

59巻 6号 目次

特集：癌治療の最前線

巻頭言	奇原 稔 山野 利尚 ...	279
難治性固形癌に対する癌抗原ペプチドパルス樹状細胞を用いた癌ワクチン療法 トランスレーショナルリサーチとしての展開	西岡 安彦 他...	280
当科におけるラジオ波焼灼療法を用いた肝腫瘍治療 -preliminary report-	玉木 克佳 他...	287
悪性神経膠腫に対する中性子捕捉療法 - 混合ビーム (熱中性子と 熱外中性子ビーム) を用いた新しい治療戦略 -	影治 照喜 他...	292
徳島大学における高度医療の支援基盤整備	楊河 宏章 他...	299

総説：

BPニューラルネットワークを用いたサーカディアンリズム源のシステム同定	長篠 博文 他...	304
--	------------	-----

四国医学雑誌総目次 (平成15年)

投稿規定：

Vol 59 , No .6 Contents

Special Issue : Frontiers in cancer therapy

M. Irahara, and T. Yamano : Preface to the Special Issue	279
Y. Nishioka, et al. : Vaccination of lung cancer patients with dendritic cells pulsed with tumor antigen peptides	280
K. Tamaki, et al. : Radiofrequency Ablation of liver tumors -preliminary report-	287
T. Kageji, et al. : Boron neutron capture therapy using mixed neutron beam in patients with malignant glioma	292
H. Yanagawa, et al. : Supporting system for promotion of clinical trials at Tokushima University Hospital	299

Review :

H. Nagashino, et al. : BP neural networks approach for identifying biological rhythm source in circadian data fluctuations	304
---	-----

特集：癌治療の最前線

【巻頭言】

苛原 稔 (徳島大学医学部女性医学教授)

山野 利尚 (徳島県医師会生涯教育委員)

大学病院の重要な使命のひとつに高度先進医療の展開がある。一般病院では実施できない研究的色彩の強い治療法を臨床研究として行い、有効性の評価を報告することは、極めて重要な仕事である。そのために、大学病院としては臨床研究を円滑に進める組織作りや規則の制定が肝要であり、また臨床研究に携わる者は高い倫理性と科学性を身につけなければならない。そしてもうひとつ重要なことは、情報を公開して地域に研究成果を還元する姿勢である。この意味から、本特集で高度先進医療の成績を報告し、一般病院や診療所の先生方に新しい治療法をじっくり知っていただくことは有意義である。

さて、死因の第1位を占める癌に対する治療法の開発は、大学病院が高度先進医療として最も取り組むべきもののひとつである。一般に癌治療は手術療法、化学療法、放射線療法などが行われているが、重要な最近の癌治療にはめざましいものがあり、さまざまな新しい治療手段を臨床に応用できるようになった。そこで、大学病院で行われている高度先進医療のうちで癌治療を取り上げ、特に最近注目されている治療法について、「癌治療の最前線」と題した特集を計画した。

すなわち、分子制御内科学の西岡先生からは、肺癌に対する癌抗原ペプチドパルス樹状細胞を用いた癌ワクチン療法の第1相臨床試験成績を報告していただく。この樹状細胞を用いた方法は、現在最も期待されている免疫学的治療法である。次に、臓器病態治療医学の玉木先生からはラジオ波焼灼療法を用いた肝腫瘍治療を、さらに脳神経外科学の影治先生からは悪性神経膠腫に対する中性子捕捉療法を報告していただく。これらの治療法は有効性が確定されれば、非観血的治療法として今後広く行われると考えられる。最後に、これらの高度先進医療の臨床研究を支援する部門として、徳島大学病院では「臨床試験管理センター」を設置しているが、その専任の助教授である楊河先生から、臨床試験管理センターの仕組みと徳島大学での臨床試験の現状を報告していただく。

これら4人の徳島大学医学部の新進気鋭の若手教官は、各科領域の癌治療の第1人者であり、最先端の治療が紹介されるものと期待している。特集の企画を担当する者として、この特集が読者の研修の一助になれば幸いである。

総 説

難治性固形癌に対する癌抗原ペプチドパルス樹状細胞を用いた癌ワクチン療法 トランスレーショナルリサーチとしての展開

西岡安彦¹⁾, 中川達夫²⁾, 水口和生³⁾, 曾根三郎¹⁾

徳島大学医学部生体防御腫瘍医学講座分子制御内科学分野¹⁾, 徳島大学病院臨床試験管理センター²⁾, 同薬剤部³⁾

(平成15年10月20日受付)

(平成15年11月4日受理)

はじめに

手術不能の進行肺癌に対する標準的治療は化学療法, 放射線療法を中心とした集学的治療が用いられる。一方, 癌免疫療法として非特異的免疫賦活剤 (BCG, N CWS, OK 432など), インターロイキン (interleukin: IL) 2, インターフェロン (interferon: IFN), LAK (lymphokine-activated killer 細胞や腫瘍浸潤リンパ球 (tumor infiltrating lymphocytes: TIL) を用いた受動免疫療法が展開されてきた。しかしながらこれらの免疫療法には既存の治療法以上の臨床効果が確認できなかったことから一部の血液腫瘍や特殊な腫瘍以外には広く適応されるには至っていない。

一方, 1991年の Boon らによる細胞障害性 T リンパ球 (cytotoxic T lymphocytes: CTL) が認識する腫瘍抗原 MAGE (melanoma antigen) の同定¹⁾は, 「癌に対する特異的免疫応答は存在するのか?」という命題に対する明確な解答であるとともに, これらの癌抗原を用いた能動免疫療法という新たな展開につながる大きな発見であった。現在多くの施設で抗原エピトープである癌抗原ペプチドを用いた癌ワクチン療法が進行中である。また, 同時に高い抗原提示能を持つ樹状細胞の培養法が確立され²⁾, 癌抗原提示樹状細胞を用いた特異的免疫療法としての臨床試験も展開されている。われわれは, 平成14年12月より徳島大学医学部倫理委員会の承認のもと「肺癌に対する癌抗原ペプチドパルス樹状細胞を用いた癌ワクチン療法」の第Ⅰ相臨床試験を開始した。本稿では, このような樹状細胞療法の現状と問題点およびわれわれの行っている臨床試験の経過について述べたい。

