、自ら変化を作る、ある時は変化に柔軟に対応するなどの施策をとり、より高度の基盤技術を目指していきたいと思います。



# 先端研究基盤共用・プラットフォーム形成事業 「ヒトに関わる多様な放射線場の有効活用戦略」の取り組み

先端研究基盤共用推進室

● 及川 将一・山縣 徳嗣・白川 芳幸

## はじめに

放医研では、放射線科学に資する多種多様な放射線発生装置群を所有しています。それらの装置では、放射線を利用した分析や様々な線種・線量率の照射が可能であり、国内でも有数の多様性と規模を有しています。これまで放医研研究基盤センターでは、当センターが所掌する放射線発生装置群を、産学官の研究開発に関わる研究者・技術者に広く利用してもらえるよう「施設・設備の共用」を推進してきました。2013年度には、文部科学省先端研究基盤共用・プラットフォーム形成事業に応募し採択され、従来の取り組みを発展させる形で、「ヒトに関わる多様な放射線場の有効活用戦略」という事業を開始しました。

先端研究基盤共用・プラットフォーム形成事業は、2009年度より実施していた先端研究施設共用促進事業を、2013年度より発展強化させた補助事業です。本事業は、大学や独立行政法人等の研究機関等が保有する外部利用に供するにふさわしい先端研究施設・設備について、産業界をはじめとする産学官の研究者等への共用を促進することで、「科学技術イノベーションによる重要課題の達成」、「日本企業の産業競争力の強化」、「研究開発投資効果の向上」に貢献することを目的としており、2014年度現在では全国 34 施設が事業を推進しています<sup>1)</sup>。

当センターが推進する事業「ヒトに関わる多様な放射線場の有効活用戦略」においては、共用施設・設備を放医研外(特に産業界)に広く利用してもらえるよう、実験計画の企画立案や技術支援等の利用者サポートを充実させ、最大限に施設・設備を活用することで、ヒトを取り巻く環境分野、医科学分野、産業(工業)分野の発展に大きく貢献することを目的としています。事業開始初年度である2013年度は、本事業に専従する職員等3名を雇用して「先端研究基盤共用推進室」を立ち上げ、事業運営体制を整備しました。この先端研究基盤共用推進室では、ホームページやフライヤー等の広報資料を整備した上で、展示会等において積極的に広報活動を展開し、共用利用課

題の獲得に向けた取り組みを進めています。2014年7月現在、民間企業等による7件の共用利用課題が実施中で、それ以外にも農業分野や生命科学分野の利用に関する問い合わせがあり、これまでの取り組みの成果が、徐々にではありますが実を結ぼうとしているところです。

本稿では、「ヒトに関わる多様な放射線場の有効活用戦略」事業において共用に供される放射線発生装置群と、先端研究基盤共用推進室で進めている広報活動等の取り組みについて紹介します。

## 共用施設・設備の紹介

### 1. PIXE 分析用加速器システム(PASTA)

放医研静電加速器棟には、最大ターミナル電圧 1.7 MV の High Voltage Engineering Europe B. V. (HVEE 社)製の Model 4117MC+ タンデトロン加速器が設置されており(図1-1)、PASTA(PIXE 分析用加速器システム: PIXE Analysis System and Tandem Accelerator)の愛称で親しまれています。イオン源としては、 $^1\text{H}^+$ (陽子線)用1基とLiオープンを備えた $^4\text{He}^{2+}$



図1-1: 静電加速器棟に設置されているHVEE社製 Model 4117 MC+ タンデトロン加速器(T-shape type)

(ヘリウムイオン=アルファ線)用1基の、合計2基のデュオプラズマトロン型負イオン源(Model 358)を設置していますが、現状では主に、3 MeV 程度の陽子線を利用しており、PIXE(荷電粒子励起X線放出: Particle Induced X-ray Emission)分析などの実験に利用されています。ビームラインは、分析対象の性状に応じて「コンベンショナル PIXE 分析装置」、「大気圧/液滴 PIXE 分析装置」、「マイクロ PIXE 分析装置」の3本の PIXE 分析用ビームラインが設置されており、マイクロ PIXE 分析装置には英国 Oxford Microbeams Ltd. 製の三連四重極レンズシステム OM-2000 とデータ収集システム OM-DAQ2007 が導入されています。

PIXE 分析は、加速器等から発生した荷電粒子を分析対象(試料)に照射し、試料中元素の内殻電離に伴い放出される特性 X 線(元素固有のエネルギーを有する)を検出することで元素分析を行う多元素同時分析法です。更に PIXE 分析の中でも、荷電粒子を磁場や電場等で集束してマイクロビーム化し、そのマイクロビームもしくは試料自身を走査することにより、2次元の元素分布像を取得する(元素イメージング)ことができます。この手法は一般的にマイクロ PIXE 分析と呼ばれ、細胞などの微細な試料中の元素分布を調査するのに広く活用されています。図1-2にイチヨウの葉をマイクロ PIXE 分析装置により分析した例を示します。マイクロ PIXE 分析で得られる元素分布像により、イチヨウの葉に含まれるカリウムとカルシウムの分布の違いが明瞭に識別でき、カルシウムは葉脈近傍に顆粒状に存在することがわかります。このような高度な元素分析を、環境分析や薬品及び工業製品の品質検査等、産業界に活用してもらえるよう取り組みを進めています。

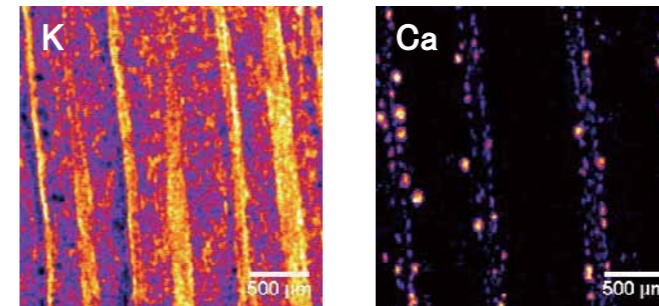


図1-2: イチヨウの葉のカリウム(左)とカルシウム(右)の分布  
カルシウムは葉脈近傍に顆粒状に存在していることがわかる

### 2. マイクロビーム細胞照射装置(SPICE)

放医研静電加速器棟のタンデトロン加速器には、マイクロ PIXE 分析ラインの途中から垂直に打ち上げる方向で、マイクロビーム細胞照射装置(SPICE: Single Particle Irradiation System to Cells)のビームラインが設置されており(図2)、3.4 MeV の陽子線を利用した低線量(率)放射線影響研究が行われています。一般的にマイクロビームの形成法は、ビームを直径数ミクロンの穴を通してマイクロビーム形成するコリメータ方式と、四重極レンズを用いてビームを集束するレンズ集束方式の2種類の手法が広く用いられています。SPICE は後者のレンズ集束方式を用いることによって、コリメータ方式で問題となるエッジ散乱などの成分がない、エネルギーの均一性が高いマイクロビームの形成に成功しています。また SPICE は、加速器から輸送されてきた 3.4 MeV の陽子線を、標的細胞あたり1個から、任意の粒子数だけ照射することが可能です。加えて、90°偏向電磁石を用いて垂直上向き方向に照射できることから、通常の細胞培養と同様の状態(細胞底面から細胞上部)で照射実験ができるようになっています。培養細胞の細胞核のみを狙い撃つには、ビームサイズは細胞核(直径 10 μm 程度)よりも小さい必要がありますが、直径 2 μm 以下のビームサイズを実現しています。更に、通常照射時の照射



図2: マイクロビーム細胞照射装置(SPICE)のビームライン

速度は、毎分約 400 個程度の細胞核を照射可能な世界屈指の高速性を持ち合わせており、照射可能面積も 5 mm × 5 mm 程度で、細胞培養皿 1 枚あたりおよそ数千個の細胞を照射できることから、統計精度を十分に確保しなければならないような実験にも対応しています。細胞培養皿 1 枚を照射するために必要な「①細胞画像の取得」、「②細胞の位置座標の計算・出力」、「③照射」の 3 つのステップを 10～15 分程度で完了できます。

このような世界屈指の性能を有する SPICE では、放射線がん治療や低線量(率)放射線影響の要素研究・技術開発等の生命科学分野の発展に貢献できるよう取り組みを進めています。

### 3. 中性子発生用加速器システム(NASBEE)

放医研低線量影響実験棟には、最大ターミナル電圧 2.0 MVのHVEE 社製 Model 4120HC+同軸型タンデトロン加速器が設置されており(図 3)、加速した重水素イオンと Be ターゲットの核反応を利用した、高速中性子源(中性子発生用加速器システム「NASBEE」: Neutron Exposure Accelerator System for Biological Effect Experiments)として利用されています。イオン源にはマルチカスプ型負イオン源(Model SO-120)1 基が設置されており、4 MeVの重水素イオンビームにおいて、最大 500  $\mu$ A の大電流を実現し、最大で約 7.5 Gy/h の高線量率高速中性子線が発生可能です。共用に供する照射室 1 室を用意しており、生物実験と物理工学実験のどちらにも対応可能です。



図 3: 中性子発生用加速器システム「NASBEE」の HVEE 社製 Model 4120 HC+タンデトロン加速器 (Coaxial type)

NASBEE は、静電加速器を利用した高速中性子源として国内屈指の大強度を実現しており、このような中性子照射場を利用した工学材料等の性能試験、放射線がん治療法の 1 つであるホウ素中性子捕捉療法(BNCT)の要素技術開発、放射線計測に関する技術開発等に活用してもらえよう、利用者拡大に向けた取り組みを進めています。

### 4. 放射線照射装置群

放射線照射装置群は、X 線やガンマ線を照射する汎用的な放射線照射装置で構成され、工学材料の放射線耐性試験や放射線計測に関する技術開発等、幅広い分野への利用が期待されています。

#### (1) 工業用 X 線照射装置

放医研 X 線棟第 4 照射室には、(株)島津製作所製の PANTAK HF-320S が設置されています(図 4-1)。これまでは、主に所内研究者による生物系試料の照射に使用されており、所内の X 線発生装置の中でも使用頻度が高い装置です。最大定格は、200 kV、20 mA の条件で運転しており、実効エネルギーは約 82 keV です。X 線管球と試料との距離を 300 mm～1200 mm に設定でき、線量率を 2.7 Gy/min～0.186 Gy/min(空気カーマ)で、照射野直径も  $\phi$ 90 mm～ $\phi$ 343 mm に調整可能です。



図 4-1: 工業用 X 線照射装置 (株)島津製作所製 PANTAK HF-320S



図 4-2: [左] スタンド型  $\gamma$  線照射装置(三興工業(株)製)と [右]  $^{137}\text{Cs}$  二方向二線源照射装置(ポニー工業(株)製 PSCD2008 HS)

#### (2) スタンド型 $\gamma$ 線照射装置

放医研 X 線棟標準線源室には、三興工業(株)製のスタンド型  $\gamma$  線照射装置が設置されており(図 4-2 左)、 $^{60}\text{Co}$ (1.85 TBq)、 $^{137}\text{Cs}$ (3.7 TBq)の 2 線源を搭載しています。使用目的に合わせて線源を選択可能ですが、現状では  $^{137}\text{Cs}$ (3.7 TBq)のみが使用されています。本装置は、線量計の校正などに主に使用されていますが、近年では装置の前に減弱フィルタを設置し、低線量率での細胞、微生物等の照射を行う場合もあります。 $^{137}\text{Cs}$ (3.7 TBq)線源は、平成26年1月現在で 2 mGy/min～23  $\mu$ Gy/min(空気カーマ)の線量率範囲で照射可能です。

#### (3) $^{137}\text{Cs}$ 二方向二線源照射装置

放医研ガンマ線照射施設セシウム第 1 照射室には、ポニー工業(株)製の PSCD2008HS が設置されており(図 4-2 右)、国内でも数少ない低線量率と高線量率のガンマ線照射を同時に二方向(0°と 180°方向)で行える装置です。低線量率側の線源は  $^{137}\text{Cs}$ :296 GBq、高線量率側の線源は  $^{137}\text{Cs}$ :7.4 TBq です。4 種類の減弱フィルタを用意しており、減弱フィルタと距離を調整することで、連続した線量率の照射場を作ることが可能です。これまで本装置は、所内研究者により生物試料の長期連続照射等に使用されていました。2014年7月1日現在、296 GBq 線源は 26.2 mGy/h～0.57 mGy/h(セルロース吸収線量)、7.4 TBq 線源は 601.0 mGy～54.1 mGy/h(筋肉吸収線量)の線量率範囲で照射が可能です。

### 利用拡大に向けた取り組み

先端研究基盤共用推進室では、「ヒトに関わる多様な放射線場の有効活用戦略」事業を広く周知するために、放射線発生装置群を紹介するフライヤーの作成や、専用ホームページを開設する等の広報資材の整備を進めており、それらを活用して、これまでの利用者および産学官の研究部門等への情報提供、各種展示会および学会・シンポジウムにおける PR 活動を展開しています。2013 年度には、「北陸技術交流テクノフェア 2013 (10月16日～18日、福井市)」、「第29回PIXE シンポジウム(11月13日～15日、敦賀市)」、「NIRS テクノフェア 2013(12月4日、放医研講堂)」、「SURTECH 表面技術要素展(1月29日～31日、東京都江東区)」の 4 件のイベントにて出展および情報提供を行い、積極的な広報活動を実施しました。2014年度も、JASIS(分析展/科学機器展)等 8 件程度のイベントに参加予定であり、新規共用利用課題の獲得に向けて、広報活動を継続的に進めようと考えています。

### おわりに

放医研研究基盤センター先端研究基盤共用推進室では、所掌する放射線発生装置群の産業界をはじめとする産学官の研究者・技術者等への共用を推進しています。産業利用および産学連携利用の場合には、最大で 1 年間無償で利用できる枠組みを用意し、実験計画の企画立案や技術指導を行う支援体制も整備しています。

利用に関する情報は「ヒトに関わる多様な放射線場の有効活用戦略」事業の専用ホームページ

「ヒトに関わる多様な放射線場の産業活用」  
<http://www.nirs.go.jp/public/sangakukan/sentan.shtml>

に掲載しており、利用相談等随時受け付けています。

### 参考文献

- 1) 文部科学省「共用ナビ」ホームページ:  
<http://kyoyonavi.mext.go.jp/>

# マウス肝炎ウイルス汚染に対する取り組み

●小久保 年章・石田 有香・鬼頭 靖司・上野 渉

生物研究推進課

## 1. はじめに

実験動物研究棟は放医研にある実験動物施設のうち、2つの SPF (Specific Pathogen Free、特定の病原微生物が存在しないことが保証されている) 実験動物施設とともに動物実験の中核となっている実験動物施設です。SPF 実験動物施設では外部と隔離して施設内へ供給する際の器材等は滅菌ないし消毒して搬入し、飼育室には HEPA フィルターを通した空気が供給されるなど SPF 状態を常に維持・管理しているバリア施設です。一方、実験動物研究棟はバリア施設に準じた管理を行っている施設で、放射線照射やイメージング撮影などのために研究所内の他の施設へ動物の搬出入を許可しており、動物収容数はマウス約 4000 ケージ、ラット約 400 ケージで、研究所で動物実験を行っている殆どの研究グループが本施設を利用しています。実験動物研究棟において 2013 年 10 月に実施した定期微生物モニタリング検査のうち、血清抗体検査で一部のマウスからマウス肝炎ウイルス (mouse hepatitis virus: MHV) の陽性が認められました。そこで当該実験動物施設の MHV の汚染状況を把握するために追加検査をしたところ、6 飼育室でマウスに MHV 汚染していることが明らかになりました。

本稿では MHV 汚染の概要、MHV 排除への対応、再発防止のための対策について紹介します。

## 2. MHV について<sup>1)</sup>

MHV はコロナウイルス科に属するエンベロープを有する RNA ウイルスで、マウスにのみ感染し、ウイルス株、マウスの系統・週齢・免疫状態等によって病態は様々であるとされおり、肝炎・脳炎等全身感染を起こす株や、腸炎を主病変とする株が知られています (図 1)。自然感染では免疫が正常な成熟マウスは不顕性感染であることが多く、血清抗体検査で始めて汚染に気付くことが

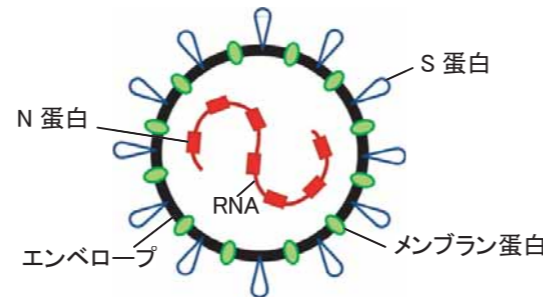


図 1: MHV の構造  
直径 100~140 nm、ウイルスゲノムは約 30 Kb。

多いとされています。弱毒株であっても、免疫不全マウスでは長期に渡って感染が持続し、衰弱して死に至ります。自然感染では腸管系の感染が多く、流行株からは糞便からウイルス分離や遺伝子検出が可能です。MHV の感染経路は感染マウスとの直接接触、汚染した糞便や床敷を介して経口或いは経鼻感染が報告されています。

## 3. MHV 汚染の概要

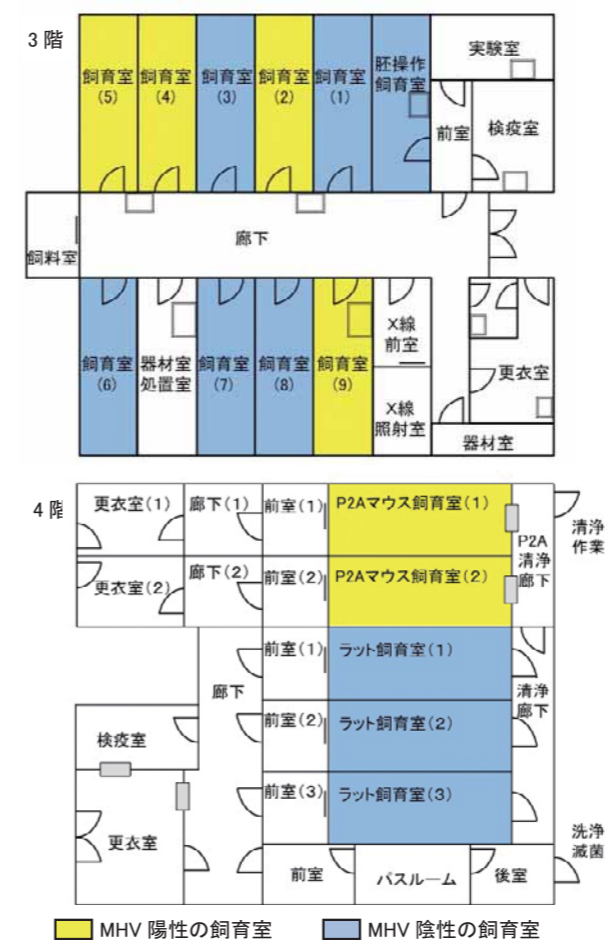
実験動物研究棟では 2007 年 10 月より、モニター動物を用いて 3 ヶ月に 1 回、SPF 実験動物施設と同様に 15 項目について微生物モニタリング検査を開始しました。2013 年 7 月までは検査結果に異常は認められませんでした。2013 年 10 月の検査で同棟の 3 階及び 4 階の飼育室のうち 4 つの飼育室のモニターマウスから MHV 血清抗体に陽性が検出されました。そこで直ちに実験動物研究棟を使用するユーザーに対して、作業動線の遵守、飼育器材の消毒及び滅菌処理、作業着・手袋・長靴の衛生管理の徹底を図り汚染拡大をしないよう努めることを指導し、モニターマウス以外にも飼育しているマウスをできるだけ MHV 検査に提供を要請し、MHV の汚染マップを作成してウイルス感染状況を把握して対応を決定する必要があることを伝えました。この時のマウス飼育は約 2300 ケージでした。追加検査の結果、新たに 2 つの飼育室が MHV 汚染しており、汚染室は計 6 飼育室となっていたことが分かりました。なお MHV