1. 樹状細胞の特徴と癌免疫療法への応用

樹状細胞は1973年 Steinman ら³⁾により脾臓中に同定された抗原提示細胞であるが, 1992年頃より *in vitro* での培養法が確立され, 癌免疫療法への応用がマウスモデルで検討されるとともに⁴⁾, 臨床応用へと展開されてきた。樹状細胞は, 抗原提示に必要な MHC クラス I, クラス II 分子や共刺激分子である CD40, CD80, CD86 を高発現していること, Th1 誘導に必要な IL 12 の分泌能が高いこと, さらに末梢組織で抗原を取り込んだ後, 所属リンパ節へ移動する能力を有することなどから専門的抗原提示細胞と考えられている。これまでも欧米を中心に樹状細胞を用いた癌免疫療法が試みられている。図1に示すように, 樹状細胞療法にはさまざまなアプローチが知られている⁵⁾。樹状細胞の採取法として, 末梢血から直接樹状細胞前駆細胞を純化する方法, 末梢血単球から granulocyte colony-stimulating factor (GM-CSF) と IL 4 を用いて, また骨髄の CD34 陽性血液前駆細胞から GM-CSF と tumor necrosis factor- α (TNF- α) を用いて樹状細胞を誘導する方法がある。癌抗原の処理方法としては, 癌抗原ペプチド, 蛋白あるいは遺伝子を用いる方法や, 癌細胞の溶解物を用いる方法, 癌細胞と樹状細胞を融合して用いる方法などがある。臨床では, 末梢血単球から誘導した樹状細胞に癌抗原ペプチドをパルスした後, 癌患者に免疫する手法が用いられる場合が多い。実際にこれまでの報告では GM-CSF と IL 4 で誘導した未熟樹状細胞を用いたメラノーマに対する臨床試験が多い。今回われわれは, 肺癌患者を中心に, より抗原提示能の高い成熟樹状細胞を用いた臨床試験を計画した。

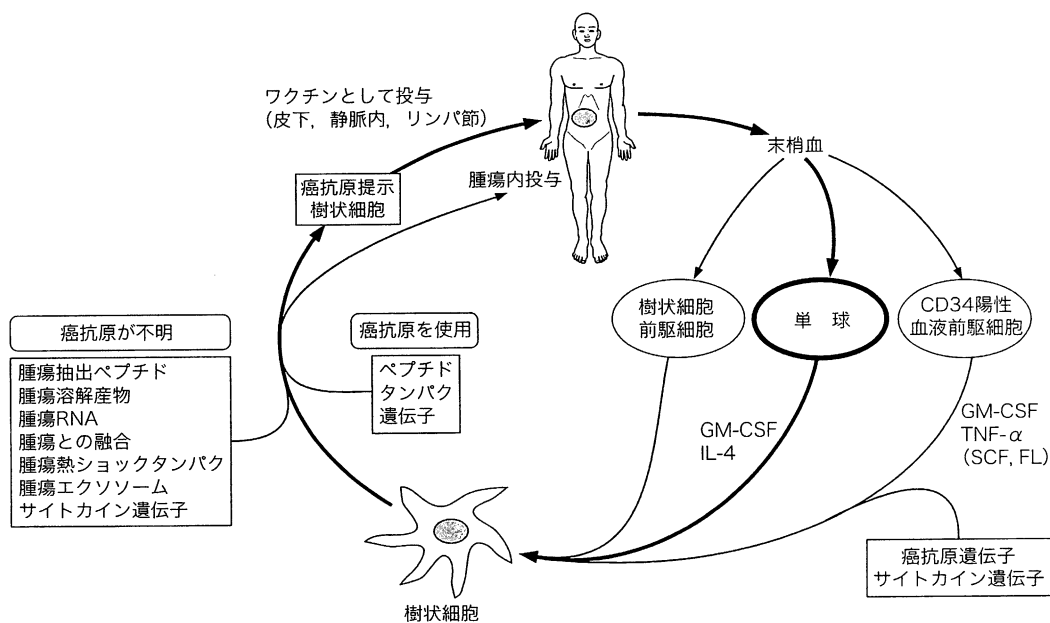


図1 樹状細胞を用いた癌免疫療法

樹状細胞の誘導法には、CD34陽性造血幹細胞、末梢血単球、末梢血樹状細胞を用いる方法がある。現在、臨床試験には単球由来樹状細胞が使用される場合が多い。癌抗原処理方法として多くの方法が報告されているが、臨床試験では主に癌抗原ペプチドが使用されている。

2. 細胞療法による医師主導臨床試験の問題点とその克服

細胞療法による医師主導の臨床試験を行う上で、いくつかの大きな問題点がある。

平成10年に施行された新GCP (Good Clinical Practice) ICH (International Conference on Harmonisation) を受け、本邦においても倫理性と科学性を担保した質の高い臨床試験が要求されている。新GCPは医師主導の臨床試験に対しても適応されることから、細胞療法を進めるには臨床レベルの専用細胞培養施設の整備や、細胞培養に用いるGMP (Good Manufacturing Practice) gradeの試薬の準備が必要となる。しかしながら、このような基盤整備には膨大な費用が必要であり、現状では全国的にみても細胞療法が可能な施設は数施設に限られる。このような中、徳島大学病院においては平成14年11月に臨床試験管理センター生物由来製品調整室が整備された。同時に、文部科学省高度先進医療開発経費の援助も得られたことから学内倫理委員会の承認のもと平成14年12月より難治性固形癌を対象にした樹状細胞を用いた癌ワクチン療法の臨床試験を開始した。現在、多くの診療科の協力を得て臨床試験を進めている。

3. 対象患者の選択基準

本臨床試験においては、対象癌患者の癌組織にターゲットとなる癌抗原が発現していることが必須の条件となる。今回ターゲットとした癌抗原はMAGE 3である。MAGE 3はメラノーマのみならず多くの癌種において発現がみられること、また膀胱癌、消化器癌などに対する治療において一部有効例が報告されていることからその他の癌種においても格好のターゲットとなる可能性がある^{6,7)}。従って本臨床試験における対象癌種を肺癌をはじめとする難治性固形癌 (卵巣癌、腎癌、悪性黒色腫、骨軟部腫瘍など) とした。癌組織のMAGE 3の発現はreverse transcriptase-polymerase chain reaction (RT-PCR) 法によって検討した (図2)。また癌抗原は最終的に9個のペプチドとしてMHCクラスI拘束性に提示されるため、癌患者のHLAの型が使用するペプチドの拘束性と一致する必要がある。一般的に、日本人は約60%にHLA A*2402を有するという特徴から、癌抗原ペプチドの同定もHLA A*2402に関して進められる場合が多い。今回使用するMAGE 3抗原ペプチドであるIMPKAGLLI⁸⁾もHLA A24拘束性ペプチドであることから、HLA A*2402陽性の患者を対象とした。その他の患者選択の基準として、標準的治療が無効であること、

年齢20～75歳で performance status(PS) が0～2であること、3ヵ月以上の予後が見込めることなどがある。

4. 本臨床試験の特徴と樹状細胞誘導法

既に述べたようにこれまでの樹状細胞療法は、末梢血単球からGM-CSFとIL-4を用いて誘導した未熟樹状細胞を用いた報告が多い。しかしながら、樹状細胞の抗原提示能は、未熟樹状細胞からTNF-αやlipopolysaccharide(LPS)により誘導された成熟樹状細胞において明らかに高いことが知られている。また、最近OK-432(Chugai

pharm. Co., Ltd.)で誘導した成熟樹状細胞はTNF-αに比べて細胞障害性T細胞(CTL)誘導効果が高いことが報告されている⁹⁾。そこで、本臨床試験では未熟樹状細胞から菌体成分であるOK-432を用いて誘導した成熟樹状細胞を使用した。図3に本臨床試験における樹状細胞誘導法を示した。樹状細胞誘導に必要なGM-CSF(NCPC GeneTech), IL-4(R&D)はGMP gradeあるいは準GMP gradeで作成されたサイトカインであり、OK-432は臨床で治療薬として使用されている薬剤である。文書にて同意を得た癌患者に対してアフエーシスを施行し単核球を採取した。総処理量は3000～5000ml