陽性を示したマウスの一般状態に異常はみられませんでした。

## 4. MHV 排除への対応

(1) 全体の流れ (表 1)

作成した MHV の汚染マップ (図 2) を踏まえ、排除に向けた協議をマウスを使用しているユーザー並びに関係者で行いました。その結果、2014 年 3 月まで実験動物研究棟内でこのまま必要最小限の実験を行いつつ MHV の清浄化を進めることで合議を得ました。具体的には 3 階で飼育しているマウスを 2014 年 1 月に 4 階飼育室に移動させ、3 階の全飼育室の消毒を完了させました。次に 2014 年 3 月末までに 4 階で飼育していたマウスはユーザーごとに計画的に実験を終了させ、同年 4 月より 4 階飼育室の消毒を行いました。その結果、実験動物研究棟 3 階は 2014 年 4 月より、4 階は同年 6 月より動物実験の実施が可能となり、動物の搬入を再開しました。



■ MHV 陽性の飼育室 ■ MHV 陰性の飼育室

図 2: 実験動物研究棟 3、4 階 MHV 汚染マップ

表 1: 関係者による MHV 汚染に関する主な協議経過

2013 年 10 月 17 日	MHV 汚染についての説明会
10 月 28 日	汚染状況及び汚染マップの結果について
11 月 6 日	ケージ数調査 I の結果及び消毒スケジュール案について (MHV 排除に向けた協議)
11 月 19 日	ケージ数調査 II の結果及び再開に向けての具体的な消毒スケジュールについて
2014 年 2 月 5 日	検査結果、N 蛋白遺伝子配列の解析結果及び飼育室清浄化後の運用案について
2 月 21 日	N 蛋白遺伝子配列の追加解析結果及び飼育室清浄化後の運用案について
3 月 10 日	消毒スケジュール案及び飼育室清浄化後の運用案について

(2) 汚染拡大防止

MHV の汚染拡大防止のために、MHV 汚染飼育室と非汚染飼育室の作業時間について、ユーザー会議を毎週開催して、1 週間先の飼育区域への立入調整を行い、更なる汚染防止を行いました。また飼育室から搬出される飼育器材はすべて高圧蒸気滅菌処理を行いました。

(3) 飼育室の清浄化

飼育室のクリーニングに用いる主な消毒剤は過酢酸系除菌剤とし、これを 10 μm 以下の微細な霧状にして噴霧して約 4 時間放置することで消毒を行いました。消毒効果はバイオリジカルインジケーター、落下細菌、付着菌にて確認していずれも十分に効果があることを確認しました。またクリーニング後に、モニターマウスによる微生物モニタリングを実施して、すべての飼育室で安全を確認しました。

(4) マウス系統の精子凍結・胚凍結

MHV 汚染に伴い途中で実験を中断しなければならない研究が多くありましたが、動物実験の再スタートへの対応として、数十系統のマウスの精子凍結又は胚 (受精卵) 凍結をユーザーの要望に基づき行いました。また凍結精子や凍結胚を用いて微生物クリーニングを実施し SPF マウスの提供を開始しました。

## 5. MHV 汚染の再発防止について

MHV 排除後の動物実験の運用について関係者の検討、ユーザー会議での協議、動物実験責任者の協議を踏まえ、動物実験委員会で審議し決定しました。主なものを紹介します。

# 福島復興支援に貢献する放射線モニタの開発

放射線計測技術開発課

●小林 進悟・白川 芳幸

## 1.はじめに

東京電力(株)福島第一原子力発電所事故(東電福島第一原発事故)以降、除染作業や原子炉廃炉措置、食品中の放射性物質検査などのために放射性物質を検出する技術や可視化する技術が特に必要とされています。放医研研究基盤技術部では、特性X線カメラ(CXRC)、高速ホットスポットモニタ(R-eye)、ホットスポット探知機 Gamma Radar、ポータブルゲルマニウム検出器を利用した走行サーベイシステムの開発をこれまで進めてきました。ここでは、特性X線カメラと高速ホットスポットモニタを取り上げて、ご紹介したいと思います。

## 2.放射性セシウム(<sup>137</sup>Cs)とその検出方法

現在、東電福島第一原発事故により飛散した放射性物質の内、空間線量率に最も大きな寄与をしているのが放射性セシウムの<sup>137</sup>Csです。この<sup>137</sup>Csがどのような反応を起こすかを順にご説明したいと思います。図1には<sup>137</sup>Csが崩壊する過程について示してあります。

<sup>137</sup>Csはベータ崩壊後<sup>137m</sup>Baになり、さらに数分後に核異性体転移という反応を通して<sup>137</sup>Baとなります。

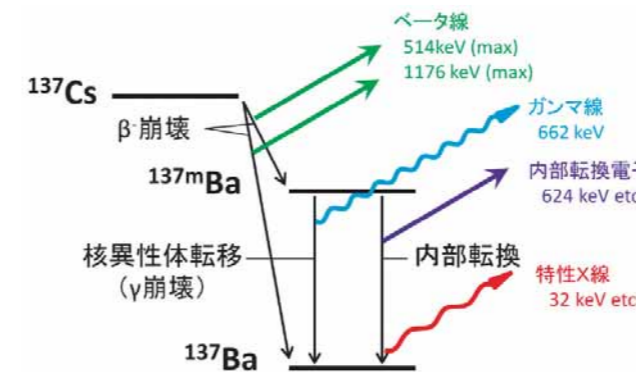


図1: <sup>137</sup>Csが崩壊する過程

<sup>137</sup>Csの崩壊過程はβ崩壊を経て<sup>137m</sup>Baになり、核異性体転移を起こし、最終的に<sup>137</sup>Baとなるのが通常です。これ以外にも内部転換や<sup>137</sup>Csから<sup>137</sup>Baへ直接変換する過程があり、また、多様な放射線を放出します。

最初のベータ崩壊では高速電子であるベータ線を放出し、次のガンマ崩壊の一種である核異性体転移では662 keVのエネルギーをもつガンマ線を放出します。これが<sup>137</sup>Csで最も起こりやすい崩壊形式です。ところで、2番目の核異性体転移においてガンマ線を放出するかわりに高速電子を放出する内部転換という反応が起こることが知られています。この内部転換では、主に<sup>137m</sup>BaのK殻の軌道電子が内部転換電子として放出されます。この後にはK殻には空席が生じるため、上位のL殻から電子が落ち込んできます。するとL殻とK殻のエネルギー差に相当する32 keVの特性X線が生じます。

このように、<sup>137</sup>Csの崩壊といっても、ベータ崩壊、ガンマ崩壊の一種である核異性体転移、内部転換、特性X線の発生など、様々な反応が起こっています。その結果、図2に示すように<sup>137</sup>Csは様々な種類の放射線(ガンマ線、特性X線、ベータ線、内部転換電子)を生じています。

ところで、放射性セシウムを検出したり、可視化するためには、これらの放射線のうちどれかを検出することになります。例えば、ベータ線は空気中を最大数メートルしか進まないため、遠隔で放射性セシウムを検出するカメラに利用するには不向きです。一方で、放射線センサを対象物に近づけて測定するのであれば、<sup>137</sup>Csからのベータ線は他の放射線に比べ相対的な強度も高く、また、検出素子中での飛程が短く検出しやすいため、<sup>137</sup>Csを短時

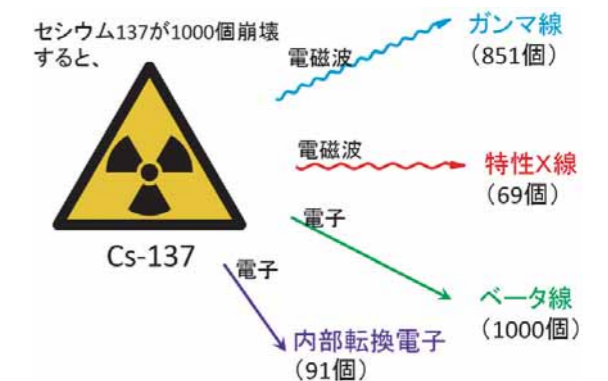


図2: <sup>137</sup>Csからの放射線の種類と強度

Cs-137が1000個崩壊した場合に放出する放射線の個数

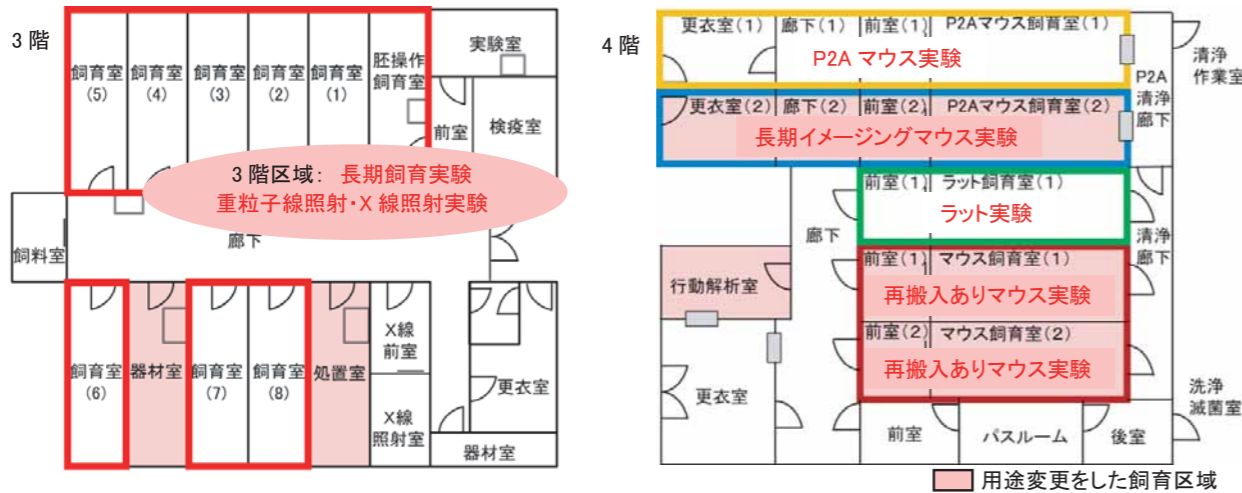


図3: 実験動物研究棟3、4階 再稼働後の主な用途変更

### (1)作業動線

げっ歯類を取扱う作業動線の見直しをして動物管理区域への入域管理を厳格にし、入域順を誤ると入域できないように入退管理システムを改良しました。

### (2)施設設備の改良

実験動物研究棟3階飼育区域において処置室と器材室の分離(図3)、3階の器材搬入場所にエアカーテンの設置、4階洗浄滅菌室に微酸性次亜塩素酸水を天井から噴霧するシステム(図4)を導入し、衛生管理の強化を図りました。

### (3)再教育訓練

実験動物研究棟の動物管理区域に入域する全ての者に対して再教育訓練を現場にて行いました。未受講者は入域禁止とし、また動物実験責任者が未受講の場合は、同一チームの動物実験実施者及び従事者が受講しても、動物管理区域へ入域の登録は許可しないことにしました。

た。さらに施設管理などで入域する関係者についても同様に教育訓練を義務付けました。

### (4)実験内容に配慮した飼育区域の分離(図3)

実験動物研究棟では棟内で飼育が完了する実験以外に、今後も動物の搬出入を行う実験が予定されているため、実験動物で問題となる微生物の汚染リスクを考慮して、飼育期間、動物の搬出入の有無、搬出先によって飼育区域を分けた運用をすることにしました。またこれまで同棟にあった隔離室は廃止して、隔離機能を小動物棟に移すことにしました。

## 6.まとめと今後

今回のMHV 汚染対応にあたっては生物研究推進課の職員を中心に実験動物管理に関わった方々、飼育担当者並びにその責任者に大きな負担と労力を強いることになりました。また病原微生物による感染症が業務や研究に多大な影響を与えたことも実感できたと思われますので、今後このような微生物汚染を起こさないように、私達の管理支援部門とユーザー間の協力体制をこれまで以上に取り、適正な動物実験の遂行を推進したいと思います。

### 参考文献

- 山田靖子. 実験動物ニュース. 実験動物感染症の現状 - マウス肝炎ウイルス -, 日本実験動物学会, pp.17-19, Vol.60 No.2 (2011)



● 微酸性次亜塩素酸水を天井から噴霧して、洗浄滅菌室の空間消毒を行う。

図4: 実験動物研究棟4階 洗浄滅菌室に導入したシステム

間で検出するのに向きます。このことを利用したのが高速ホットスポットモニタ R-eye です。また、 $^{137}\text{Cs}$  を遠隔で可視化するためには空気中での飛程が長い、ガンマ線か特性X線(飛程はそれぞれ 108 mと 26 m)のどちらかを測定することになりますが、特性X線を選択的に測定して $^{137}\text{Cs}$  を可視化するのが特性X線カメラです。なぜ、ガンマ線ではなく特性X線を利用するのかについては次でご紹介します。

### 3. 特性X線カメラ

放医研では、放射性セシウムを可視化するために特性X線カメラを開発しました<sup>1)</sup>。特性X線カメラは、放射性セシウムからわずかに放出される特性X線を検出して放射性セシウムを可視化するカメラです。従来はガンマカメラで放射性セシウムが発生するガンマ線を検出して

可視化していました。しかし、ガンマカメラの重量は一般的に15 kg～20 kgで、重くて使いにくいという問題がありました。一方で特性X線カメラは、ガンマカメラと比べて重量を大幅に小さくできるところに特徴があります。

ガンマカメラや特性X線カメラは図3にあるようにピンホールカメラの原理を利用してガンマ線の撮像をしています。ピンホールカメラは、箱の中に検出素子を入れて、箱の一か所に小さな穴(ピンホール)をあけたものです。ピンホールカメラを製作するうえで重要なことは、検出素子のまわりを遮へい材で十分に囲うことです。遮へいが十分でないと感度が悪くなったり、正しい写真が撮れなくなったりします。

ガンマカメラが重い理由は、ガンマ線は透過力が高いので、十分に遮へいするためには3～4 cmの厚みの鉛を使用する必要があるからです(図4右)。一方で、図1に

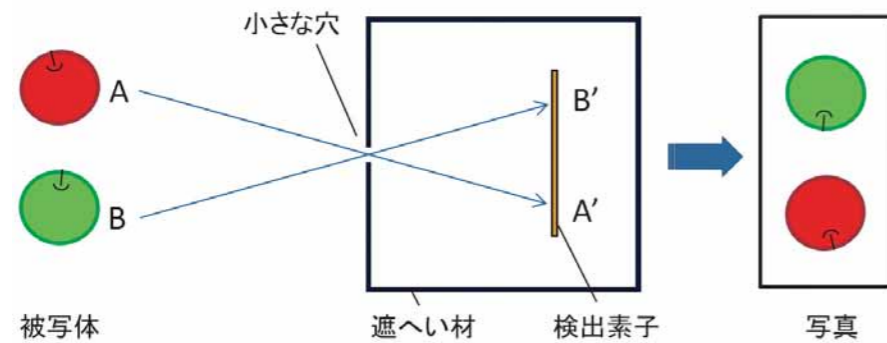


図3:ピンホールカメラの原理

ピンホールカメラは、箱の中に光検出素子を入れて、正面に小さな穴(ピンホール)をあけたものです。光は直進するので赤りんごからの光Aはピンホールを通過して検出素子のA'の位置に像を作ります。同様にして青りんごからの光BはB'の位置に像を作ります。ピンホールは正面中央の一か所だけにあけて、それ以外の場所は十分に光を遮へいすることがポイントです。穴が複数あいていると光が漏れて検出素子の感度が悪くなったり、正しい写真が撮れなくなったりします。

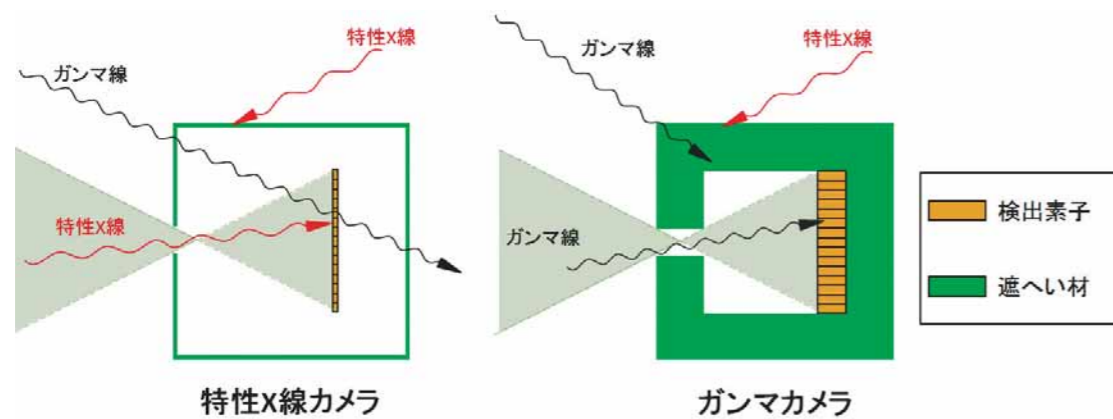


図4:特性X線カメラ(左)とガンマカメラ(右)の構造

特性X線カメラとガンマカメラは両者ともにピンホール型カメラです。ガンマカメラは透過力の高いガンマ線を遮へいするためには厚い鉛を使用します。一方で、特性X線カメラは、 $^{137}\text{Cs}$  から生じる透過力が弱い特性X線だけを測定します。特性X線は1 mm程度のステンレス板で遮へいすることができ、遮へい材が薄くできるため特性X線カメラはガンマカメラよりも軽量になります。



図5:特性X線カメラ

内蔵する2次元センサによりX線カメラを構成し、放射性セシウムからの特性X線を検出しイメージングします。正面に取り付けられた可視光カメラとX線カメラの画像を合成することで放射性セシウムの場所を特定します。

あるように、 $^{137}\text{Cs}$  が出す特性X線(32 keV)がガンマ線(662 keV)と比べてエネルギーが1/20であることに着目し、 $^{137}\text{Cs}$  からの特性X線だけを選択的に検出することで、軽量化を図ったのが特性X線カメラです。特性X線は透過力が弱く1 mm程度のステンレスで遮へいできるので、特性X線カメラの遮へい材は軽量になります(図4左)。図5の特性X線カメラの実証モデルの本体の重量は6.6 kgで従来のガンマカメラよりも軽量となっています。

特性X線カメラで $^{137}\text{Cs}$  の放射線源(1 MBq)を撮影したものが図6です。5秒間露出して作成したX線画像に、同時に撮影した可視光画像を合成してあります。このように特性X線カメラは放射性セシウム(右下隅)を視覚的にとらえることができます。

### 4. 高速ホットスポットモニタ R-eye

除染作業の効率化のためには、除染場所の放射性物質の分布をあらかじめ知ることが必要です。また、除染作業が終わった地域内でホットスポットが十分に除去されたかどうかを確認する必要があります。