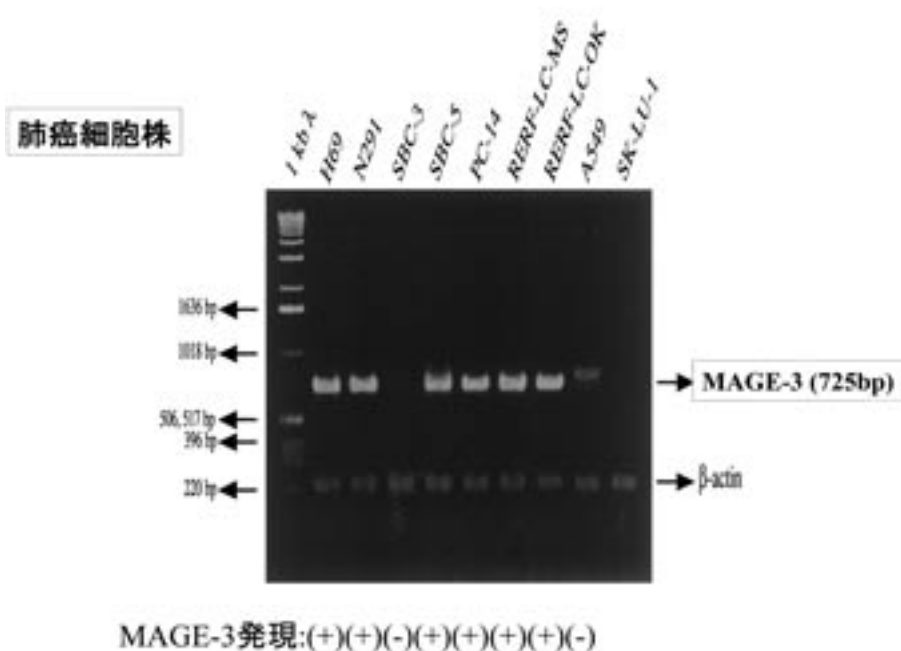


図2 RT-PCRによる癌抗原(MAGE-3)発現の検討
 肺癌細胞株より total RNA を抽出し、MAGE-3特異的プライマー(sense: TGGAGGACCAGAGGCCCCCC, anti-sense: GGACGATTATCAGGAGGCC TGC)を用い、RT-PCRキット(タカラ)でPCR反応を行う(反応条件: 94℃, 1分; 70℃, 1分; 72℃, 2分(35回))。2%アガロースゲル電気泳動後エチジウムブロマイド染色にてMAGE-3に特異的な725bpのバンドを検出した。

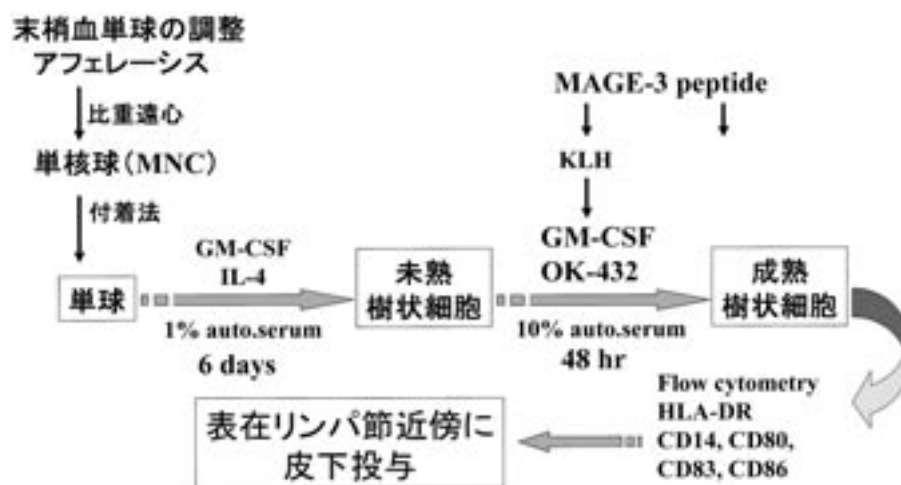


図3 樹状細胞ワクチンの誘導法

で、単核球 $6 \times 10^8 \sim 2.5 \times 10^9$ 個が採取できた。生物由来製品調整室において細胞培養を開始し、残りの細胞は以後のワクチン準備のため液体窒素内に凍結保存した。単核球をプラスチック培養皿に付着させることにより単核球を純化し、GM-CSF 50ng/ml, IL-4 50ng/ml を添加し、1%自己血清存在下の RPMI1640培地を用いて培養を開始した。培養6日目にピペッティングにより未熟樹状細胞を回収し、改めてGM-CSF, IL-4, OK-432と癌抗原ペプチド(HLA-A24拘束性 MAGE-3ペプチド: IMPKAGLLI, MPS社)を50μg/mlで添加し、10%自己血清添加 RPMI1640培地で2日間培養し成熟樹状細胞を誘導した。同時に、コントロール抗原として KLH (Keyhole Limpet Hemocyanin: Calbiochem) を50μg/mlで添加した。最終的に回収した樹状細胞に再度 MAGE-3ペプチドをパルスし、洗浄後患者の皮下リンパ節近傍に投与した。培養ごとに品質管理として樹状細胞の表面抗原の解析と培養液中のエンドトキシン、マイコプラズマの有無をチェックした。

5. 治療プロトコールと評価法

本臨床試験は、第I相臨床試験であり primary endpoint は安全性と有害事象の評価である。樹状細胞の投与数を、1回 1×10^7 個(グループ1), 3×10^7 個(グループ2), 1×10^8 個(グループ3)の3グループの容量増加試験とした。Secondary endpoint が、免疫学的評価と臨床効果である。樹状細胞ワクチンは2週ごとに投与し計4回投与を1クールとした。最終投与後2週目に評価を行い、NC以上の効果が認められた場合には継続投与とした。

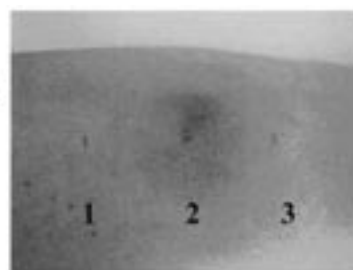
特異的免疫療法の特徴は、免疫療法の評価が科学的に検証可能である点にあり、この点で従来型の免疫療法と大きく異なっている。われわれの臨床試験においても、使用したペプチドに対する遅延型皮膚反応(DTH)および細胞障害性T細胞活性、MHCテトラマーによる免疫反応をモニタリングとして行っている(図4)。