空間線量率(ガンマ線)や表面汚染の計数率(ベータ線)を測るサーベイメータでは1か所の測定に10～30秒かかるため、広い面積を探索するには、膨大な時間と作業量が必要になります。この為、いくつかの限られたポイントでのみ測定されているのが現状です。そこで測定時間を



図6:特性X線カメラで $^{137}\text{Cs}$ (右下隅)を撮影した画像  
X線センサと可視光カメラで撮像した画像を合成したものの。

10倍以上短縮し、ポイント測定から全面積探索を実現することを目標にしました。

この目標を実現するために、独自に開発した予測応答原理を応用しました。放射線検出器(サーベイメータなど)が放射性物質を感知すると指示針が動き出します。この指示針は測定値が安定するのに時間を要し、最終的な値に落ち着くには30秒ほどかかります。これは体温計の指示値の変化に似ています。この安定するまでの時間を短縮するために変化が起きた最初の1秒間の針の動きから最終値を推定するのが予測応答原理です。図7は、基準の場所にベータ線を出す線源があり、その10 cm上を毎秒5 cmでサーベイメータを動かした時の値の変化です。緑色は従来のサーベイメータの出力(応答といいます)を示しており、サーベイメータが動いていると非常に小さな応答になってしまいます(例えば時定数10秒、毎秒5 cmの場合は静止時の応答のおよそ10%の応答)。これは、まだ値が落ち着いていないのに体から体温計を抜いた現象に似ています。本当の体温は37℃であるにもかかわらず35℃を示している状態です。赤色のカー

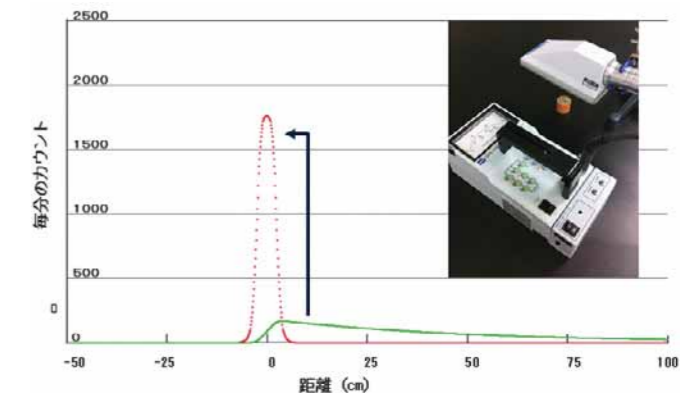


図7:予測応答の原理

原点に線源を設置、針の振れを表す緑色のカーブから赤色のカーブを予測します。この原理は写真のサーベイメータに導入され、すでに商品化されています。



ブが予測応答原理で計算した結果です。約1秒で予測が終わり、また、動きながらでも正確なカウント毎分を求めることができます。この方法をプログラムとして搭載したのが写真の検出器です。R-eyeには、この検出器が内蔵され、さらに福島の状態を想定した改良が施されています。また検出器内部の放射線検出素子として、京都大学、放射線医学総合研究所、帝人で共同開発した“シンチレックス(商標登録済)”(目次画像)を使用しています。

図8は放医研の敷地内でサーベイメータ校正用の<sup>137</sup>Csの密封線源(放射線障害防止法規制外7kBq、ホットスポットの代用)を測定者にわからないよう芝生に置き、通常の歩行速度の半分くらい(時速1.8km程度)でR-eyeを移動させながら測定している様子です。この速度は通常のサーベイメータの探査である分速3mの10倍に相当します。この線源に対し地上1mでの空間線量率の増加はわずか0.01マイクロシーベルト毎時にすぎず、従来の空間線量率を測る方法では、この線源を見つけることができませんでした。一方、R-eyeは簡単にこの線源を見つけ、同時に汚染の程度を正確に予測することができました。従来のGMサーベイメータ(直径5cm)では1分3mくらいの探査しかできませんでしたが、



図8:高速ホットスポットモニタ R-eye

放医研敷地内でホットスポット代替の微弱<sup>137</sup>Cs(7kBq)を探査している様子です。



図9:高速ホットスポットモニタ R-eye

左は通常状態、右はホットスポットを見つけたときの画面です。赤色に光り、予測応答値が表示されます。

R-eyeでは1分で30m(幅が16cmにおいて、時速1.8km、オプションとして幅32cmまで対応可能)の探査が可能となりました。福島ではホットスポットの大きさはA3用紙以上はありますので、計算上、通常歩行の時速4kmでも探査が可能となる見込みです。昨年度末、R-eyeは共同研究先の応用光研工業(株)で商品化されました。

## 5. まとめ

放医研では、ご紹介できなかった他の装置もあわせ、東電福島第一原発事故からの復興のための多数の放射線検出器を開発してきました。現在、R-eyeは商品化され、特性X線カメラは実用化を目指して、改良と実証試験を重ねているところです。これらの装置が近い将来、福島の除染現場で活用されることを期待しています。

## 参考文献

- 1) 放射線医学総合研究所、放射性セシウムを可視化する“特性X線カメラ”の開発に成功、放医研プレスリリース(2014/1/23)  
[http://www.nirs.go.jp/information/press/2014/01\\_23.shtml](http://www.nirs.go.jp/information/press/2014/01_23.shtml)
- 2) 放射線医学総合研究所、高速ホットスポットモニター“R-eye”の開発に成功、放医研プレスリリース(2013/11/21)  
[http://www.nirs.go.jp/information/press/2013/11\\_21.shtml](http://www.nirs.go.jp/information/press/2013/11_21.shtml)

# ゲノムワイド点突然変異解析技術の構築

生物研究推進課 遺伝子・細胞情報研究室

●荒木 良子

## 1. はじめに

ヒトやマウスのゲノムは約 $3 \times 10^9$ 塩基対で構成されています。その中で蛋白質をコードする領域は数%ほどで、他はイントロンや遺伝子間領域とよばれる部分です。しかし、これらの領域にも non-coding 転写物に代表されるような、遺伝子発現制御にかかわる重要な領域や、細胞分裂、その他、生物学的に重要な部分が存在します。10年ほど前にヒト全ゲノムの配列が決まり、現在では、各個人の全ゲノム配列の解析も可能となってきました。この解析を可能にしているのが次世代シーケンシング(Next-Generation Sequencing :NGS)という技術です。患者から正常人まで、そのゲノムが有する違いを知ることで、癌やその他の疾患の原因解明のスピードが飛躍的に上がり、医学生物学の全容を変えようとしています。放射線影響研究、放射線障害治療研究、放射線利用がん治療研究においてこの技術が中心的な技術のひとつになることは間違いありません。

## 2. 従来のDNAシーケンサー

これまで、我々が教科書などでよく目にしてきたDNA塩基配列は、数千ベース(kb: 塩基1000個で1kb)でした。例えば遺伝子は平均1~2キロベースぐらいの蛋白質をコードする領域をもちます。これは $10^3$ 塩基、即ち、ゲノムの百万分の一に過ぎません。従来のDNAシーケンサーでは、一度の読み取りで0.5~0.6キロベースぐらいを読み取り、これをつなぎ合わせたり、DNAの二本鎖の両方を読んで間違いがないようにするなどして、最終的に数千の遺伝子構造の決定を行っていました。こうして、例えば癌遺伝子の点突然変異は見つかったのです。

その「百万倍もの配列を決める」、そして、得られたデータの中から「点突然変異、例えば、放射線で傷ついた数千ベースの変異を検出する」などということが、如何に途方

も無いことであるかは容易に、想像できます。例えば、技術開発は、量であれ、速さであれ、大きさ(この場合多くはダウンサイジング)であれ、「10倍」であれば、工夫と努力で何とかできると言われます。しかし、100倍は夢として研究申請書で語ることはあっても、最後には達成できないことがほとんどです。その達成には従来法とは全く異なる技術が要求されました。

## 3. NGSの原理、とそれが生み出す能力

NGSで用いられる化学反応系は従来のものと変わりません。しかし、「超並列解析」と、遺伝子ハンドリングにおける「ベクターからの開放」が特徴です。従来は配列を決めたい分子をクローニング(大腸菌内で自立的に増える分子である、ベクターにつなぐ)し、ひとつひとつ、配列決定反応を行っていました。一方でNGSでは読みたい分子を平面状にひとつひとつ分散させ、そこで酵素のみを用いて増幅し、一気に、配列決定反応を行います。その結果、一枚のプレート上で~30億もの反応を同時に解析、データ収集できます。例えば、現在も最もよく使われているNGSの場合、1レーンで(一度に8レーンまで流せる)約4億リードが得られます。因みに1リードに含まれる長さは100bpです。即ち、 $4 \times 10^8 \times 100 = 400$ 億塩基が決定されます。これは $4 \times 10^{10}$ bp、全ゲノムの10倍以上です。少し小さなことですが、現在ではこの情報にpaired-endという情報も加わります。paired-endとは、「2つの配列は、同じDNA断片の両端それぞれが読まれているものであり、ゲノム上では約500bp以内に向かいあって位置する。」という後のコンピュータ解析の際に極めて有用な情報です。 $10^{10}$ レベルの塩基配列情報を処理し、有用なデータを出せるか否かは、まさに「腕の見せ所」と言えます(このような情報をうまく使うBio-informaticsという新しい分野が誕生しました)。NGSで得られた配列情報はbio-informaticsの専門家の手によって処理され、生物学上重要な情報が生物・医

学研究者との共同研究で掘り起こされます(これをマイニングとよぶ)。

#### 4. 放射線生物学と NGS

日本でもいち早く、NGS 解析を導入し、大成功している分野があります。特に遺伝病、癌研究の分野です。

一方、放射線のゲノム・遺伝子への影響は、放射線影響メカニズムの中心的課題です。放射線発癌メカニズムの理解にも寄与できる可能性があります。

また放射線障害治療においては、これから始まる再生医療に向けて、安全なドナー細胞の評価、維持に貢献します。

このようにゲノムワイドに1ベースの分解能で解析する NGS 技術を、国際的に競争力のある形で、わが研究所が有するか否かは、今後、きわめて重要なポイントです。

#### 5. 点突然変異を検出する。— iPS 細胞樹立に伴って生じる点突然変異の発見を例に。

我々の研究室では、これまで、NGS の難易度の高い利用法の一つである「点突然変異の検出技術」の構築に取り組んできました。放射線影響研究において点突然変異の解析は中心的テーマの一つです。従来、特定のインディケータ分子内に起きる変異を定量解析するしかなかった為、「解析に用いたその遺伝子、または、その領域だけの話をしているのではないか？」という質問がついて回りました。ゲノムワイドで点突然変異を観察することで、この問題から開放されます。

我々は、多能性幹細胞ゲノムを例に本システムの構築を行ってきました。まず、全ゲノム配列の決定を試み、そのデータを用いて、ゲノム初期化に伴い点突然変異が生じるか否かを検討しました。点突然変異の少ない幹細胞の作出法や、より安全な幹細胞の評価は「放射線障害治療」や「がん治療」において将来、大きな役割を果たすに違いありません。

まず、その樹立にゲノム初期化を伴うものと伴わない多能性幹細胞、即ち、iPS 細胞と

ES 細胞をそれぞれ、3 株と 4 株解析しました。全ての細胞株は、ゲノムプロジェクトで全ゲノムが決定されたマウス系統である C57BL/6 から樹立しました。親体細胞や、ES 細胞を樹立した時の両親マウスのゲノムを、比較の対照として同じく解析しました。1 株あたり 3~4 億リード(親株はその約 2 倍)が得られました。これらを公共データベース上に存在する C57BL/6 ゲノム上に並べました(図 1)。

ゲノム上で深く読まれた領域とそうでない領域があるのが分かります。得られたシーケンス配列は、ゲノムの 90%以上をカバーします。しかし、我々は他の予備実験から、少なくとも 11 回以上読まれている配列のみを解析対象にしました(これ以下だと点突然変異を見逃すなどの問題が起きてきます)。即ち、親も、そこから樹立された細胞株でも、それぞれ 11 回以上読まれている領域です。この条件を満足する配列は全ゲノムの約 55%に相当します。実は「全ゲノムの配列が決まっている」といわれている生物種でも、決して 100%決まっているわけではありません。ゲノム上にはその決定が困難な領域が未だ長大に存在します。反復配列はその良い例です。また、性染色体のひとつ Y 染色体の配列は未だ多くが決まっています。

結果は、その樹立過程にゲノム初期化を経験したか否かで、変異の数に見事な差が見られました。各染色体上に同定された点突然変異をプロットで示します(図 2)。

このように、iPS 細胞ゲノムには、ES 細胞ゲノムの約 10 倍もの変異が存在することが、全ての株で明らかに

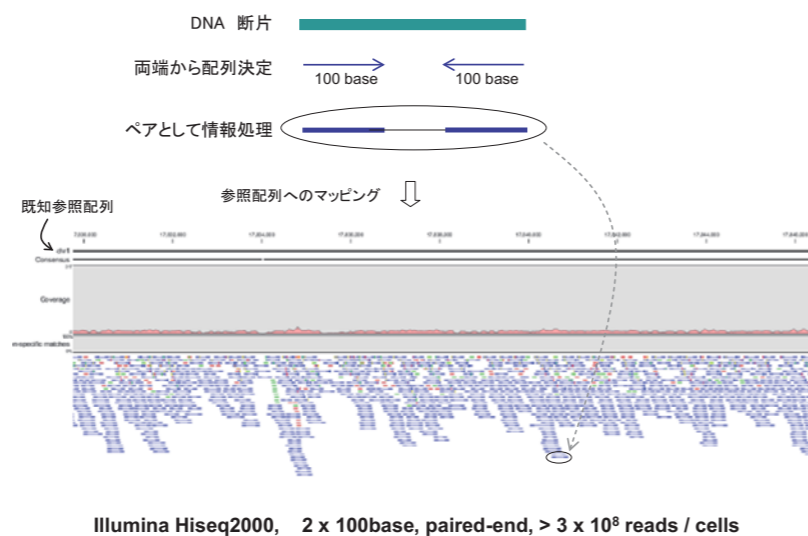


図 1: iPS 細胞ゲノムの塩基配列を C57BL/6 マウスゲノムへのマッピングした結果

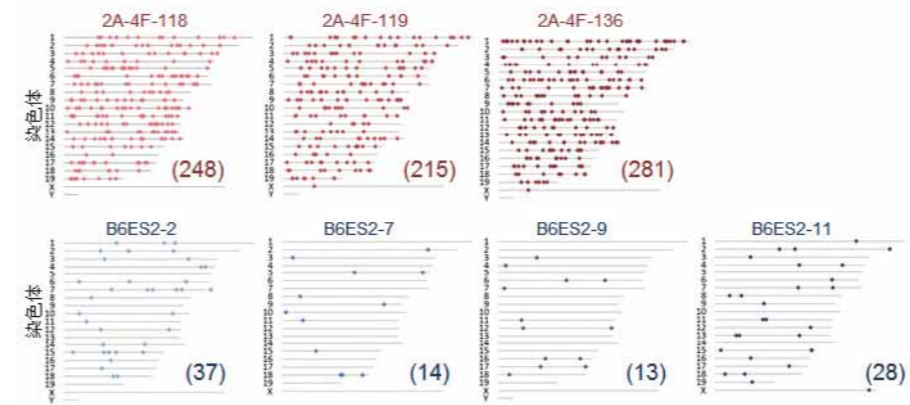


図 2: iPS 細胞(上段)および ES 細胞(下段)に検出された点突然変異括弧中に数を示しました。

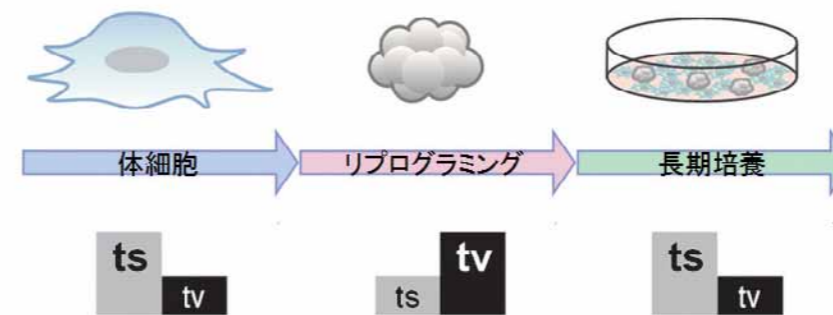


図 3: リプログラミング中の塩基置換はトランスポージョンが多い Ts:transition, Tv:transversion

なりました<sup>1)</sup>。更に興味深いことに、iPS と ES 細胞では見られた変異の質に大きな違いが観られました。ES ではトランジション(プリン塩基同士、ピリミジン塩基同士の置換) 優位なのに対して iPS では見事なトランスポージョン(プリン塩基がピリミジン塩基に変わる、あるいは、その逆) 優位を示しました。これらの事実はゲノム初期化が変異を伴う反応であることを強く示していました。そこで、これまで報告された iPS ゲノム内の変異について、親株に既にあったことが証明されたもの、樹立後の株の培養時に生じたことが分かっている変異などを時系列的にまとめてみました(図 3)。

このように、iPS 化が起きている時のみ、トランスポージョン優位が見られました。

#### 6. 残された課題

決定的な存在となった NGS ですが、問題も多く残っています。こんなに重要な技術なのに、それを使いこな

し、研究として成立させる為には、単にシーケンサーを購入するだけでは全く足りません。Bio-informatics という情報処理能力が、データの質、競争力に大きく影響します。国内では、理研、産総研、東大、京大のような大きな研究組織がこれまで Bio-informatics の構築、人材育成に取り組んできました。残念ながら、放医研にはその様な歴史は有りません。しかし放射線影響の主たるもののひとつはゲノムへの影響であり、この分野を牽引するには、是非とも、この activity が必要で、そのためには bio-informatics ユニットの設置と、その人材確保及び育成が必須だと考えられます。一方で、シーケンシングコストそのものはすさまじい勢いで下がっているため、将来、そんなには問題にはならないでしょう。

もうひとつの技術的課題が、「単一細胞ゲノム解析」です。現在、NGS に必要な DNA 量は 0.1 マイ

クログラムで、これは細胞数にすると 2,000 細胞に相当します。しかし、この量を手に入れるには、多くの困難を伴います。更に、細胞を増やすために用いられる「株化」そのものがゲノム変異を伴う可能性も明らかになりつつあります。一方で、放射線影響や癌を理解する今後のキーワードは「不均一性」です。放射線がゲノムに与える傷はひとつひとつの細胞で異なります。また、癌細胞集団は不均一であり、そのことが、解析、診断の大きな壁となっています。このような問題を克服する為には、単一細胞ゲノムの配列決定が求められます。現在、その技術開発も世界で進行中です。

#### 参考文献

- 1) Sugiura *et al*, Induced Pluripotent Stem Cell Generation-Associated Point Mutations Arise during the Initial Stages of the Conversion of These Cells. *Stem Cell Reports* Vol.2, 52-63 (2014)