6. 臨床試験の現状と今後の展開

平成15年6月10日現在、樹状細胞の投与量1回 1×10^7 個のグループに3例(肺癌2症例, メラノーマ1症例)

1) 遅延型皮膚反応(DTH)

PBS 100μl, ペプチド10μg/100μl, KLH10μg/100μlを皮内投与
48時間後に判定(陽性:発赤>10mm, 硬結>5mm)



結果: 1. 陰性、2. 陽性、3. 陰性

2) MHC tetramer

MAGE-3(IMPKAGLLI)/HLA-A*2402/PE
(MBL, ProIMMUNE)

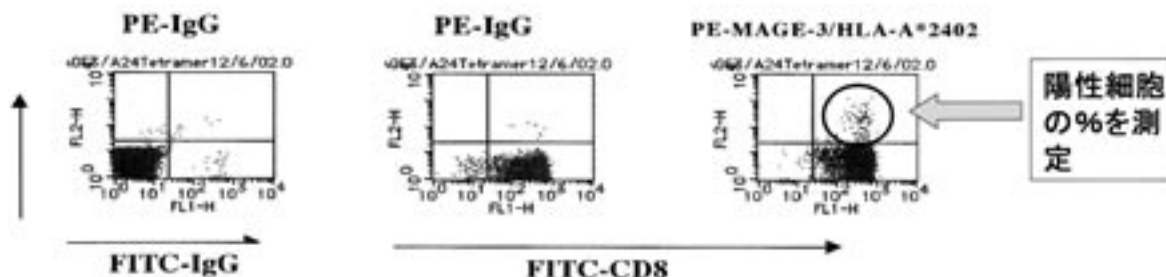


図4 免疫学的モニタリング法

- 1) 遅延型皮膚反応 (delayed type hypersensitivity: DTH): 症例における治療後のDTH反応。
- 2) MHCテトラマー (MHC tetramer): HLA/抗原ペプチド複合体の4量体(テトラマー)を作成することで、安定してT細胞に結合することから、蛍光標識したテトラマーを用いてフローサイトメトリー法で抗原特異的T細胞数を測定する方法。図は、FITC標識抗CD8抗体との二重染色。

表1 グループ1 (1回1×10⁷細胞投与)症例の結果

症例	有害事象	DTH		Tetramer + CD8T 細胞 (%)		腫瘍マーカー 低下	臨床効果
		KLH	MAGE 3	(治療前)	(治療後)		
症例	皮膚 (Grade 1) 発熱 (Grade 2)	+	-	0.09	0.10	+	PD
症例	皮膚 (Grade 1) 発熱 (Grade 1)	+	+	0.41	0.30	-	PD
症例	皮膚 (Grade 1) 発熱 (Grade 1)	+	-	0.05	0.06		PD

PD: progress disease

の進行癌患者がエントリーした。3例のまとめを表1に示す。有害事象は, grade 2までの発熱と grade 1までの投与局所の皮膚反応(発赤)であった。1例で癌抗原ペプチドに対するDTHが陽転したが臨床効果はPDであった。また, 1例で血清腫瘍マーカーの低下が見られた。以上から, 現在までのところOK 432を用いて誘導した成熟樹状細胞を用いた癌ワクチン療法は安全に実施可能と思われる。今後, 樹状細胞の投与量を増やして検討を進める予定である。

おわりに

これまでの報告では, 樹状細胞療法を用いた癌ワクチン療法は当初期待されていた程の有効率は得られていない。しかしながら, 実際に腫瘍特異免疫が誘導され, 一部の患者に腫瘍退縮がみられているのも事実である。従って, 今後も臨床試験を進めると同時に免疫学的モニタリングによってどのような症例に有効であるかを詳細に検討することが重要であろう。また, 樹状細胞ワクチンに関しては, 樹状細胞の source, 樹状細胞の誘導法, 癌抗原の処理方法, 投与量, 投与ルート, 投与スケジュールなどまだまだ不明の点が多い。今後もより効果的な樹状細胞を確立するよう基礎・臨床の両面から更なる検討が必要と思われる。

謝 辞

本臨床試験を開始するにあたり生物由来製品調整室の整備にご尽力いただいた徳島大学病院長の香川 征教授をはじめ臨床試験にご協力いただいた各診療科の先生方に深謝致します。

文 献

- 1) van der Bruggen, P., Traversari, C., Chomez, P., Lurquin, C., *et al.*: A gene encoding antigen recognized by cytolytic T lymphocytes on a human melanoma. *Science* 254: 1643, 1991
- 2) Steinmann, R. M., Cohn, Z. A.: Identification of a novel cell type in peripheral lymphoid organs of mice. I. Morphology, quantitation, tissue distribution. *J. Exp. Med.*, 137: 1142-1162, 1973
- 3) Sallusto, F., Lanzavecchia, A.: Efficient presentation of soluble antigen by cultured human dendritic cells is maintained by granulocyte/macrophage colony-stimulating factor plus interleukin 4 and downregulated by tumor necrosis factor alpha. *J. Exp. Med.*, 179: 1109-1118, 1994
- 4) Nishioka, Y., Hirao, M., Robbins, P. D., Lotze, M. T., *et al.*: Induction of systemic and therapeutic antitumor immunity using intratumoral injection of dendritic cells genetically modified to express interleukin12. *Cancer Res.*, 59: 4035-4041, 1999
- 5) 西岡安彦, 曾根三郎: 肺癌の特異的免疫療法, 内科 88: 873-877, 2001
- 6) Sadanaga, N., Nagashima, H., Mashino, K., Tahara, K., *et al.*: Dendritic cell vaccination with MAGE peptide is a novel therapeutic approach for gastrointestinal carcinomas. *Clin. Cancer Res.*, 7: 2277-2284, 2001
- 7) Nishiyama, T., Tachibana, M., Horiguchi, Y., Nakamura, K., *et al.*: Immunotherapy of bladder cancer using autologous dendritic cells pulsed with human lymphocyte antigen A24 specific MAGE 3 peptide.