特集2

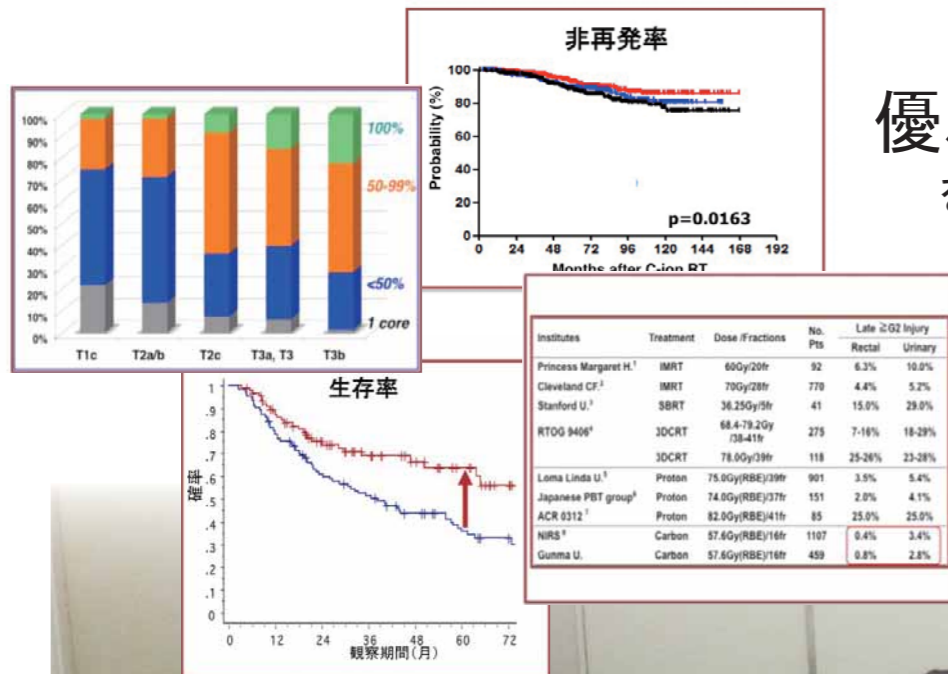
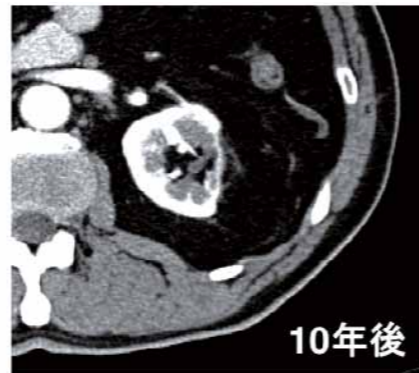
# 融合治療診断研究プログラムの取り組み ～重粒子線治療の適応明確化と標準化を目指して～

重粒子医学センター融合治療診断研究プログラム プログラムリーダー／辻 比呂志

様々な診断、治療の新たな技術の融合により



優れた  
治療結果を  
達成し

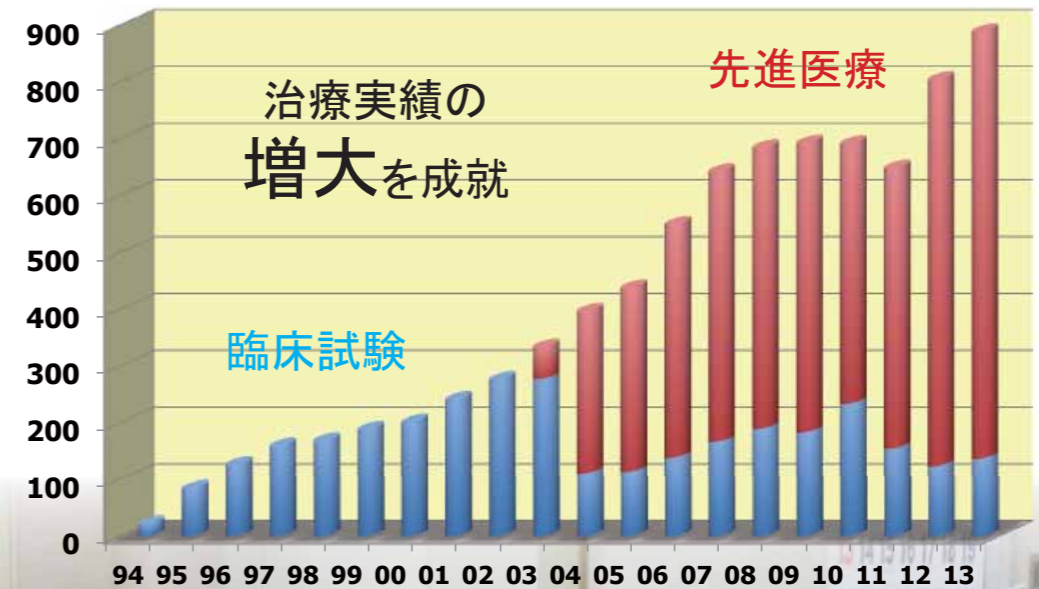


優れたアウトカム  
を積み重ねることで



融合治療診断研究プログラムは、より多くの患者さんに最適な治療を提供するため、重粒子線治療の標準化や適応の拡大を目指しています。臨床試験ならびに先進医療として着実に重粒子線治療を実施し、得られた結果を分析して、疾患ごとに治療方針の見直しや照射法の改良、線量分割の変更などを繰り返すことで、治療法としての進化を図り続けています。加えて、スキャンニング照射法の実用化に代表される、新たに開発・導入された技術を有効に活用するとともに、高度化が進む画像診断についても治療に役立つ撮像法の開発や治療結果に関連する因子の解析などを進め、重粒子線治療のさらなる進化を目指しています。プログラムは4つのチームで構成されており、実際の治療研究を実施する臨床試験研究チームを中心として各チームが連携して、プログラム全体の目標達成を目指して研究を推進しています。

治療の標準化という観点からは、治療の高度化、効率化といった技術的な進化に加えて、それを標準治療として定着させるための他施設との共同作業が不可欠です。その目的で、2014年度にJ-CROS (Japan Carbon-ion Radiation Oncology Study Group) を立ち上げました。今後、放射線医学総合研究所 (放医研) が中心となって国内の他炭素線治療施設との共同研究を実施し、炭素線治療の技術レベルの水準化ならびに高度化を目指して多施設共同研究を推進していく予定です。



# 重粒子線治療の最新の治療成績と展望

●山田 滋・辻 比呂志

## 臨床試験研究チーム

### はじめに

どんなに優れた機器が開発されても、それを適切に使用することができなければ機器は無駄になってしまいます。最高水準の治療機器の特性を最大限に発揮させ、世界に普及させていくことが我々の使命です。そのため、これまで約50の臨床試験を実施し治療法および適切な線量が確立できたものを随時先進医療に移行してきました。本プログラムでの我々の研究は、『より多くより短くより確実な治療を目指して』をテーマとし、がん治療における重粒子線の適応の部位の更なる拡大(対象疾患・適応条件の拡大)を目指すとともに、より患者の負担が少なく高い治療成績の治療法(治療期間の短縮、正常組織の低侵襲化、抗がん剤併用、照射方法の改善)を確立し、標準化することです。これらのことを目的とした研究を施行し、各疾患において順調に治療症例数も増加しています(図1)<sup>1)</sup>。

今回これらの疾患ごとに現状を紹介します。

### 各疾患における重粒子線治療<sup>注1)</sup>の現状

#### (1) 頭頸部腫瘍

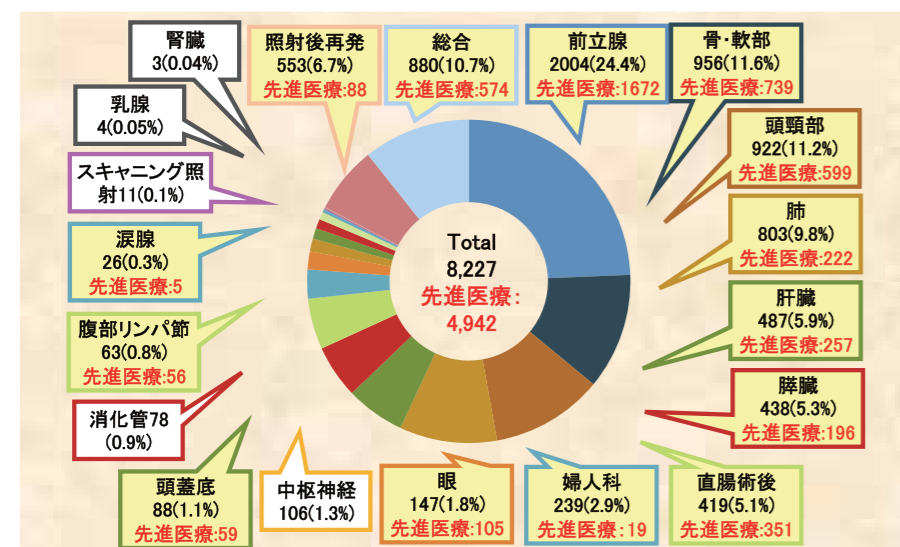


図1: 放医研における重粒子線治療の登録患者数  
1994年6月～2014年3月6日

対象となった症例は、他の治療法により治癒が困難と考えられる局所進行癌または再発癌です。治療成績では、5年局所制御率<sup>注2)</sup>は75%と良好であり、特に非扁平上皮癌では腺様嚢胞癌76%、腺癌82%、悪性黒色腫79%と良好な成績が得られています。一方、5年生存率は、全例では55%、組織別では、腺様嚢胞癌72%、腺癌58%と比較的良好でしたが、悪性黒色腫では33%と満足すべき数字ではありませんでした。そのため悪性黒色腫に対しては、2001年4月から「炭素線と抗癌剤(DAV療法: ダカルバジン+ニムスチン+ピンクリスチン)併用療法」を開始し継続中ですが、この治療が行われた116例の解析では5年生存率が53%と手術等の他治療の成績と比較しても極めて良好な成績が得られています<sup>2)</sup>。

#### (2) 肺癌

臨床病期I(リンパ節転移や他臓器浸潤がなく、気管から2cm以上腫瘍が離れている)を対象としました。臨床試験は18回/6週間から順に9回/3週間、4回/1週、1回/1日にて行われました。9回照射では、I期肺癌をIA(腫瘍<3cm)、IB(>3cm)に分けた時の生存率はそれぞれ89%、62%で、非小細胞肺癌の病期I期に対する従来の放射線の成績は6~42%であることを比較すると、重粒子線治療は手術成績に匹敵することが示されました。その後、さらに照射期間の短縮を目指し、2002年から1回照射法を行っています。2013年8月までの218例を解析では、有害事象としてはGrade3の疼痛が1例に認められたのみで極めて安全な治療法であることが示されました。1回照射全症例の5年局所制御率は71.5%、5年生存率は48.2%であり、総線量36.0 GyE<sup>注3)</sup>以上(151例)では5年生存率55.6%でした。対象症例が高齢者や手術不能例が大半であることを考慮すると良好な成績であ

ると考えられます<sup>3)</sup>。

ると考えられます<sup>3)</sup>。

#### (3) 肝臓癌

肝細胞癌に対する重粒子線治療は1995年から臨床試験が開始され2014年2月までに487例が治療されました。臨床試験は15回/5週間→12回/3週→8回/2週→4回/1週→2回/2日の順で、これらの分割法の安全性と有用性が確かめられました。4回/1週照射法による第II相試験の全症例(66例)の3年局所制御率と3年生存率はそれぞれ95%、64%で、治療に伴う肝有害反応は軽微でした。さらに2003年から短期照射である2回/2日照射法を実施しています。6ヶ月上経過した152例の解析では、Grade3肝機能障害が3例認められた以外は重篤な障害は認められず、45 GyE以上の線量では3年局所制御率88%と3年生存率79%と高い有効性が示されました。さらに転移性肝癌に対しては、大腸癌肝転移に対する1回照射による重粒子線治療の第I/II相臨床試験を2006年から施行しています。文字通り1日で終了する治療です。28例治療し、腫瘍の奏効率は72%でした。25例中14例に局所再発がみられましたが、局所制御率は線量増加により改善傾向がみられ、現在順調に継続中です<sup>4)</sup>。

#### (4) 前立腺癌

2003年まで3つの臨床試験が実施され、その後先進医療に移行し治療継続中です。初期の試験では5週間20回分割(60~72 GyE)で治療し、2003年以降は治療期間を短縮し57.6 GyE/16回/4週間で1,170例の治療を行っています。第II相試験以降の症例では3度以上の障害は1例も認められず、2度以上の反応が直腸で0.3%、膀胱・尿道で3.2%に生じたのみであり、欧米から報告されている各種放射線治療の有害事象の頻度(2度以上)は直腸で3.5~26%、膀胱・尿道で5.4~29%であることと比較すると極めて低くその安全性は際立っていると云えます。5年生化学的再発率(前立腺の腫瘍マーカーであるPSAの上昇がない割合)は91.2%で5年の全生存率が96.0%であり、極めて高い率であると言えます。2010年にさらに治療期間を短縮するために51.6 GyE/12回/3週間の臨床試験が施行され、2013年4月からは全例この12回で治療を施行しています<sup>5)</sup>。

#### (5) 骨・軟部腫瘍

手術が困難または不可能とされた症例を対象として、2014年3月まで計956例が治療されました。疾患は

脊索腫が最も多く、次いで骨肉腫、軟骨肉腫でした。有害反応(Grade3以上)としては、試験開始早期に皮膚において早期3例、遅発性7例の有害反応を認めましたが、皮膚線量の低減を図るなどした結果、最近でほとんど発生していません。3年および5年の局所制御率はそれぞれ82%、73%で、3年および5年の生存率は70%と56%でした。重粒子線は線量分布がシャープなことから2つの照射野をつなぎ合わせる事が可能であり、それによりドーナツのような形状の照射も可能となります。この照射方法を用いて、従来治療困難でした脊髄周囲の腫瘍も確実に治療が可能となってきました<sup>6)</sup>。

#### (6) 直腸癌(術後骨盤内再発)

直腸癌術後骨盤内再発に対する重粒子線治療は、2001年4月から第I/II相臨床試験が開始され2004年から治療線量を73.6 GyE/16回/4週間に固定し先進医療として第II相試験が開始されました。73.6 GyEで治療を施行した204例の解析では5年局所制御率は93%と良好な結果でした。また、3年、5年生存率はそれぞれ78%、53%でした。直腸癌局所再発に対する放射線治療での報告例では5年生存率は10%以下、手術療法でも5年生存率は30~40%であり、我々の治療成績は極めて良好な成績であることが示されました。さらに適応拡大として、消化管が腫瘍に近接している症例に対し、事前にスペーサーを挿入したり、X線照射後の骨盤内局所再発に対する再照射として重粒子線治療も施行し良好な成績が得られています。

#### (7) 膵癌

局所進行膵臓癌に対する重粒子線の臨床試験が2003年4月より開始され、重粒子単独の試験施行後に化学療法を併用する「局所進行膵臓癌に対するGemcitabine(GEM)・重粒子線同時併用療法の第I/II相試験」が2006年4月より開始されました。重粒子線の線量は43.2 GyE/12回から開始し、GEM1000 mg/m<sup>2+</sup>重粒子線55.2 GyEのレベルまで線量増加が施行されました。正常組織障害は抗がん剤併用でも極めて低く、重粒子線45.6 GyE以上投与群では2年生存率が50%と良好な結果でした。膵臓癌に対する術前重粒子線治療は、2003年より照射期間8回/2週間で試験が開始され、29例を治療しました。切除例20例の解析では、局所再発例は認められず、5年生存率は53%と良好な結果でした<sup>7)</sup>。さらに切除可能膵臓癌に対する術前重粒子線治療とGEM同時併用療

法の臨床第 I 相試験が 2012 年から開始され、現在まで 5 例を登録し、順調に経過しています。

#### (8) 子宮癌

子宮頸部扁平上皮癌に対する臨床試験は 24 回/6 週間から 20 回/5 週間にて行われました。26 例の結果からは 5 年の局所制御率は 79% で 5 年全生存率が 55% と従来の化学放射線療法と比較して遜色のない成績を示し、問題となる重篤な有害事象も出現していません。特に 5 cm を超えるような巨大腫瘍に対しては、非常に良好な成績を示しています。しかし、遠隔転移が約 30% の症例で認められたことから 2013 年からはシスプラチン併用の重粒子線治療の臨床試験が開始され継続中です。子宮頸部腺癌に対する臨床試験は 24 回/6 週間から 20 回/5 週間さらにシスプラチン併用の重粒子線治療へと移行しています。20 回重粒子線治療単独の 55 例の解析では 5 年局所制御率 55%、5 年生存率は 38% と放射線化学療法以上の成績が得られています<sup>8)</sup>。

#### (9) 食道癌

現在、臨床病期別に 2 つの臨床試験が施行されています。I 期胸部食道扁平上皮癌に対する重粒子線治療の第 I / II 相臨床試験は 2008 年から開始されました。対象は臨床病期 I 期(cT1bN0M0)で開始線量は 43.2 GyE/12 回/3 週間で現在 50.4 GyE まで線量増加が順調に進んでいます。18 例の解析では、Grade 3 の早期食道炎を 2 例に認めた以外 Grade 3 以上のものは認めていません。全症例の 3 年生存率 100%、5 年生存率 88% と極めて良好な結果でした<sup>9)</sup>。

一方、2012 年から、II、III 期食道癌に対し化学療法(シスプラチン + 5-FU)を同時併用する化学療法併用術前重粒子線治療に関する臨床試験が開始されました。これまでに 3 例の治療を施行しました。重篤な有害反応はなく、現在試験は順調に進行中です。

#### (10) 乳癌

2013 年から早期乳癌に対する重粒子線治療の臨床第 I / II 相試験を開始しました。対象は浸潤性乳管癌(通常型)で大きさ 2 cm 以内臨床病期が I 期(T1N0M0) I 期の症例です。線量は 48.0 GyE/4 回/1 週間で開始し 52.8 GyE から 60.0 GyE と線量増加します。2014 年 7 月までに 48.0 GyE で 3 例、52.8 GyE で 3 例治療し順調に進行しています。問題となる有害事象はなく、病理学的効果では 48.0 GyE でも 1 例に組織学的完全

消失が認められました。乳癌に対する重粒子線治療が、他の癌腫と同様に非侵襲的治療の一選択肢となりうるか引き続き検討に値すると考えられます。

#### (11) 腎癌

腎臓癌に対する重粒子線 3 週 12 回照射法の第 I / II 相臨床試験は 2012 年から開始されました。対象は組織診断の確定あるいは画像的に診断可能な腎細胞癌で、線量分割は 66.0 GyE/12 回/3 週で開始し、72.0 GyE/12 回の増加を予定しています。2014 年 3 月までに 3 例を登録し重篤な有害事象や再発を認めていません。

### まとめ

重粒子線治療の適応明確化と標準化を目指して、新たな臨床試験を開始し着実に実施してきました。これらの結果から短期照射の確立等の効率化が進み、治療患者数は平成 25 年度で年間 888 例を達成し増加傾向を維持できました。さらには難治性癌に対しては抗がん剤併用の重粒子線治療により確実に生存率が上昇しています。今後も『より多くより短くより確実な治療を目指して』を目標に研究を推進していく所存です。

注1) 本論文では、重粒子線とは、重イオン線のなかでも炭素イオン線のことを指す。  
注2) 局所制御率:治療開始日から起算して一定期間に照射野内(治療体積内)腫瘍の再発あるいは再燃を認めない症例の全適格例に占める割合をいう。  
注3) 重粒子線の線量はグレイ等価線量 (GyE)

#### 参考文献

- 1) Tsujii H., Kamada T., Jpn J Clin Oncol, 42(8), 670-685 (2012)
- 2) Koto M., Hasegawa A., Takagi R., Radiother Oncol 11(1), 25-29 (2014)
- 3) Takahashi W., Nakajima M., Yamamoto N., Radiat oncol 9, 68 (2014)
- 4) Imada H., Katou H., Yasuda S., Radiother Oncol 96(2), 231-235 (2010)
- 5) Nomiya T., Tsuji H., Maruyama K., Br J cancer, 110(10), 2389-2395 (2014)
- 6) Imai R., Kamada T., Br J Radiol, 84, S48-S53 (2011)
- 7) Shinoto M., Yamada S., Yasuda S., Cancer, 119(1), 45-51 (2013)
- 8) Wakatsuki M., Kato S., Ohno T., Cancer, 120(11), 1663-9 (2014)
- 9) Akutsu Y., Yasuda S., Nagata M., Carcinoma of the Esophagus. J Surg Oncol, 105(8), 750-755 (2012)

## 頭頸部重粒子線治療と PET 診断

応用診断研究(PET)チーム

●吉川 京燦・大橋 靖也・桃原 幸子・尾松 徳彦

### はじめに

頭頸部の悪性腫瘍では手術治療と放射線治療が通常施行されますが、局所解剖が複雑で腫瘍の局所浸潤範囲の正確な診断と頸部リンパ節転移の評価が重要となります。この点で CT や MRI による精細な形態学的評価が重要なのももちろん、PET/CT による機能画像と解剖学的画像の融合画像の果たす役割は頭頸部領域ではさらに大きいと考えられます。

### 1. FDG とメチオニン PET 検査

FDG は頭頸部領域では唾液腺や扁桃、喉頭、外眼筋や下顎周囲の筋肉などに生理的集積を認め、これらに接して発生した腫瘍の診断にはしばしば困難があります。特に頭蓋底領域では脳の著明な生理的集積と腫瘍の浸潤の鑑別が難しいです。また眼窩内では外眼筋の生理的集積と腫瘍との鑑別が時として問題となります。一方、<sup>11</sup>C-メチオニンはアミノ酸標識トレーサを用いた PET 腫瘍イメージングで最も多く用いられており、特に脳への集積が低いことから脳腫瘍の画像診断に優れています。脳腫瘍以外でも頭頸部や胸部、骨盤内の腫瘍、悪性黒色腫などで原発巣の診断やリンパ節転移巣の検出、治療効果判定などに有効であると報告されています。頭頸部領域でも多くの悪性腫瘍で検出感度も高く、この領域の腫瘍診断にも有用です<sup>1,2)</sup>。<sup>11</sup>C-メチオニンは頭頸部領域では涙腺や唾液腺、扁桃、口蓋や口腔粘膜に種々の程度で生理的集積を認めますが、外眼筋や下顎周囲の筋肉の集積は低いです。脳の生理的集積が低いことは FDG と比べて頭蓋底領域の浸潤範囲診断に有利であるなど、頭頸部領域では FDG と異なった有用性が考えられます(図 1)。種々の報告では、頭頸部癌では <sup>11</sup>C-メチオニン PET は原発腫瘍の描出に有効で、放射線治療終了時の効果判定は組織学的効果判定と有意に関連し有効な指標であるとされています<sup>3)</sup>。

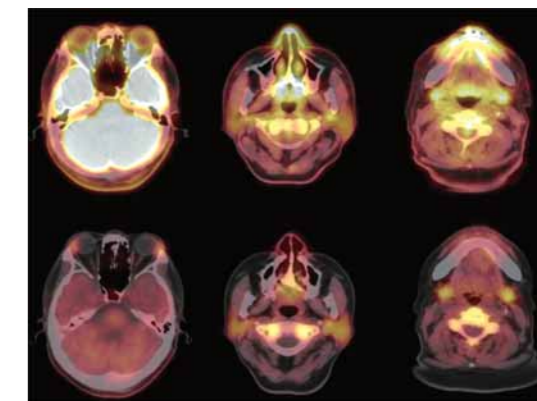


図 1: 頭頸部の FDG と <sup>11</sup>C-メチオニン PET/CT 画像  
同症例の正常頭頸部 PET/CT 画像。上段 FDG、下段 <sup>11</sup>C-メチオニン。FDG は脳や眼窩内、唾液腺、扁桃、咽喉頭、外眼筋や下顎周囲の筋肉などに生理的集積を認めます。<sup>11</sup>C-メチオニンは脳の集積が低く、眼窩内では涙腺に生理的集積を認めます。唾液腺や鼻腔・口腔の粘膜、骨髄などに生理的集積を認めます。

### 2. 頭頸部 <sup>11</sup>C-メチオニン PET 検査

我々の施設では炭素イオン線を用いた頭頸部癌の重粒子線治療で、治療前診断や治療後の評価に <sup>11</sup>C-メチオニン PET を施行しています。頭頸部の重粒子線治療の主な対象腫瘍は放射線抵抗性と言われる非扁平上皮癌(腺様嚢胞癌、腺癌、悪性黒色腫など)や、眼球脈絡膜悪性黒色腫、涙腺癌などです。本稿では頭頸部腫瘍の重粒子線治療に関連して耳下腺などの <sup>11</sup>C-メチオニンの生理的集積の高い組織における腫瘍検出に関する検討や <sup>11</sup>C-メチオニン PET による治療効果判定、治療後の局所再発予測、転移予測、予後予測などに関しての有用性について解説します。

### 3. <sup>11</sup>C-メチオニン PET による耳下腺癌の検出

多くの頭頸部癌は PET 検査で比較的高い <sup>11</sup>C-メチオニン集積を示しますが、通常正常な耳下腺にも生理的な集積を認めます。そこで、耳下腺癌が <sup>11</sup>C-メチオニン PET 検査で検出可能か否かを検討しました。病理組織検

査で確定診断された耳下腺癌で重粒子線治療が施行された44症例(耳下腺原発症例32例、手術後再発症例12例)を対象に耳下腺癌と周囲正常耳下腺組織の集積が区別できるか(耳下腺癌検出)について検討しました。対象症例の組織分類は、腺様嚢胞癌15例(34%)、腺癌12例(27%)、粘表皮癌4例(9%)、その他13例(30%)です。その他の組織分類には上皮筋上皮癌(3例)、腺房細胞癌(3例)、基底細胞癌(2例)、未分化癌(2例)、悪性黒色腫(1例)、悪性組織球腫(1例)、粘液線維肉腫(1例)が含まれています。このうち34症例はPET検査(Siemens ECAT EXACT HR+)を施行し、10症例はPET/CT検査(Siemens Biograph DuoあるいはToshiba Aquiduo)が施行されました。<sup>11</sup>C-メチオニンは約740 MBq (20 mCi)投与し検査を施行しました。PET画像上から計測した<sup>11</sup>C-メチオニンの集積量は半定量的指標 TNR (Tumor-to-normal-tissue-ratio:腫瘍正常組織比)で評価しました。TNRは腫瘍部の集積を後頸部筋肉の集積で除した比です。全44症例の腫瘍部の<sup>11</sup>C-メチオニン集積と対側正常耳下腺の集積を比較すると腫瘍部の平均 TNR7.3に対し正常耳下腺 TNR4.4で統計的に有意に腫瘍部の集積が高く認められました(paired t-test, p=0.0001)。

PET画像の視覚的評価では44症例中40症例でMRIやCTにて腫瘍部周辺に正常耳下腺組織が認められ、この40症例について腫瘍と正常耳下腺が区別可能か検討しました。その結果28症例(70%)で腫瘍部の集積が周囲耳下腺と区別して認められました。このうち、26例は周囲耳下腺より高集積部位として、2例では低集積部位として認められました(図2)。

耳下腺腫瘍の存在する部位の対側耳下腺を正常耳下腺とみなすと<sup>11</sup>C-メチオニンPETの耳下腺癌診断能はカットオフ値 TNR4.9を用いて感度65.9%、特異度70.5%、正診率68.2%でした。以上、一般に生理的集積の高い耳下腺組織の癌の診断では<sup>11</sup>C-メチオニンPET検査の正診率は約70%ぐらいであるという結果でしたが、治療前の局所浸潤範囲を評価することや、治療後の再発モニタリングに<sup>11</sup>C-メチオニンを応用することなどを考慮すると耳下腺癌における<sup>11</sup>C-メチオニンPET検査の有用性はあるものと考えられます。

#### 4. <sup>11</sup>C-メチオニンPETによる治療効果判定

頭頸部腺様嚢胞癌は唾液腺の分泌上皮細胞から発生する悪性腫瘍で、頭頸部の悪性腫瘍の約1%以下と比較的希な腫瘍です。放射線感受性が低いため、X線による放射線単独治療では根治は望めず、化学療法による制御は困難で一般に現状では手術による根治切除が第一選択となっています。放医研では1994年重粒子線治療の第I/II相臨床試験開始当初から頭頸部悪性腫瘍の治療研究が開始され、また治療前や治療後の評価に<sup>11</sup>C-メチオニンPET検査を行っています。そこで<sup>11</sup>C-メチオニンPETによる頭頸部腺様嚢胞癌患者の局所再発出現、転移出現および予後の早期予測に関して単変量及び多変量解析による評価結果を解説します<sup>4)</sup>。

頭頸部原発の腺様嚢胞癌で重粒子線治療が施行された症例のうち、治療前後に<sup>11</sup>C-メチオニンPET検査を施行し得た67症例(男性27名、女性40名、平均年齢54歳)を解析しました。治療後のPET検査は治療終

了後平均30日(±9.4日)後に施行しました。治療後の経過観察は平均50.8ヶ月(±33.8ヶ月)で生存者の最短経過観察期間は12ヶ月でした。腺様嚢胞癌の局在部位は副鼻腔31%、口腔21%、咽喉頭15%、唾液腺13%、鼻腔10%で、その他の残り10%が涙腺、涙嚢、外耳道などでした。病期は79%がステージ4と進行した癌でした。PET検査は38症例がPET単体の装置(Siemens ECAT EXACT HR+)で、29症例がPET/CT装置(Siemens Biograph Duo、Biograph 16あるいはToshiba Aquiduo)にて施行されました。検討67症例の臨床経過を要約すると30症例(45%)は無病で生存し、21症例(31%)が局所再発、27症例(40%)が遠隔転移を発生し、21症例(31%)は腫瘍が原因で死亡しました。5年生存率が69%、10年生存率が45%で、進行した腺様嚢胞癌対象の治療としては好成績であったと思われます(図3)。

#### 単変量解析の結果

TNRを用いた<sup>11</sup>C-メチオニン集積の半定量的評価では腫瘍部の治療前集積と治療後集積は統計的に有意に差を認め治療後に低下していました(paired-t test, p<0.0001)。治療前 TNR、治療後 TNR、治療後残存率(治療後 TNR/治療前 TNR)の3因子と治療後の局所再発出現、遠隔転移出現、および疾患特異的生存率に関してKaplan-Meier法による単変量解析を行うと、局所再発出現に関しては治療後 TNRが高いグループで

有意に局所再発が高く認められました(カットオフ値3.5、p<0.01)。遠隔転移出現は治療前 TNRが高いグループに有意に高く認められました(カットオフ値5.6、p<0.0001)。また、集積残存率が低いグループで遠隔転移出現が高く認められました(集積残存率のカットオフ値60%、p<0.01)。集積残存率が「低い」グループに転移発生率が高いということはやや奇異な感じがしますが、実際には集積残存率と治療前 TNR とには負の相関(順位相関係数  $\rho = -0.32$ 、 $p < 0.02$ )が認められ、集積残存率が低いものは治療前 TNRが高い傾向にあることから理解できる結果でした。疾患特異的生存率は治療前 TNRが高いグループで有意に低く予後不良の傾向を認めました(カットオフ値5.6、p<0.0001)。同様に集積残存率の低いグループで予後不良でした(カットオフ値80%、p<0.05)。以上から、単変量解析の結果では、治療前の<sup>11</sup>C-メチオニン集積は遠隔転移出現と疾患得的生存率に有意な因子であり、治療後の<sup>11</sup>C-メチオニン集積は局所再発出現に有意な因子と判明しました(図4)。

#### 多変量解析の結果

治療前 TNR、治療後 TNR、治療後残存率の各因子のそれぞれに年齢、性別、腫瘍サイズの3因子を加えて多変量解析(Cox比例ハザードモデル)を行いました。検討項目は単変量解析で有意な関係を認めた因子と項目の組み合わせに関して解析しました。

解析の結果、局所再発出現には治療後 TNR と腫瘍サ

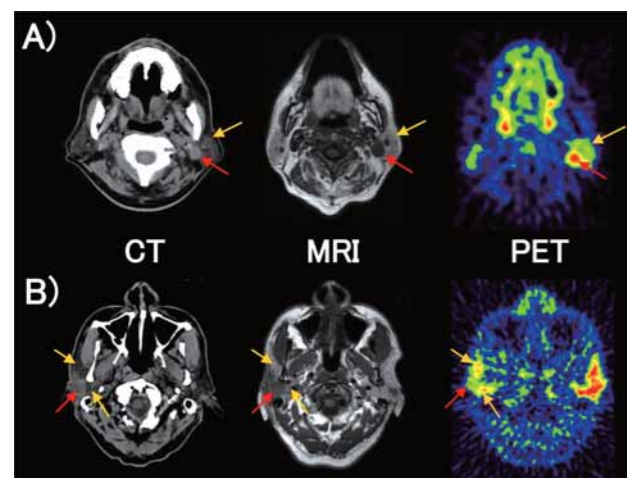


図2:耳下腺癌の<sup>11</sup>C-メチオニンPET視覚的評価  
耳下腺癌と周囲正常耳下腺組織の視覚的鑑別は40症例中28例(70%)で可能であった。  
A)腫瘍部が周囲正常組織より高集積(26症例)。  
B)腫瘍部が周囲組織より低集積(2症例)。  
赤矢印:腫瘍部  
黄矢印:正常耳下腺組織

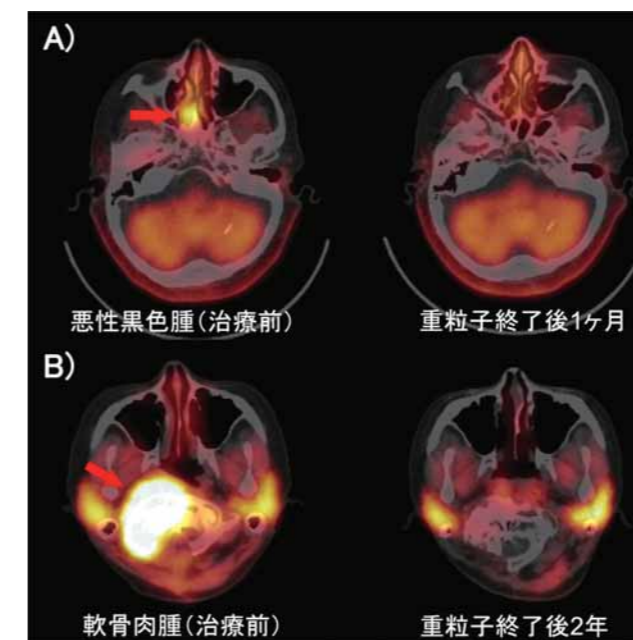


図3:重粒子線治療と<sup>11</sup>C-メチオニンPET画像  
A)鼻腔悪性黒色腫の重粒子線治療前(左)と治療終了後1ヶ月(右)のPET/CT画像。  
B)頸椎軟骨肉腫の重粒子治療前(左)と治療終了後2年(右)のPET/CT画像。いずれも治療後の画像では腫瘍部の集積は完全に消失しており治療効果が確認できます。  
赤矢印:腫瘍部

# 重粒子線治療診断高度化に向けたMRI情報の定量化

応用研究診断(MRI)チーム

●小島 隆行

## はじめに

放医研で行われている重粒子線治療はスキャンニングなどの新しい技術が導入され、より正確に病変部だけを狙い、周辺の健常部分に障害を与えない治療が可能となってきました。これに伴い、治療計画や予後予測などのために今まで以上に高度な画像診断が必要となっています。

MRIは近年、CTと並ぶ重要な画像診断法として広く利用されており、重粒子線治療においてもその診断高度化への応用が期待されています。

水の濃度を0、空気の濃度を-1000と定義しているCTと異なり、MRIでは画像コントラストを生み出す信号値に絶対的な意味はありません。このため、画像信号を定量化ができないことがMRIのデメリットのよういわれたこともありましたが、現在ではMRIにおいても様々な定量値を提供できるようになり、それらは治療評価や創薬のための重要なバイオマーカーになると期待されています。当チームは、最新のMR定量パラメータを臨床に提供するとともに重粒子治療予後との関連を解明し、今後の重粒子線治療診断に役立つMRバイオマーカーを創出していくことを目的としています。

ここでは、重粒子線治療に応用可能なMR定量パラメータの紹介を中心に行い、あわせて、診断高度化に向けて開発中のPET-MRI装置についても簡単に触れたいと思います。

## 1. バイオマーカーになりえる様々なMR信号

### (1) 腫瘍の血の気を探るダイナミック造影MRI

MRIにおける造影検査の歴史は長く、臨床におけるその有用性はゆるぎないものとなっています。しかし、その能力が十分に生かされているとはいいたいがたいところがあります。造影剤は、静脈に注射されてから血流に乗って全身に分布する際に、正常組織よりも腫瘍などの病変部に多く分布することが知られており、この性質を画像化することにより診断が行われています。一般的にはその画像は血流を反映していると考えられていますが、血流以外に造影剤の毛細血管からのしみだしの状態や細胞の占める体積などの影響も受けます。そのため、腫瘍の特徴を正確に把握するためには一回の撮像では不十分で、時間経過により変化するMR信号を追わなければなりません。これがダイナミック造影MRIです<sup>1,2)</sup>。照射前のようにまだ元気な腫瘍は活動が盛んで血流も多く、毛細血管からの造影剤のしみだしが増加するのが一般的です。その状態を定量的に示す指標が $K_{trans}$ で、照射前後で $K_{trans}$ は大きく変化することが確認されています(図1)。当チームではさらに正確でかつ安定性の高い新たな指標を提案すべく研究を進めています。

### (2) 腫瘍細胞を水の動きで観察する拡散強調MRI

MRIは水分子の水素原子核が出す信号をとらえて画

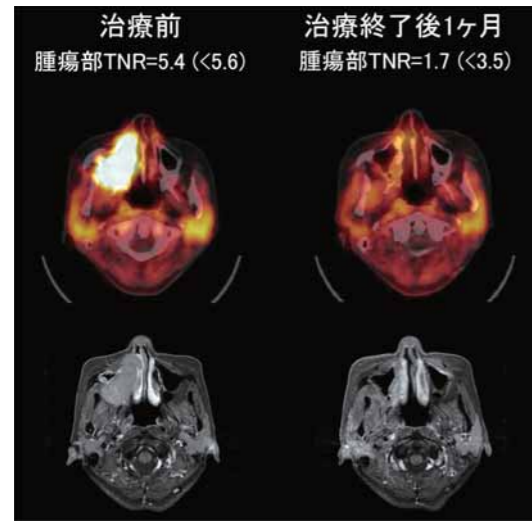


図4:  $^{11}\text{C}$ -メチオニンPETによる重粒子線治療効果判定  
 右上顎洞腺様嚢胞癌、49歳、女性。左画像は治療前PET/CT画像。腫瘍部の集積(TNR)は5.4とカットオフ値5.6より小さく治療後の遠隔転移出現の可能性は低く予後良好の可能性が高い。右画像は治療後1ヶ月のPET/CT画像で腫瘍部集積は1.7とカットオフ値3.5より小さく局所再発の可能性は低い。  
 治療後9年5ヶ月後の評価で局所再発・遠隔転移認めず、経過良好。