- Clin. Cancer Res., 7 : 23-31, 2001
- 8) Tanaka, F., Fujie, T., Tahara, K., Mori, M., *et al.* :
Induction of antitumor cytotoxic T lymphocytes
with a MAGE-3 encoded synthetic peptide presented
by human leukocyte antigen A24. *Cancer Res.*,
57 : 4465-8, 1997
- 9) Nakahara, S., Tsunoda, T., Baba, T., Asabe, S., *et al.* :
Dendritic cells stimulated with a bacterial product,
OK-432, efficiently induce cytotoxic T lymphocytes
specific to tumor rejection peptide. *Cancer Res.*,
63 : 4112-4118, 2003

Vaccination of lung cancer patients with dendritic cells pulsed with tumor antigen peptides

Yasuhiko Nishioka¹⁾, Tatsuo Nakagawa²⁾, Kazuo Minakuchi³⁾ and Saburo Sone¹⁾

¹⁾Department of Internal Medicine and Molecular Therapeutics, Course of Medical Oncology, The University of Tokushima School of Medicine, ²⁾Clinical Trial Center for Developmental Therapeutics, and ³⁾Division of Pharmacy, Tokushima University Hospital, Tokushima, Japan

SUMMARY

Dendritic cells (DCs) are the most potent antigen-presenting cells. DCs pulsed with peptides of tumor-associated antigens (TAA) have been used in cancer immunotherapy. An early clinical study demonstrated the safety of these trials, but the clinical effect was not sufficient. Most studies have used immature DCs generated from peripheral blood monocytes with granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF) and interleukin-4 (IL-4). Here, we conducted phase I clinical trial of active immunotherapy using mature DCs induced by a streptococcus derivatives OK-432. DCs were generated from blood monocytes by culturing with GM-CSF and IL-4 for 6 days and then GM-CSF, IL-4 and OK-432 for 2 days. Before injection, DCs were pulsed with MAGE-3 peptide (IMPKAGLLI), which is restricted for HLA-A*2402, and keyhole limpet hemocyanin (KLH) as a control antigen. We selected HLA-A*2402-positive patients who had advanced solid tumors expressing MAGE-3 mRNA. DC vaccine was administered subcutaneously every 2 weeks for a total of four vaccinations in a dose-escalation design at the dose level per cohort of 0.1 (Group 1), 0.3 (Group 2) and 1 (Group 3) $\times 10^8$ DCs/injection. Immunological monitoring with delayed type hypersensitivity (DTH) reaction and MHC tetramer was performed. Three patients with advanced solid tumor (two lung cancer and one melanoma patients) were so far enrolled in Group 1 of this study. This protocol was well tolerated. A mild fever (Grade 1 to 2) and local reaction of injection site (erythema and induration: Grade 1) were found in all patients. DTH for MAGE-3 peptide became to be positive after fourth vaccination in one patient. The decrease of tumor marker (CEA) was found in one patient. However, clinical responses in all three patients were not observed. These results indicated that vaccination with mature DCs (0.1 $\times 10^8$ DCs/injection) was safe and feasible, but further analysis using the higher dose of DCs was required to assess the immunological and clinical responses.

Key words : dendritic cells, MAGE-3, mature DCs, OK-432, HLA-A*2402

総 説

当科におけるラジオ波焼灼療法を用いた肝腫瘍治療 - preliminary report -

玉 木 克 佳¹⁾, 柴 田 啓 志²⁾, 浦 田 真 里¹⁾, 板 垣 達 三¹⁾, 大 塩 敦 郎¹⁾,
井 本 佳 孝¹⁾, 岡 本 耕 一¹⁾, 佐 藤 康 紀¹⁾, 青 木 利 佳¹⁾, 福 野 天¹⁾,
居 和 城 宏¹⁾, 村 田 昌 彦¹⁾, 筒 井 朱 美¹⁾, 六 車 直 樹¹⁾, 岡 久 稔 也¹⁾,
岡 村 誠 介¹⁾, 本 田 浩 仁¹⁾, 清 水 一 郎¹⁾, 伊 東 進¹⁾

¹⁾ 徳島大学医学部病態予防医学講座臓器病態治療医学分野

²⁾ 田岡病院内科

(平成15年10月6日受付)

(平成15年10月31日受理)

はじめに

肝腫瘍に対するラジオ波焼灼療法 (radiofrequency ablation: RFA) は, 導電体に電流を流すと電子の移動に伴う摩擦により熱が生じるという導電加熱を応用し, 悪性新生物などの病変組織を凝固, 壊死させるという原理の治療法である¹⁻³⁾。経皮的エタノール注入療法 (percutaneous ethanol injection therapy: PEIT) と比較し治療セッション数が少なく確実に治療が可能と考えられ⁴⁾, 最近広く臨床で行われるようになってきた。われわれも2000年6月から積極的にRFAを導入しており, 今回RFA治療の紹介と我々の施設での成績について報告する。

R F A

現在わが国では, Cool-tip RF システム (Radionics), RITA500PA (RITA Medical Systems), RF2000, LeVeen 電極針 (Radio Therapeutics 社) の3機種が自己購入というかたちで使用可能である。Cool-tip RF システムは17Gの単針形状という穿刺の簡便性, 安全性を考慮したデザインとなっており, 電極針内部に冷却水を還流させ, 電極針周辺のインピーダンスの上昇を抑えることにより広い凝固壊死が得られるように工夫されている。RITA 500PA, RF2000は腫瘍内部で内蔵された展開針を展開することにより, 物理的に焼灼のボリュームを拡大し, より広い凝固壊死が得られるという方式をとっている。当科でのRFAは, 55病変に対しLeVeen電極針を使用

し, 82病変に対しcool tip RF needleを使用した。LeVeen電極針を使用した症例のうち34病変に多段階展開法 (LeVeen電極針を半展開, 全展開と展開し, 2段階で焼灼を行う方法) を行った (図1)。

適 応

当科におけるRFAの適応としては, 肝細胞癌 (hepatocellular carcinoma: HCC), 転移性肝癌にかかわらず, 腫瘍径3cm以下, 腫瘍数3個以下を原則としているが, 3cm以上の大きな腫瘍に対しても複数回の穿刺, 焼灼を行うことにより治療を行っている。また, 肝機能の面でT-Bil 3.0mg/dl以下, HPT30%以上, 腹水コントロール可能な症例を適応としている (表1)。

表1 当科におけるRFAの適応

腫瘍径	3 cm以下	
腫瘍数	3 個以下	
肝機能	T-Bil < 3.0mg/dl 以下	HPT > 30%
	腹水コントロール可能	

対 象

当科での対象を表2に示す。

HCCは77症例106病変, 肺, 大腸からの転移性肝癌は21症例30病変, 結節型胆管細胞癌 (cholangiocellular carcinoma: CCC) は1症例1病変であった。RFAは, 腫瘍の局所治療を目的に, HCC90病変, 転移性肝癌17