イズが有意に関連した因子(ハザード比<sup>注1)</sup>はそれぞれ0.36/ $p=0.030$ 、0.28/ $p=0.025$ )で、治療後TNRが低いと局所再発出現確率が0.36倍低い(ハザード比0.36)結果となりました。遠隔転移に関しては治療前TNRが有意に関連しており治療前TNRが低いと遠隔転移出現確率が低い(ハザード比0.22/ $p=0.0013$ )結果でした。疾患特異的生存率には治療前TNRと年齢が有意に関連した因子(ハザード比はそれぞれ0.26/ $p=0.013$ 、0.29/ $p=0.023$ )で、治療前TNRが低いと疾患特異的生存率が高い(ハザード比0.26)結果となりました。集積残存率に関しては治療前TNRと同様に遠隔転移出現と疾患得的生存率でそれぞれ有意に関連が認められ、単変量解析同様に集積残存率と治療前TNRの負の相関が反映された結果と推定されました。

## まとめ

頭頸部領域PET検査では $^{11}\text{C}$ -メチオニンは脳や眼窩の集積は低いが唾液腺には生理的集積を認めるなどFDGとは異なった集積を示します。そこで生理的集積を示す部位の例として耳下腺原発癌の $^{11}\text{C}$ -メチオニンPET検出能を検討したところ、正診率は70%ぐらいであるという結果でした。また、頭頸部原発の腺様嚢胞癌の治療効果判定について $^{11}\text{C}$ -メチオニンPETの有用性を検討した結果、治療前の $^{11}\text{C}$ -メチオニン集積は治療後の生存率と遠隔転移出現に関して有意な予測因子

でした。治療後の $^{11}\text{C}$ -メチオニン集積は局所再発出現に関して有意な予測因子でした。

注1) ハザード比とはこの場合、局所再発出現の確率を示すものです。

## 参考文献

- 1) Hasebe M, *et al.*, A study on the prognostic evaluation of carbon ion radiotherapy for head and neck adenocarcinoma with C-11 methionine PET., *Mol Imaging Biol.* 12 : 554-562 (2010)
- 2) Tamura K., *et al.*, Carbon-11-methionine PET imaging of choroidal melanoma and the time course after carbon ion beam radiotherapy., *Anticancer Res.* 29: 1507-1514 (2009)
- 3) 吉川京燦, II C-L-メチオニンによる腫瘍イメージング., *RADIOISOTOPES* 58 : 499-513 (2009)
- 4) Toubaru S, *et al.*, Accuracy of methionine-PET in predicting the efficacy of heavy-particle therapy on primary adenoid cystic carcinomas of the head and neck. *Radiat Oncol* 8 : 143 (2013)

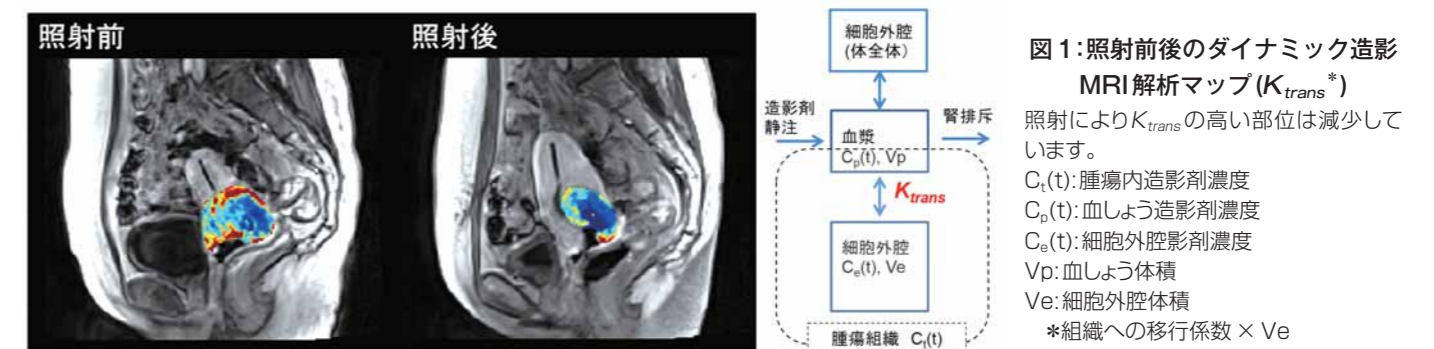


図1: 照射前後のダイナミック造影MRI解析マップ( $K_{trans}^*$ )

照射により $K_{trans}$ の高い部位は減少しています。  
 $C_t(t)$ : 腫瘍内造影剤濃度  
 $C_p(t)$ : 血しょう造影剤濃度  
 $C_e(t)$ : 細胞外腔造影剤濃度  
 $V_p$ : 血しょう体積  
 $V_e$ : 細胞外腔体積  
 \*組織への移行係数  $\times V_e$

像化する手法です。このため、撮り方を工夫すると水分子に目印をつけることができます。目印を付けた水の動きを追うことで水の拡散を画像化できる手法が拡散強調MRIです。腫瘍のように細胞増殖が盛んなところでは細胞がひしめき合い、水の拡散が抑制されます。この様子をとらえることで腫瘍を描出することが可能となるのです<sup>1)</sup>。従来は主に細胞の外の水拡散の様子を主に画像診断に用いてきましたが、当チームでは細胞内や近傍の水に絞って水の動きを測定し、さらに詳細な腫瘍情報を得るべく研究を進めています<sup>3)</sup>。この研究により、重粒子線照射中の水拡散変化をより安定的に測定することが可能となりました(図2)<sup>4)</sup>。

(3) 体内の触診、MR エラストグラフィ

疾患や機能障害などによって細胞に変化が生じると、生体組織の硬軟(粘弾性率)は変化します。このため触診は医療臨床現場において臨床診断に欠かせない基本的な技法のひとつであり、現在でもさまざまな場面で活用

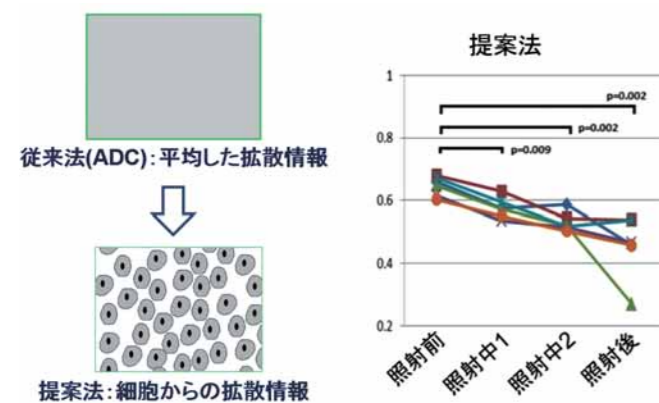


図2: 水の拡散で腫瘍細胞の構造を定量化

MRIでは水拡散を画像化できるが、当チームでは腫瘍細胞の構造を選択的に反映する水拡散定量化を提案している(左図)。この手法で、照射による変化をより鋭敏に観測することができた(右図)。

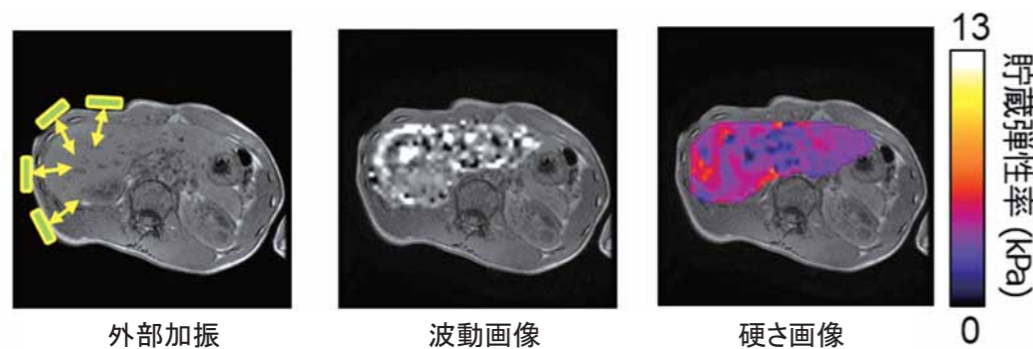


図3: MR エラストグラフィ

MRI 撮像に同期して外部から振動を加え(左図)、波動画像を作成し(中図)、その伝搬の状態から硬さを計算する(右図)。

されています。例えば、リンパ節の腫脹、急性腹症(虫垂炎など)、乳がん検査など医療技術が進歩した現代においても触診の重要性は疑う余地がありません。

しかし、触診は体表から届く範囲が限定されており、深い位置にある臓器や腫瘍等の硬さを推定することは困難です。また、その技術は個人の技量にも左右されるため、客観性に乏しい技法ともいえます。

MRE (MR エラストグラフィ)は、MRI 撮像に同期して体に振動を加えることで、体内組織の硬さを定量化できる技術です。痛みを伴わず正確に体内の諸臓器の変化を捉えるものとしてその臨床応用が期待されています(図3)<sup>5)</sup>。当チームでは千葉大学フロンティア医工学センターとの共同で、この技術を腫瘍診断や照射後の周囲正常組織のモニタリングに応用するための研究を行っており、重粒子線治療に適した測定法への独自改良もすすめています<sup>6)</sup>。放医研で得られた MRE 基礎技術の一部は研究用シーケンスとして世界の研究サイトにも供給されています。

また、超音波検査においても生体の硬さ測定が行えるようになってきているので、ふたつ手法の比較研究を行い、それぞれの長所を生かした高精度の定量化に挑戦しています<sup>7)</sup>。

2. 診断高度化を実現する PET-MRI 一体型ディテクタ

腫瘍診断に PET は欠かせないものとなっていますが、通常は形態情報を得るために CT 機能を備えているのが一般的です (PET-CT)。しかし、最近では被ばく量の低減やより多くの形態情報を得ることなどを目的として、

PET と MRI を統合した PET-MRI の開発が試みられています。PET-MRI には他にも多くの利点があります。無被ばくの MRI を用いて PET 測定中の体動をモニターできることもその一つです。例えば、呼吸による体動をモニターし、その情報を PET にフィードバックすれば、呼吸移動による位置ずれの影響を受けずに正確に腫瘍の質的診断ができるだけでなく、重粒子線治療における呼吸同期治療での重要な生体情報の提供も可能です(図4)。

当チームでは PET 開発をしている分子イメージング研究センター山谷チームとの共同研究で独自の PET-MRI 装置の開発を行っています<sup>8)</sup>。これは PET 検出器を MRI 信号受信用の RF コイルと一体化させることにより、コンパクトで高感度・高解像度の一体型ディテクタを制作するものです。山谷チームが開発している PET 検出器は、近接しても画像の劣化がない DOI (Depth of Interaction) 構造を有しています。この技術を用いて、PET 検出器を MRI 受信コイルより生体に近接させる、世界に例を見ないデザインを目標としています。この技術が臨床応用可能となれば、すでに稼働している多くの MRI 装置に PET を設置することが可能となり、PET-MRI の普及に大きく貢献するものと考えられます。

以上のように当チームでは、重粒子線治療診断の高度化に向けた MRI 情報の定量化を実現するために、工学系・臨床系の多くの研究者・医師・技術スタッフの方々のご協力を得て、基礎から臨床応用に至る広い領域で研究を行っています。今後も引き続き、重粒子線治療への臨床応用に向けた画像診断研究を推進していきます。

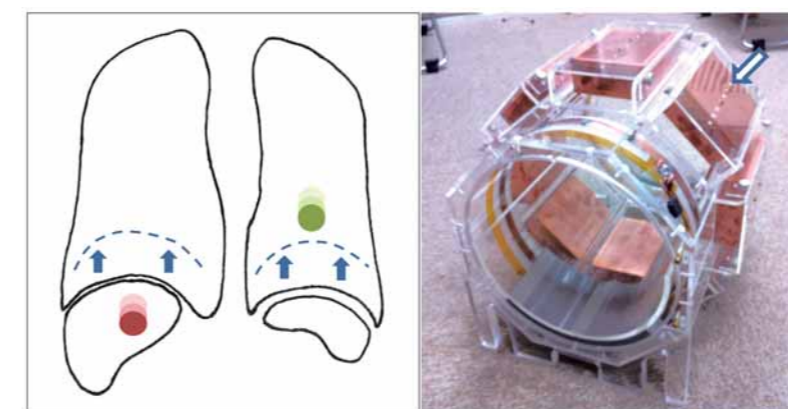


図4: 呼吸による PET 画像劣化と、その補正能力を有する PET-MRI 用コイル

呼吸(左図矢印・破線)による腫瘍の移動(赤: 肝臓がん、緑: 肺がん)は PET 画像の劣化をもたらすが、PET-MRI であれば、リアルタイム MRI による補正でこの問題を解決できる。右図はコンパクト一体型 PET-MRI 検出器を実装できるようにシールドボックスが装備されている(矢印)。

参考文献

- 1) Kozlowski, P. *et al.* Combined diffusion-weighted and dynamic contrast-enhanced MRI for prostate cancer diagnosis-correlation with biopsy and histopathology. *J Magn Reson Imaging* 24, 108-113 (2006)
- 2) Takayama, Y. *et al.* Prediction of early response to radiotherapy of uterine carcinoma with dynamic contrast-enhanced MR imaging using pixel analysis of MR perfusion imaging. *Magn Reson Imaging* 27, 370-376 (2009)
- 3) Tachibana, Y. *et al.* Analysis of multiple B-value diffusion-weighted imaging in pediatric acute encephalopathy. *PLoS One*. 8, e63869 (2013)
- 4) Tachibana, Y. *et al.* Efficacy of multiple b-value DWI analysis to detect changes in cervical cancer of uterine while charged particle radiation therapy. *European Congress of Radiology*. C-1318 (2014)
- 5) Ehman, R. L. Science to practice: can MR elastography be used to detect early steatohepatitis in fatty liver disease? *Radiology* 253, 1-3 (2009)
- 6) Suga, M. *et al.* Gradient-Vibrated MR Elastography for Charged Particle Radiation Therapy Assessment: A Preliminary Human Study. *National Institute of Radiological Sciences Annual Report*, [http://www.nirs.go.jp/publication/annual\\_reports\\_en/pdf/2011/02.pdf](http://www.nirs.go.jp/publication/annual_reports_en/pdf/2011/02.pdf), 20-21 (2012)
- 7) Kishimoto, R. *et al.* Diagnostic potential of Shear Wave Velocity measurement using Acoustic Radiation Force Impulse Imaging for cervical lymph node metastasis. *European Congress of Radiology*. C-0368 (2014)
- 8) Nishikido, F. *et al.* Feasibility of a brain-dedicated PET-MRI system using four-layer DOI detectors integrated with an RF head coil. *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section A: Accelerators, Spectrometers, Detectors and Associated Equipment* 756, 6-13 (2014)



# 粒子線治療など放射線領域における 統合型データベースの構築

先端研究基盤共用推進室

●奥田 保男・長谷川 慎

## はじめに

放医研では、炭素線治療多施設共同研究や JASTRO (Japanese Society for Radiation Oncology) からの依頼による放射線治療の実態調査ならびに症例調査を開始することを予定しています。前者の目的は、「炭素イオン線治療の有用性を示すべく、客観性、再現性のある臨床的エビデンスを取得する」ことであり、国内炭素イオン線治療施設間の密な連携・協力により、短期間に多数例を集積して効率的に研究を進め、炭素イオン線単独による短期小分割照射などを検証しつつ、治療法としてさらなる進化をめざすと共に、最終的には炭素線治療ガイドラインの作成や高レベルでのエビデンスの獲得を行うことを目標としています。後者は、全国の放射線治療の情報を収集し分析することで、施設や地域としての治療成績の改善や医療の質の向上をめざすものです。

そこで、これらを実現させるための基盤技術としてサーバ、データベース、インフラ、セキュリティなどを整備しましたので、これらの技術的な解説をします。

## 1. 効率的で冗長なシステム

従来、サービスとこれを提供するサーバの関係は、図1に示すように1対1であることが一般的でしたが、コンピュータの高性能化に伴い、計算資源などが余剰な状



従来: サービスの数だけサーバが必要  
仮想化: 1台のサーバで複数のサービスを提供

図1: サービスの提供に関する方式

態となってきたため、この資源を効率よく利用できるように、コンピュータの物理的計算資源を論理的に複数の計算資源として利用する“仮想化”と呼ばれる技術が登場しました。

これは一台のサーバ上に複数の“仮想マシン (Virtual Machine, VM)”を動作させ、それぞれを別のコンピュータとして利用することを可能とする技術です。今回開発したシステム(以下、本システム)ではこの技術を用いて、従来のサービス提供形態よりも使用するコンピュータの台数を大幅に減らすことで、システムそのもののコスト、消費電力量、スペースなどの運用コストの削減を実現しています。さらに、“ハイパーバイザ”と呼ばれる仮想マシンを制御するプログラムを利用することで、複数の物理コンピュータ間を連携させ、いずれかのコンピュータに故障が生じても別の領域のコンピュータに役割などを移動させることで(マイグレーション)、サービスの提供における冗長性を確保しています。

これ以外に、利用者数に見合った仮想マシンを用意し、それぞれにデスクトップ OS と必要なアプリケーションソフトをインストールし“仮想デスクトップ”としての利用を可能にしています。これにより、利用者がコンピュータを使う場合、個別のパソコンや専用のシンクライアント端末などからネットワークを通じて本システムのサーバに接続し、サーバ上にある自分のデスクトップ画面を呼び出すことで、各種サービスを利用することができます。

セキュリティの視点からこれを説明すると、研究者が本システム内に設置した仮想デスクトップを用いて、本システムのサービスを利用する場合、本システム内に格納された治療情報などの機微な情報を、利用者のコンピュータ上に送信することなく取り扱うことができるため、情報漏洩などのリスクを低減することができます。

また、ウイルス対策などセキュリティ保護のために、通常はエージェント型(各 OS にインストールするタ

イプ)のセキュリティ保護ソフトを各仮想マシンにインストールして運用しますが、この場合、決まった時間に全ての仮想マシンがウイルスチェックを行うため、コンピュータの処理が集中し利用不能になるケースがあります。これを解決するために、本システムでは統合型サーバセキュリティソリューションを利用し、ハイパーバイザレベルで通信やファイルのアクセスを監視することで、安全で快適な運用を実現しています。

## 2. インフラと認証

本システムにアクセスするためには、図2に示すように専用の接続ソフトウェアを用い SSLVPN (Secure Sockets Layer Virtual Private Network) と呼ばれる技術を用いネットワークに接続する必要があります。これを用いて各種サービスを利用することにより、安全性と利便性の両方を備えた運用を可能としています。

VPN (Virtual Private Network) とは、複数の拠点同士を通信事業者の公衆回線を經由して仮想的に接続し、あたかも組織内のネットワーク上で動作しているかのように種々のサービスなどを個々のセキュリティポリシーのもと利用できるネットワーク技術です。

SSLVPN とは、拠点間を VPN で接続する際に、情報の漏洩やなりすましを防ぐための暗号化通信手順として、インターネット上で標準的に用いられている SSL (Secure Sockets Layer) を利用するものです。これを利用することで、データを送受信する機器間の通信を1

対1で暗号化できるため、ネットワーク上の中継機やその他の機器によるデータの“盗み見”や“改ざん”、“なりすまし”などを防止することができます。この方式以前のVPN接続では拠点双方に専用の装置が必要でしたが、SSLVPNではサーバ側にはSSL-VPN装置が必要ですが、クライアント側はアプリケーションがSSLに対応しているだけで接続できるため、比較的容易に導入・構築することができます。

次に、利用者の認証について解説します。本システムでは、“ワンタイムパスワード”を利用することで、利用者が間違いなく本人であることを認証し強固なセキュリティを確保しています。従来の固定パスワードによるアクセス制御では、十分な機会と時間を与えられた侵入者にとっては容易に突破することができます。しかし、ワンタイムパスワードを利用することで、図3に示すように利用時に1度限り有効なパスワードが都度発行されるため、不正侵入によるリスクを大幅に軽減することができます。本システムでは、時刻同期型ワンタイムパスワード方式を使用し、認証サーバの時計と同期したトークン(ハードウェア或いはソフトウェア)が利用者に配布され、利用者がシステムにアクセスする際に、このトークンからパスワードが生成されます。よって、利用者のパスワードが漏洩する危険性は固定パスワードよりも格段に低いこととなります。

また、本システムでは利用者を認証情報によって識別すると共に、利用者によどのような権限(参照権限、情報の修正権限など)が与えられているかを管理し制御してい

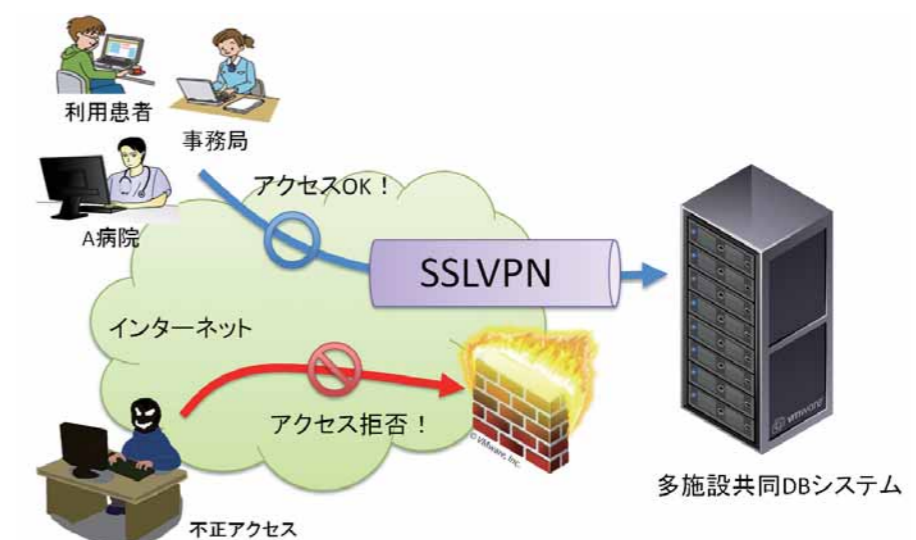


図2: SSLVPN(Secure Sockets Layer Virtual Private Network)

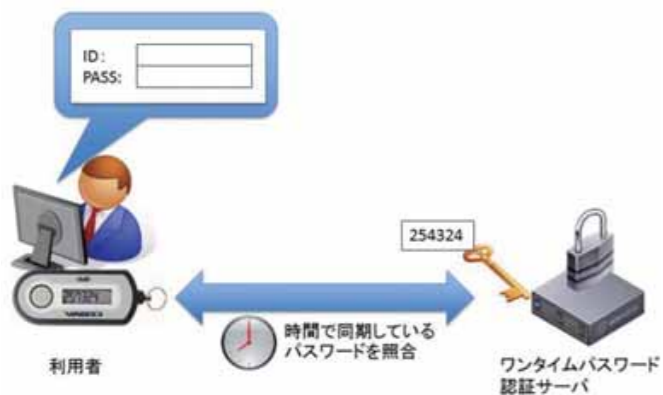


図3:ワンタイムパスワード

ます(アクセスコントロール)。

さらに、SAML (Security Assertion Markup Language) と呼ばれるはユーザの認証や属性、認可に関する情報を記述するマークアップ言語を用い、各サービスの間でこれらの情報を交換することで、一度の認証で複数のサービスが利用できる“シングルサインオン (SSO: Single Sign-On)”を実現しています。これにより、利用者は一度 VPN に接続して認証されれば、利用可能な各サービスを都度再認証することなく、複数のサービスを利用することができます。

### 3. 情報の標準化

データという観点において、異なる多くの施設の治療情報を一元的に収集する際の課題とは、各施設の病院情報システムや DWH (データウェアハウス) に入力されている値やフォーマットなどの整合性がとれていないことです。たとえば、各施設の医療情報システム内の治療日の登録値には < 20140401 >、< 2014/04/01 >、< 2014.4.1 >、< 140401 >、< 平成 26 年 4 月 1 日 >、< H26.4.1 > などがあります。同様に男性は、< 男性 >、< 男 >、< M >、< Male >、< ♀ > として保存されています。視覚的には、これを < 2014 年の 4 月 1 日 >、< 男性 > と認識できますが、システム的には異なったものとしてこれらは認識されます。いわゆる、< human-readable > と < machine-readable > の問題であり、この問題を解決しなければ、収集された情報から統計や解析を行うことは非常に困難であることを意味します。また、よく似たケースとして単位によって入力値が異なることにも注意が必要であり、(例: < 1 Gy >、

< 1000 mGy >)。更に日本語の場合、カタカナや数字などで全角や半角の使用といった問題もあり、他のデータベースに保存された情報を一元的に集約することは容易なことではありません。

これを解決するために、放医研では型などが異なったデータを一括で変換し標準化する変換ツール(以下、本ツール)を開発しました。利用方法としては、必要となる情報を各施設の病院情報システムなどから CSV ファイルとして出力し、あらかじめ該当施設ごとの変換ルールを設定した本ツールに情報を読み込ませます。本ツールは各値を本システムの形式・型に変換、あるいは並び順を変更し CSV ファイルとして出力します。これにより、本システムのデータベースと整合性が取れた情報が各医療機関より放医研に送付されることとなります。よって、各々のデータを人間が確認しながら手入力する必要がないため、データとしてのエラーの低減につながります(オペレータエラーの低減、データ精度の向上)。

また、本ツールでは、情報を該当医療機関から持ち出す際に患者情報を匿名化する機能も有しています。これにより事務局(放医研)側では個人を特定することはできません。ただし、該当施設では必要に応じて、本システムに保存されたデータを復号し患者を識別することができます。

### まとめ

今年度より、この基盤技術を利用して治療に関する情報などが収集されることとなりますが、収集される情報は非常に機微なものであり、利用にあたっては十分な注意が必要です。今後、情報提供などについて、運用ルールなどが整備されるものと思われませんが、情報の収集および連携を行うという行為は、以上に述べた技術的なことばかりではなく、前段として人と人をつなぐことが先決であることを、決して忘れてはならないと考えます。

This document was created using the official VMware icon and diagram library. Copyright (c) 2012 VMware, Inc. All rights reserved. This product is protected by U.S. and international copyright and intellectual property laws. VMware products are covered by one or more patents listed at <http://www.vmware.com/go/patents>. VMware does not endorse or make any representations about third party information included in this document, nor does the inclusion of any VMware icon or diagram in this document imply such an endorsement.

## 報告

### 第 14 回 Coordination and Planning Meeting of the WHO REMPAN Collaborating Centers and Liaison Institutions

## REMPAN 正式メンバーとして初めての参加

福島復興支援本部 / 明石 真言・吉田 聡・赤羽 恵一  
緊急被ばく医療研究センター 被ばく線量評価研究プログラム / 数藤 由美子

### はじめに

世界保健機関 World Health Organization (WHO) は、「全ての人々が可能な最高の健康水準に到達すること」を目的として、1948年4月7日に設立された国際連合の専門機関です。我が国は 1951年に加盟、地域にあつては WHO 西太平洋地域 (the Western Pacific Region) に所属し、アジア地域での貢献も行っています。WHO は自らの活動を支援する大学や研究所を、指定協力センター (WHO collaborating centre, CC) としています。放射線医学総合研究所 (放医研) は、被ばく医療分野として CC に指定された施設の会合である Coordination and Planning Meeting of the WHO REMPAN Collaborating Centers and Liaison Institutions に、1995年10月に広島市の放射線影響研究所で開催されて以降、連携機関として定期的に参加し情報を発信してきましたが、2013年9月に WHO から、緊急被ばく医療、診療用放射線による被ばく、ラドンによる被ばくに関する5分野で CC の指定を受けました。放医研にとって、今回の第14回 REMPAN meeting は、CC の指定にともなう正式メンバーとしての初めての参加となりました。

### REMPAN と会議の概要

チェルノブイリ原子力発電所事故が起きた翌年である 1987年に、スイスのジュネーブに本部を置く WHO は、原子力事故関連 2 条約 (原子力事故の早期通報に関する条約 Convention on Early Notification of a Nuclear Accident と原子力事故または放射線緊急事態の場合における援助に関する条約 Convention on Assistance in the Case of a Nuclear Accident or Radiological Emergency) を受諾し、その履行のため

Radiation Emergency Medical Preparedness and Assistance Network (REMPAN) を設立しました。REMPAN は、被ばく医療を協力内容として含んでいる CC の集まりで、加盟国において放射線による過剰被ばくを受けた人々に、医療と公衆衛生学的な援助を行う国家レベルでの仕組みの構築を援助することを目的としているとともに、放射線被ばくに対する医療の研究開発も目指しています。その構成員は、2014年4月現在、各国 15 機関の正式メンバーと 57 連携機関等からなっており、日本からは放射線影響研究所、長崎大学、放医研の 3 機関です。REMPAN は、2~3 年毎に定期的な会合を持ち、各センターの活動報告と情報の共有を図っています。

今回の The 14th Coordination and Planning Meeting of the WHO REMPAN Collaborating Centers and Liaison Institutions は、ドイツ国ヴュルツブルク (Würzburg) 大学病院核医学科のライナー (Reiners) 教授主催で、5月7日から9日の3日間にわたり開かれ、参加者は 26 カ国と国際機関から約 100 名でした (図 1)。今回は、東京電力福島原子力発電所事故後に行われた最初の会合であったこと、また放医研が REMPAN の正式メンバーになって初めての会合ということ、さらに放医研に対して福島事故の対応を中心とした情報提供を求めら



図 1:参加者の集合写真

れたこともあり、福島復興支援本部から明石本部長(指定研究協力センター長)、吉田副本部長、赤羽住民線量評価チームリーダー、また数藤緊急被ばく医療研究センター生物線量評価研究チームリーダーの4名が参加しました。会合は10のセッションがあり、第一日はそのほとんどが福島原発事故に関する演題でした。他のトピックスとしては、リスクコミュニケーション、協力・支援、甲状腺影響、REMPANメンバー機関からの活動報告や研究・技術協力、研修・訓練、放射線障害治療でした。

明石が“Setting the response infrastructure and early medical response”という演題で事故後初期の医療対応を、また“Follow-up program of TEPCO workers”と題して緊急作業員の健康 Follow-up、さらに“Training of radiation emergency medical professionals in Japan after Fukushima accident”について、吉田は“Food and drinking water restrictions”の中で、我が国の食品と飲料水、また環境影響に関して現状を、赤羽は“Reconstruction of internal and external exposure doses”の演題で住民の外部及び内部被ばく線量を、数藤は“TEPCO Workers biodosimetry”として緊急作業員の生物学的線量評価について、それぞれ口演しました。

## 福島原発事故の食品への影響

会議初日の福島原発事故の初期対応に関するセッションにて、「初期と現在における食品汚染」について発表しましたが、緊急被ばく医療に係るメンバーが多い会議の中で、唯一、環境の汚染と食品について言及しており、日本の食品汚染の現状について理解してもらうことができましたと思います。

事故直後の2011年3月17日から翌年の3月31日まで用いられた放射性セシウム(Cs)の暫定基準値はほとんどの食品に対して500 Bq/kgでしたが、当時の食品のモニタリングデータを見ると、事故後の1~2ヶ月程度は様々な食品でこの基準値を超える値が検出されています。事故時に畑に植わっていた農作物の表面が放射性物質によって直接汚染したことなどが主な原因です。茶や竹の子のように、食品として利用する部分は3月の事故時には存在せず、直接汚染していないにもかかわらず放射性Csが検出されるケースも注目されています。

これは、事故時に汚染した部分(茶の古い葉や親竹)から吸収されて、植物体内を移動した放射性Csが、その春の新茶や竹の子に検出されたものです(転流)。また、乾燥のために地表に放置されていた稲藁の汚染が、それを給餌された肉牛の汚染を招くなどの事態も起こっています。

2012年4月1日以降は、一般の食品の基準値は放射性Csで100 Bq/kgです。食品の検査が引き続き実施されていますが、すべての食品が一様に汚染しているのではなく、現在、広い地域で比較的高い放射性Csが検出されることが多い食品の種類は限られており、キノコ、山菜、狩猟動物などの野生の林産物、および一部の水産物です。森林に沈着した放射性Csは、生物に利用可能な形態のまま長期間森林内に保持される傾向にあります。森林はカリウム(K)などの栄養塩を効率的に再利用する仕組みを備えており、Kと同じアルカリ元素のCsはこの仕組みで循環するためです。また、森林には、キノコやシダ植物のようにCsを蓄積しやすい生物も多く、福島原発事故以前の日本でも、農作物に比べると野生キノコの放射性Cs濃度(大気中核実験由来)は高かったことが知られています。そして事故以降は現在でも、多くの野生キノコに規制値を超える放射性Csが検出されています。山菜として知られるコシアブラなど、今回の事故後に放射性Csを蓄積しやすいことが新たに明らかになった植物もあります。生長中の新しい部位に集まりやすいCsの性質も、山菜中の濃度を高めに行っている原因と考えられます。また、イノシシなどの野生動物へは食物を介して放射性Csが取り込まれるため、動物の食性が重要な因子となっています。

福島県沖の試験操業(非流通)のデータによると、海底で生活する魚種は放射性Cs濃度が低下しにくい状態であり、汚染された海底での食物連鎖が係っていると考えられています。また、淡水魚は比較的高い濃度の放射性Csが検出されている地域が多く、海水環境とは異なる浸透圧や、淡水生態系での食物連鎖の重要性が指摘されています。

## 線量とリスク評価

最初に、放射性ヨウ素による初期内部被ばくの線量再構築に関する三つのアプローチ方法を紹介しました。一

つ目の甲状腺測定は、2011年3月26日から30日にかけて、いわき市・川俣町・飯舘村にて0歳から15歳までの子どもを対象に行われたものです。測定の結果、除染を行う基準であるスクリーニングレベルの0.2  $\mu$ Sv/h (1歳児に対する100 mSvの甲状腺等価線量相当)を超える子どもはいませんでした。急性摂取と慢性摂取のシナリオの違いで評価される線量が異なり、慢性摂取では急性摂取よりも低めの値になることを示しました。二つ目の体内の放射性物質を体外から測定するホールボディカウンタ測定では、ヨウ素131とCs137の比を仮定し、成人の摂取量を基に小児の線量を推定しました。三つ目の拡散シミュレーションでは、3月31日まで屋外に滞在したと仮定すると、推定される甲状腺等価線量は、浜通りで10 mSvより高値、中通りは10 mSv以下、会津地方は10 mSv未満となり、シミュレーションの推定値は、甲状腺の測定結果よりも高い値を示しました。これらのデータから推計した甲状腺等価線量の90パーセントタイルは、1歳の小児では10 mSv未満から30 mSv、成人では飯舘村の20 mSvを除き概ね10 mSv以下の値と推定されました。また、福島県が公表しているホールボディカウンタ測定結果は、2011年6月から2014年3月までの推定値(預託実効線量)として、189,252人中189,226人が1 mSv未満、1 mSvが14人、2 mSvが10人、3 mSvが2人でした。

外部被ばく線量については、福島県の県民健康管理調査で行われている基本調査における線量推定方法及び結果を紹介しました。基本調査では、福島県立医科大学(医大)が福島県全県民に調査票を配布し、それらの回収とデータのデジタル化を行っています。同データは放医研に送られ、放医研が開発した線量推計システムを用いて計算し、医大に返送されます。評価された外部被ばく線量は、住民の方々に順次郵送されます。調査票に記載された事故後4ヶ月間の行動記録と、推計システムに組み込まれた1日毎の線量率マップに基づき、家屋等の遮蔽効果、年齢による体格の違い、事故前のバックグラウンド線量率等も考慮され、外部被ばく線量が実効線量として推計されています。2013年12月31日までに470,234人の外部被ばく線量が推計され、66.3%が1 mSv未満、94.8%が2 mSv未満、99.6%が5 mSv未満で、最大が66 mSvという結果です。放射線作業従事者を除く460,408人では、66.3%が1 mSv未満、

94.9%が2 mSv未満、99.8%が5 mSv未満で、最大が25 mSvでした。

また、飯舘村・田村市・川内村で、日本原子力研究開発機構と放医研により行われた、個人線量計を用いた個人線量当量の測定結果も紹介しました。個人線量計の測定は、通常前面から入射する放射線のみを対象としますが、環境中では人体後方からも放射線の入射があり、実測では、空間線量率に基づいた個人線量推計値に0.7を乗じた値に近くなることを示しました。

## 緊急時作業従事者の生物線量評価

緊急時作業従事者の生物線量評価について、2013年10月公開の研究論文に基づいて解説しました。生物線量評価とは、細胞にあたった電離放射線の線量と、それによって生成された染色体構造異常の頻度との間に一定の線量効果関係があることを利用して、生体が被ばくした線量の推定を行うものです。放医研は日本の被ばく医療の中核機関として、2011年事故発生時から緊急時作業従事者の生物線量評価を一手に引き受けて生物線量評価を実施し、被ばくの診断を支えてきました。実際に受け入れがあったのは2011年3月から7月の間で、計12名、得られた被ばく推定線量値は300 mGy未満(95%信頼限界上限値)で、急性放射線症の症例はありませんでした。この報告は、事故発生後すぐに調査を開始した低線量被ばくのヒト in vivo データとして、また今後の緊急被ばく医療における実践的な対応への示唆に富む経験(Lessons learned from Fukushima)として、大きな関心を呼びました。

本報告では、現在進行中である、転座染色体を指標とした原発事故作業従事者の線量評価の試みについても発表しました。転座染色体は安定型異常なので、被ばく後、長期にわたって観察され、被ばく患者の長期追跡調査や、過去に遡っての線量評価を可能とする手法として期待されています。本年6月の国際標準化機構(International Organization for Standardization, ISO)会議で新たな標準化課題として採り上げられています。

最後に、2011年の事故以降に開発した新たな手法を含む最新の放医研・生物線量評価システムを紹介しました。この報告を持ち帰った方々を通じて手法を知った生物線量評価の研究者たちから、翌月6月のIAEA会議で、

直接多くの照会を受けました。また本報告への評価を反映して、会議期間中に、ヨーロッパの生物線量評価ネットワーク RENE (Realizing the European Network of Biodosimetry) から要請があり、本年10月実施予定の Inter-comparison Study に、EU 外のラボとして初めて放医研が参加することが決まりました。