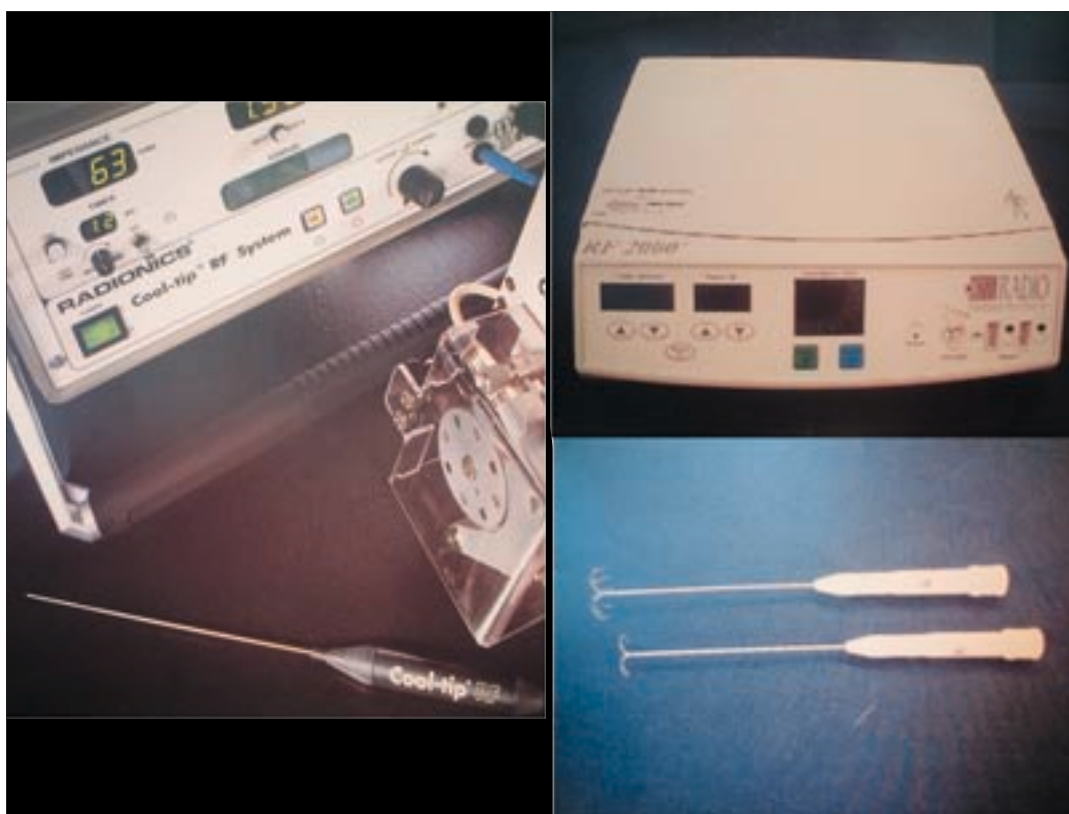


図1 RFAの装置

cool tip RF needle (左)は82病変に対して使用した。LeVeon 電極針(右)は55病変に対して使用,うち34病変に多段階展開法を用いた。

表2 対象の内訳

症例	99例	137病変
	肝細胞癌	77例 106病変
	転移性肝癌	21例 30病変
	胆管細胞癌	1例 1病変
性別	男性: 78症例	女性: 21症例
平均年齢	男性 63.7歳	女性 70.5歳
平均腫瘍数	肝細胞癌: 平均1.37個 (1~3個)	
	転移性肝癌: 平均1.55個 (1~4個)	
平均腫瘍径	肝細胞癌: 平均3.3cm	
	転移性肝癌: 平均5.3cm	
背景肝(肝細胞癌)	正常肝: 14症例	
	慢性肝炎: 35症例	
	肝硬変: 57症例	

病変数: 画像検査もしくは生検にて診断したもの

病変に対して行い,集学的治療の一環としてHCC16病変,転移性肝癌13病変に対して行った。男性は78症例,女性は21症例,平均年齢は,男性63.7歳,女性70.5歳であり,腫瘍数はHCCでは1~3個(平均1.37個),転移性肝癌では1~4個(平均1.55個)であった。HCCの平均腫瘍径は3.3cmであり,3cm以下は63病変(59%),3.1cm

以上は43病変(41%),転移性肝癌の平均腫瘍径は5.3cmであり,5cm以下は18病変(60%),5.1cm以上は12病変(40%)であった。またCCCは1病変で腫瘍径は11cmであった。

HCC症例の背景肝は正常肝が13.2%であり,HCC症例以外の背景肝は全て正常肝であった。

治療

穿刺

当科では,腫瘍の局在部位に関係なく,超音波で穿刺ルートを確保できれば治療可能と考えている。ほとんどの症例は局所麻酔下に経皮的に治療を行っているが,穿刺ルートが確保できない,あるいは腸管,胆嚢の近傍で合併症の可能性が高い症例では,全身麻酔下で開腹し,術中エコー下に穿刺を行い,超音波描出困難な症例では人工胸水を用いることで穿刺ルートを確保している⁵⁾。

焼灼

Cool-tip RF システムでは、腫瘍径が 2 cm までの腫瘍であれば 2 cm の電極針を、腫瘍径が 3 cm までの腫瘍であれば 3 cm の電極針を使用し、電極針を病変中央に穿刺できれば 1 回の焼灼で十分なマージンをもって治療できる。また、3 cm 以上の大きさの腫瘍であれば、電極針を複数回穿刺、あるいは 1 回目の焼灼後、電極針を少し引き抜いたりするといった工夫によって十分な範囲を焼灼することができる。

治療終了の目安としては、通電時間、ロールオフ(RFA による焼灼によって組織が加熱脱水を生じ、インピーダンスが急激に上昇し電流が流れにくくなる状態)、超音波上のマイクロバブルの広がりで判断する。ただし、マイクロバブルの広がりが直接焼灼範囲と対応しているわけではなく、大腸や胆嚢など周辺臓器への障害が及ぶかどうかの判断材料の一つとなる。

効果判定

治療効果判定にはダイナミック CT が用いられることが多く、腎機能低下や造影剤アレルギーをもった症例では MRI での効果判定を行っている。造影早期相で造影効果が消失していること、造影後期相で造影効果のない凝固壊死領域が術前の HCC よりも大きくマージンが得られているかを確認し、治療終了、治療追加の判定を行っている(図 2)。

合併症

多くの症例で術中の疼痛を認め、肝表面付近の焼灼では特に強かった。一般的には、発熱、電極挿入に伴った肋間の脈管の損傷による血胸、腹腔内出血、胆管損傷、胆嚢炎、肝膿瘍、肝不全、胸水、腹水、皮膚熱傷などが報告されている。当科でも疼痛、発熱は頻度が高いが、肝膿瘍以外の大きな合併症は経験しておらず、比較的 safely に治療が行われていると考えている。

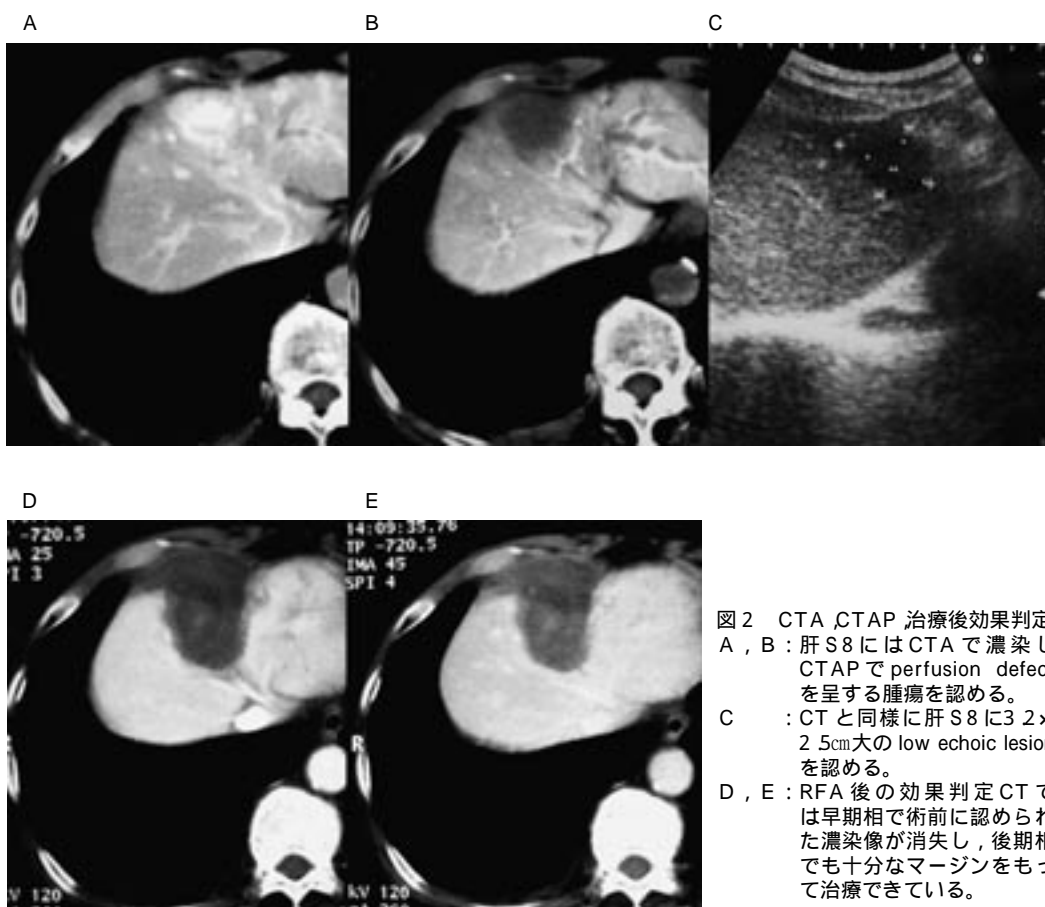


図 2 CTA、CTAP 治療後効果判定
 A, B : 肝 S8 には CTA で濃染し、CTAP で perfusion defect を呈する腫瘍を認める。
 C : CT と同様に肝 S8 に 3.2 x 2.5cm 大の low echoic lesion を認める。
 D, E : RFA 後の効果判定 CT では早期相で術前に認められた濃染像が消失し、後期相でも十分なマージンをもって治療できている。

結 果

治療セッション数は、HCCで平均1.12回、転移性肝癌で平均1.43回であった。局所治療を目的に行った107病変は治療終了後十分な局所治療効果が得られた。局所治療での平均観察期間15ヵ月において、局所再発は、HCC群で6病変(6.7%)に、転移性肝癌群で2病変(11.8%)の計8病変(7.6%)に認められたが、腫瘍径の大きな病変を含んでいることを考えると、良好な局所治療効果が得られたと考えている。また、集学的治療の一環としてRFAを行った病変は、14症例中10症例で死亡し、その平均生存期間は10ヵ月であった。10症例中3症例において肝腫瘍がその予後を決定し、適応外と考えられる症例に対してもその臨床効果は十分に期待できると考えられた⁶⁾。

おわりに

当科では、経動脈的、経皮的治療(PEI, RFA等)を個々の症例によってその適応を十分考慮し、治療を行っている。今後は、残肝の予備能を少しでも良い状態に保つため、RFA治療が重要な地位を占めると考えられる。また、転移性肝癌症例において、手術適応のない

症例であっても、RFA治療を併用することにより予後が改善できる可能性が示唆された。

以上より、更なる技術の向上と、RFAの適応拡大が今後の課題であり、外科的切除に匹敵する治療効果を目指したいと考えている。

参考文献

- 1) Rossi, S., Di Stasi, M., Buscarini, E., Cavanna, L., *et al.* : Percutaneous radiofrequency interstitial thermal ablation in the treatment of small hepatocellular carcinoma. *Cancer J. Sci. Am.*, 1 : 72-81, 1995
- 2) Yi Miao, Yicheng Ni, Jie Yu, Hao Zhang, *et al.* : An ex vivo study on radiofrequency tissue ablation : increased lesion size by using an "expandable-wet" electrode. *Eur. Radiol.*, 11 : 1841-1847, 2001
- 3) Goldberg, S. N. : Radiofrequency tumor ablation : principles and techniques. *Eur. J. Ultrasound*, 13(2) : 129-147, 2001
- 4) Livraghi, T., Goldberg, S. N., Lazzaroni, S., Meloni, F., *et al.* : Small hepatocellular carcinoma : Treatment with radio-frequency ablation versus ethanol injection. *Radiol.*, 210 : 655-661, 1999
- 5) 石川隆, 椎名秀一郎, 寺谷卓馬, 小池幸宏 他 : 横隔膜直下の肝細胞癌に対する人工胸水を用いた経皮的ラジオ波焼灼療法。 *肝臓*, 42 : 690-2001
- 6) Curley, S. A., Izzo, F., Delrio, P., Ellis, L. M., *et al.* : Radiofrequency Ablation of Unresectable Primary and Metastatic Hepatic Malignancies. *Ann. Surg.*, 230 : 1-8, 1999

表3 結 果

平均治療回数	肝細胞癌 : 1.12回 転移性肝癌 : 1.43回
局所再発率*	肝細胞癌 : 90病変中6病変(6.7%) 転移性肝癌 : 17病変中2病変(11.8%) 計8病変(7.6%)

*RFAだけで局所治療した症例

Radiofrequency Ablation of liver tumors - preliminary report -

Katsuyoshi Tamaki¹⁾, Hiroshi Shibata²⁾, Mari Urata¹⁾, Tatsuzo Itagaki¹⁾, Atsuo Oshio¹⁾, Yoshitaka Imoto¹⁾, Kouichi Okamoto¹⁾, Yasunori Satou¹⁾, Rika Aoki¹⁾, Hiroshi Fukuno¹⁾, Hiroshi Iwaki¹⁾, Masahiko Murata¹⁾, Akemi Tsutsui¹⁾, Naoki Muguruma¹⁾, Toshiya Okahisa¹⁾, Seisuke Okamura¹⁾, Hirohito Honda¹⁾, Ichiro Shimizu¹⁾, and Susumu Itou¹⁾

¹⁾Department of Digestive and Cardiovascular Medicine, The University of Tokushima School of Medicine, Tokushima, Japan ; and

²⁾Department of Internal Medicine, Taoka Hospital, Tokushima, Japan

SUMMARY

Radiofrequency ablation (RFA) has recently been used to treat liver tumors. RFA is a safe and effective treatment of liver tumors and requires fewer treatment sessions. Between June 2000 and April 2003, hepatocellular carcinoma (77 patients with 106 lesions) and metastatic liver tumors (21 patients with 30 lesions) and cholangiocellular carcinoma (1 patient with 1 lesion) were treated with RFA. The liver tumors were treated percutaneously or during surgery under ultrasound guidance using a LeVeen needle (55 lesions) and cool tip RF needle (82 lesions).