### ヴュルツブルクの街と大学

ヴュルツブルクはバイエルン州に属し、ロマンティック街道の起点として、またフランケン・ワインの集積地として知られています(図2)。市の中心的役割を果たすヴュルツブルク大学は1402年創立と歴史が古く、正式名はジュリアス・マキシミリアン大学(the Julius Maximilian University of Würzburg)です。当時、プラハ、ウィーン、ハイデルベルク、ケルンとエルフルトの大学に続き、ヨーロッパのドイツ語圏で設立された第6番目の高等教育機関でした。現在10学部、約400人の教授陣と24,000人の学生を擁するドイツでは中堅の大学ですが、これまでに14名のノーベル賞受賞者を輩出しており、レントゲン(Röntgen)の他に病理学のウィルヒョー(Virchow)も含まれています。会議中、ヴュルツブルク大学の核医学科の施設見学が行われました。大学はヴュルツブルク近郊の高台にあり、縦横に並んだ建物群が、丘陵地の地形を活かして機能的に連結されていて、開放的な明るさを感じられました。核医学実験室、PET/CT、患者エリア、排水処理施設などを見学することができました。

ヴュルツブルクの旧市街から遠くない場所に、ヴュル



図2:旧メイン橋から見たヴュルツブルクの象徴的風景、マリエンベルク要塞



図3:当時のまま保存されているレントゲン博士の実験室と初期のレントゲン装置

ツブルク大学の教授であったレントゲン博士が1895年にX線を発見した実験室が当時のまま残されています(図3)。レントゲンの名前が壁に記された建物に入ると、透明な板越しではありますが自由に見学が可能です。また、隣の展示室には当時のレントゲン装置などが展示してあり、むき出しのX線発生装置を見ると、放射線防護の概念やそれを支える放射線影響の知識が、放射線の利用と共に形作られたものであることを実感させられます。

会合第2日目の夕方から夜にかけ、ユネスコの世界遺産に登録されているヴュルツブルクのレジデントの地下にあるワインセラー(Staatlicher Hofkeller)(目次画像)で、ワインテイastingが行われました。数多くの巨大なワイン樽が置かれた薄暗く情緒ある雰囲気の中、7種類の白ワインが順番に出されました(スパークリング1、ドライ4、セミスウィート1、スウィート1)。全て美味でしたがそれぞれ味に個性があり、参加者はその違いを楽しんでいました。

### 今後の展望

この歴史ある都市で開催された第14回 REMPAN meeting では、東京電力福島原子力発電所の事故の経緯が大きなテーマでした。レントゲンゆかりの地で、歴史と文化に触れつつ、緊急被ばく医療に関する会議が開催されたのは、大変意義深いことと感じられました。今後この会合の舞台は、近世にはプロテスタントの一派である改革派の拠点であり、第二次世界大戦前には国際連盟の本部が置かれ、現在も国際連合の諸機関等の多くの国際機関が所在する世界都市であるスイスのジュネーブ市に移ります。2017年にジュネーブ市の the Swiss Federal Office of Public Health (FOPH) で、第15回 REMPAN meeting が開催されます。

## 連載

### 橋渡しと連携のための疫学 その4 研究結果の一般化に必要なこと

研究倫理企画支援室 / 小橋 元

#### 1. はじめに

医学研究には、基礎研究から応用研究まで様々なものがあります。それらの多くは人類や社会のために役立つことを念頭に置いて行われてきました。今回は、基礎研究で得られた知見を発展させて臨床試験・介入疫学研究につなげ、さらにはその結果を日常診療・治療、健康政策決定等につなげる「橋渡し研究」、そして研究で取り扱う疾患の特徴と予防に用いる危険要因についてお話をしました。

今回は、疫学研究で対象とする集団についてのお話です。研究計画を立てる段階から、実際の研究の結果を一般化するまでのイメージづくりに重点を置きます。そしてその過程で考えねばならないバイアスや交絡、そしてその調整方法についても簡単に解説します。

#### 2. 疫学研究と統計学的推測

疫学研究では、意図した「仮説」を何かしらの対象を用いて検証します。仮説は、その研究の対象固有の結果ではなく、その研究から普遍的に成り立つと推測できる真理として立てられます。すなわち、たとえば「あるワクチンの投与により副反応の発症率が『この対象において』増加する」というのは結果の予想であり、「あるワクチンの投与により副反応の発症率が『ワクチンを投与されるすべての人々において』増加する」というのが仮説です。

この例で「ワクチンを投与されるすべての人々」のことを、危険曝露人口と言います。研究の対象として危険曝露人口を完全にカバーすることが、現実には不可能であることは言うまでもありません。したがって、研究でデータを集めることができた対象集団の分析結果が、そのまま一般的な対象において同じように成り立つ普遍的なものであるのかどうかはわかりません。そこで「95%信頼区間」「 $p < 0.05$  有意差がある」のような、統計学的な推測をすることになります。

#### 3. 記述統計学と推測統計学

統計学には、観察した集団の個別的なデータを数量化して、その集団の性質を正確に記述する記述統計学と、母集団から抽出した標本に基づいてその母集団全体の特徴や性質を推測しようとする推測統計学とがあります。現代では、一般的に統計学に基づく集団分析などという場合には、推測統計学のことを指します。

推測統計学は、このように、あくまでも「得られた標本のデータを用いて推測を…」ということになるわけですから、標本データをどのように得るかが鍵となり、そのために、疫学研究デザインのテクニックが非常に重要になります。

#### 4. 意識すべき標的母集団と標本集団

疫学研究では、「研究成果を最終的に役立てたい集団(=危険曝露人口)」と「研究で実際にアクセス可能な集団」は異なるのが普通です。前者を標的母集団と言います。前回からくり返し述べている「疫学研究では常に成果の還元を意識すべき<sup>1)</sup>」という考え方に照らせば、「疫学研究を計画する段階から、常に標的母集団を意識すべき」と言えます。

図1は、疫学研究における研究対象者の選定と研究結果の一般化のプロセスを示します。

たとえば、いま、「妊娠中のいくつかの要因が分娩後の子宮収縮不全による大量出血に関係する」との仮説を立てて、臨床疫学研究を計画しているとします。この研究は、最終的には世界中の妊産婦死亡を減らす目的で行うものですから、まずは「合併症をもたない妊産婦」を標的母集団と考えます。

しかし、実際の研究実施のために、世界中のあらゆる場所の、あらゆる時代の妊産婦さんにアクセスすることは到底不可能です。そこで地理的、時間的な設定を行った調査対象母集団として「東京都の病院で妊娠初期から妊婦

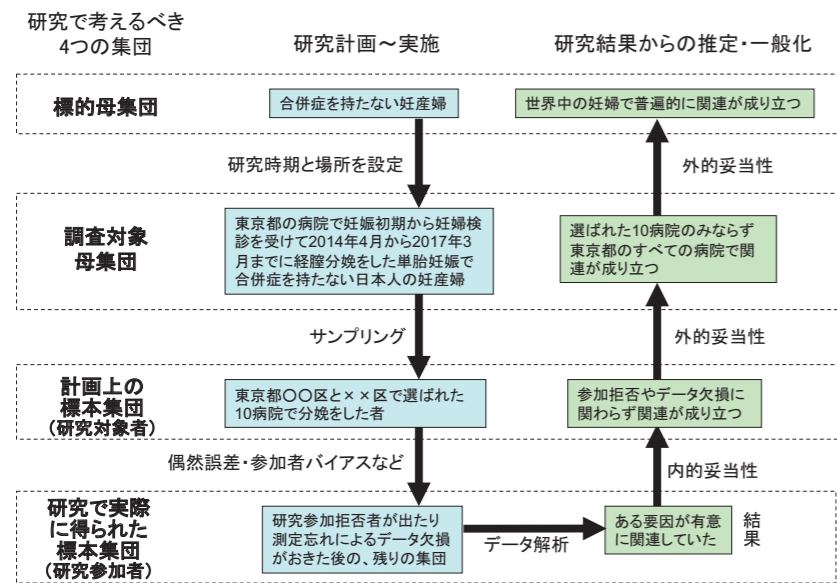


図1：疫学研究における研究対象者の選定と研究結果の一般化のプロセス  
分娩後の子宮収縮不全による大量出血に関する要因を調べる研究の例

研究参加拒否や妊娠中の要因測定忘れによるデータ欠損が、ランダムに起こっているものなのかどうかを検証する必要があります。また、記録されている出血量には羊水量が含まれていることが多いことから生ずる誤差も考慮せねばなりません。

外的妥当性とは、研究デザインから生じる誤差により、標本集団が標的母集団を代表しないために、また観察要因が研究目的を反映しないために、研究の結論から普遍的真理の推測を妨げることがないことです。

この例で言えば、東京都〇〇区と××区で選ばれた10病院がどのような特性を持った病院で、それが東京都の産科施設を代表しているといえるかどうか、日本の都市部である東京都で得られた標本集団が世界の妊産婦を代表しているのかどうか。たとえば都市部の妊婦の多くは里帰り分娩をする可能性がある場合、それが特別な特性をもった集団ではないことを確認する必要があります。分娩後の大量出血の中から子宮収縮不全以外に癒着胎盤や子宮頸管裂傷などの診断がついたものはもちろんあらかじめ除外しておく必要があります。

図1で示すように、研究計画から実施、研究結果の一般化のプロセスはループを形成しています。モデルを一つ一つの部品に分解して、それを逆の手順でまた組み立てて元に戻すようなイメージです。モデルを分解する段階であらかじめ後から再度組み立てることを意識して部品を外しておかないと、後々苦労することになることはよくあります。研究計画を立てる時に、対象の絞り込みの各段階で、その妥当性が許容できないほどに大きく損なわれていないかどうかを一つ一つ確認しながら進めることが、非常に重要です。

### 6. 偶然誤差と系統誤差

繰り返しますが、標本集団での研究結果から得られる頻度やオッズ比などの指標は、あくまでも標的母集団における真の値の推定値でしかありません。真の値と推定値との差を誤差といい、誤差には偶然誤差と系統誤差が

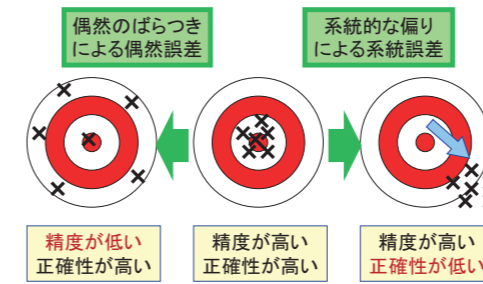


図2：偶然誤差と系統誤差

含まれます。前者は測定の精度に、後者は測定の正確性(真の値からの偏り)に、それぞれ関わります(図2)。

偶然誤差は、標本数を増やしたり、統計学的な検定により、ある程度解決することができます。

一方、系統誤差は、誤差にある方向性(系統的な偏り)がみられる場合で、バイアスと呼ばれます。バイアスは、選択バイアスと情報バイアスとに分類されます(表1)。

バイアスは、研究データが得られた後に調整することはできません。研究計画の段階でこれをできるだけ小さくするように努力することが大切です。しかし、観察研究においてはバイアスを完全にゼロにすることは不可能です。得られた研究結果の価値が損なわれないように、起こりうるバイアスが結果を過大評価させるものなのか過小評価させるものなのかを考えて、事前に適切な対策を取っておくことが必要です<sup>2, 3)</sup>。

研究を実施したり結果を評価する場合、特に新しい要因や複数の関連が弱い危険要因を取り扱う際は、交絡が要

因曝露効果の推定を見誤らせないよう、注意が必要です。

疫学研究で、交絡を調整するために、層別解析、マッチング、多変量解析、無作為化比較試験(randomized controlled trial: RCT)、そして傾向スコア(propensity score: PS)分析などが用いられます。

本稿では、RCTと傾向スコア分析についての基本的なところを解説したいと思います。

### 7. 無作為化比較試験(RCT)

RCTは、介入研究において、介入群と非介入群を、背景要因のバランスのとれた均一な2群にして内的妥当性を確保するために、患者集団を、乱数表やコンピューターの乱数発生などにより、介入群と非介入群に無作為に割り付けます。また、どちらの群に割り付けられたのかを患者さん自身も、治療医もわからないという二重盲検(double blind)を用いることもこの研究方法の特徴です。

このRCTにより、主に選択バイアスと、介入要因以外の要因の交絡を小さくできます。特に交絡の調整に関して、RCTは、他の方法に比べて、未知の要因も調整することができるという大きな利点があります。

### 8. 交絡の制御方法と傾向スコア(PS)分析

交絡は、要因と要因とが影響しあうことをいいます。

表1：選択バイアスと情報バイアス

	バイアスの名称	説明	小橋流別名
選択バイアス	自己選択バイアス	対象者の意思が標本選択に関連してしまう場合に起こる(例えば健康診断参加者は不参加者に比べて健康意識が高いなど)	「はい。喜んで〜!」バイアス
	健康労働者効果	労働者と一般集団では前者のほうに健康な人が多い(健康だから働けるし健康だから健診を受診することによるバイアス)	「病気の人は健診受けないよ」バイアス
	診断バイアス	患者が病気の危険要因曝露を知っている場合は、医師がその病気の診断を下しやすい(例えばピルの服用が問診によってわかった場合は静脈血栓症が診断されやすくなるなど)	「問診で病気の予測がついちゃう」バイアス
	脱落バイアス	疾病が発生すると研究対象から脱落することが多い場合などに起こる	「入院後はなかなかフォローできない」バイアス
	レングスバイアス	病院で発見されたがんの中には、1年に1度のがん検診で発見されたものよりも、急激に進行して症状を出してきたものが増える。そのため検診の効果を過大評価してしまう。	「検診で見つかるのは進行遅いタイプ」バイアス
情報バイアス	リコールバイアス(思い出しバイアス)	症例対照研究などで、過去のことを調査すると、思い出しが人によりまたは質問の仕方により異なってしまふ。また、患者のほうに対照者に比べて真実に思い出そうとする傾向があり、患者の要因曝露が多めに評価されがちである。	「昔のことはよくわからないよ」バイアス
	家族情報バイアス	患者のほうで、家族の同じ疾病に気づきやすい場合、患者群で家族歴が多めに評価される。	「やっぱりあれが悪かったのか…」バイアス
	質問者バイアス	聞き取り調査のとき、対照に比べて、症例には熱心に(根掘り葉掘り)聞いてしまうことがあり、症例での要因曝露が多めに評価されやすくなる。	「そういえばいいおじいさんも…」バイアス

たとえば、肺がん罹患者と健康な対照者とを対象に症例・対照研究を行い、「肺がん罹患者においてライターを所持していた経験を持つ者の割合が有意に高い」という結果が出たとします。今では喫煙が肺がんの危険要因であることがわかっていますので、この結果に「喫煙」が交絡していることは明らかです。

もう一つ例を挙げます。「先進医療を受けた患者さんは予後が悪い」という調査結果はどうでしょうか。この結果には「重症」が交絡していることに容易に気がつきます。

一方、PSとは、「対象者がある研究群(介入群または対照群)に属する確率」です。PSは、治療選択(病院選択にも応用可能でしょうね)に関連する要因を用いて、多変量解析(ロジスティック回帰)により推定します<sup>4)</sup>。PSが同じペアは、「ある群への割り付け確率が同じペア」と見なせるために、観察研究においても、2つの治療方法の効果を比較することができることになります(図3)。

PS分析は、交絡の問題に直接的に対応できるようにRCT並みの高いエビデンスレベルの結果が得られると考えられています。また、PSとして、複数の要因を1つの変数にまとめて取り扱うことになるために、一般の多変量解析に比べて多くの交絡要因の調整が可能となります。

今のところ、PSを推定する最適なモデルを決める統一的な基準はありません。もちろん測定されていない要因はPS分析できません。また、群間でPSに十分な重なりがない場合は、マッチングや層別化が難しく、多くの症例が必要になりますが、PSを多変量解析の独立変数として調整に用いる方法では、すべての症例を解析に用いることができます。

RCTで用いた無作為割付や二重盲検は、残念ながら前向きな介入研究でプラセボが使えるような場合にしか使えません。たとえば、重粒子線治療を希望してきた患者さんに対して、重粒子線治療と光子線治療を無作為に割り付けて、しかもそれを二重盲検で行う介入研究は、倫理的、技術的な観点から、まったく現実味が無いと思われま。その点、PS分析は、後ろ向きの観察研究で、異なった2つの治療群間の背景因子のバランスをとることが可能となり、適用範囲がより広い方法と言えます。

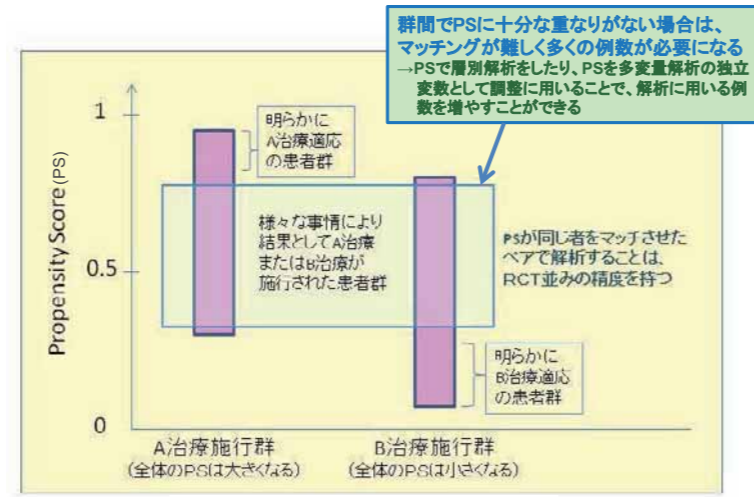


図3: 傾向スコア(PS)分析のイメージ

### 9. おわりに

今回は、疫学研究結果を一般化するために必要なイメージづくりに重点を置いて解説しました。バイアスや交絡とその調整方法に関する詳細については、百花繚乱の成書に譲りたいと思います。ただどうかくれぐれも研究デザインや解析方法・調整方法のテクニックだけが独り歩きすることのないようにと願っています。研究成果が還元される人々の顔を思い浮かべながら、心の通った研究をしていただけたら、筆者としてこれ以上の喜びはありません。

#### 参考文献

- 1) Kobashi G., Hoshuyama T., Sugimori H., *et al.*, What expectations do young Japanese epidemiologists have for the future of epidemiology?: a questionnaire survey of members of the young epidemiologists society for discussing the future of epidemiology. *J Epidemiol* 14:69-71 (2004)
- 2) 小橋 元. 超基本! 疫学研究のススメ (4) 因果関係を見誤らせるもの: バイアスに慣れて予測対応しよう! *臨床栄養* 105:160 (2004)
- 3) 小橋 元. 疫学. NEXT 公衆衛生学(第3版). 村松 幸, 中山健夫編. 講談社サイエンティフィク, pp.26-36 (2010)
- 4) Propensity Score Analysis: Statistical Methods and Applications (Advanced Quantitative Techniques in the Social Sciences). Guo SY, Fraser MW. SAGE Publications, Inc. (2009)

## 2014.10 Vol.57 放射線科学 Radiological Sciences

編集委員会 委員長 明石 真言  
委員 及川 将一/大町 康/勝部 孝則/加藤 悠子  
兼松 伸幸/小久保 年章/下川 卓志  
数藤 由美子/藤森 亮/府馬 正一  
堀口 隆司/山内 正剛/吉本 泰彦  
事務局 企画部広報課

発行日 2014年10月10日  
編集・発行 独立行政法人 放射線医学総合研究所  
National Institute of Radiological Sciences  
〒263-8555 千葉県千葉市稲毛区穴川4-9-1  
電話 043(206)3026 Fax 043(206)4062

本冊子はグリーン購入法に基づく基本方針の判断の基準を満たす紙を使用しています。  
This brochure uses paper that meets the policy standards based on the Green Purchasing Law.