To evaluate the response, contrast-enhanced CT scans or MRI were obtained. Most patients experienced moderate pain during RFA procedure, especially when the tumor was superficially located.

Complete necrosis was achieved in all HCCs with RFA. This result was obtained with an average of 1.12 sessions per HCC. With a median follow-up of 15 months, HCCs have recurred in 6 of 90 treated lesions (6.7%), and metastatic liver tumors have recurred in 2 of 17 treated lesions (11.8%).

We are initiating a combining RFA of hepatic malignancies with regional or systemic chemotherapy will reduce hepatic and extrahepatic recurrence rates and enhance long-term survival rates. We believe that RFA will be effective treatment to achieve in patients with unresectable metastatic liver tumors.

Key words : Radiofrequency Ablation, hepatocellular carcinoma, liver metastasis

総 説

悪性神経膠腫に対する中性子捕捉療法

- 混合ビーム(熱中性子と熱外中性子ビーム)を用いた新しい治療戦略 -

影 治 照 喜, 溝 淵 佳 史, 永 廣 信 治¹⁾, 中 川 義 信²⁾

¹⁾ 徳島大学医学部情報統合医学講座脳神経外科学分野, ²⁾ 香川小児病院脳神経外科

(平成15年10月17日受付)

(平成15年11月6日受理)

はじめに

神経膠芽腫(glioblastoma: GBM)を代表とする悪性神経膠腫は、脳腫瘍の中でも発育速度が非常に速く、かつ正常組織内に浸潤性に発育するために、正常組織との境界は不明瞭であり、手術技術が進歩した現代においても外科的に全摘出することは困難である。したがって、現在の標準的な治療として、可及的摘出を行った後に、残存腫瘍に対して放射線治療や抗癌剤による化学治療や免疫治療が集学的に行われている。しかしながら、コバルトやリニウム放射線に対して腫瘍細胞は低い感受性を示し、一時的に増殖抑制効果は期待できるものの治癒せしめることはできない。また、抗癌剤による化学療法や

免疫療法、あるいは最近注目された遺伝子治療についても同様に、その効果は一時的であり再発は免れない。神経膠芽腫の治療成績は非常に悪く、平均生存期間は10-12ヵ月でほとんど改善がみられない。この原因として、種々の治療に対する腫瘍細胞が抵抗性を示すことと、正常組織内に腫瘍細胞が浸潤していることが挙げられる。

中性子捕捉療法(boron neutron capture therapy: BNCT)は、細胞内に取り込まれた硼素化合物の硼素(^{10}B)と外部から照射された熱中性子(thermal neutron beam)が細胞内で核反応を生じ、これから生じるアルファ線をj用いて細胞を傷害させる治療である。このアルファ線の飛星は約細胞一個分(約 $10\mu\text{m}$)と非常に短く、かつ生物効果が大きい高エネルギー粒子線である(図1)。ま

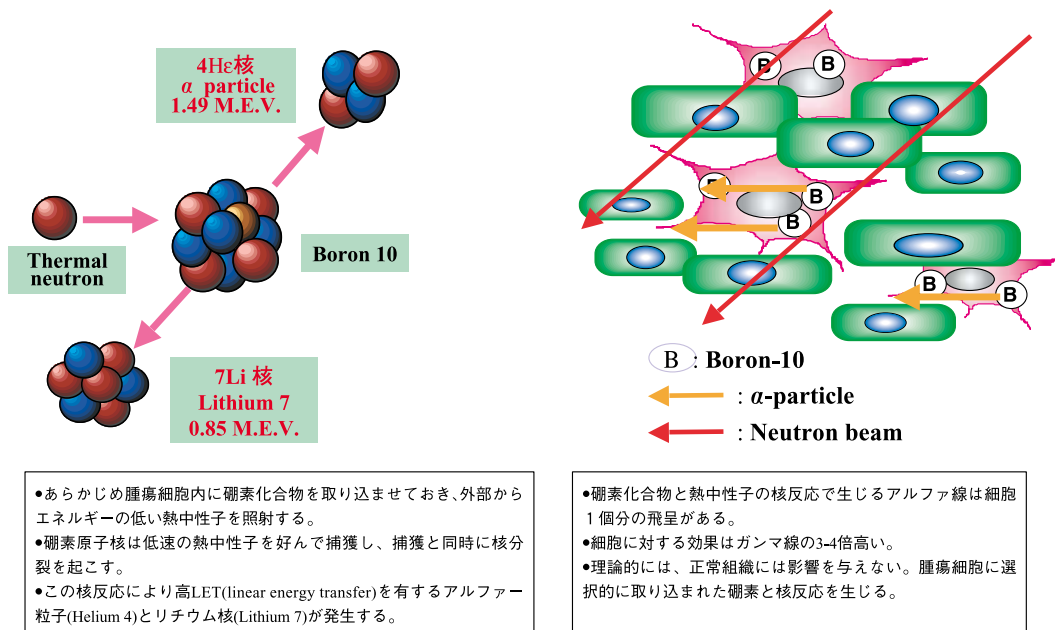


図1 中性子捕捉療法の基本原

た我々が用いている硼素化合物の BSH ($\text{Na}_2\text{B}_{12}\text{H}_{11}\text{SH}$) は、正常組織に取り込まれず腫瘍細胞のみに取り込まれる、細胞選択性が高い化合物である。すなわち、細胞選択性が高い硼素化合物を用いた BNCT は、正常組織を傷害することなく、腫瘍細胞のみに高い治療効果を有する。浸潤性に発育し、種々の従来の治療に対して抵抗性を示す神経膠芽腫に対して BNCT は理想的な治療法である。

BNCT の歴史は古く、1951年には米国ですでに臨床試験が開始されている。しかし期待された治療成績は惨憺たるもので、1年以内に、急性脳腫脹のために全例が死亡した。これは、使用した硼素化合物に問題があり、細胞選択性が低く、正常脳組織に硼素化合物が取り込まれたことが原因と考えられている。このために、一時、BNCT は中断されていたが、新たな化合物として BSH が開発され、これを利用した畠中らが1968年から本邦で BNCT を開始した。1994年からは畠中の後を引き継いで中川が中心となり本治療を継続し、現在に至っている。

臨床治療研究

本邦では、畠中らにより1968年から BSH と熱中性子を用いて BNCT の臨床治療が開始された。熱中性子は正常組織に対する影響はほとんどないが、組織透過性が悪いという欠点を有する。このために1998年からは熱外中性子 (epithermal neutron beam) と熱中性子が混在した混合ビーム (mixed neutron beam) が臨床応用された (図 2)。この混合ビームを使って1998年から2003年まで16名の患者に対して本治療を行った。今回は、こ

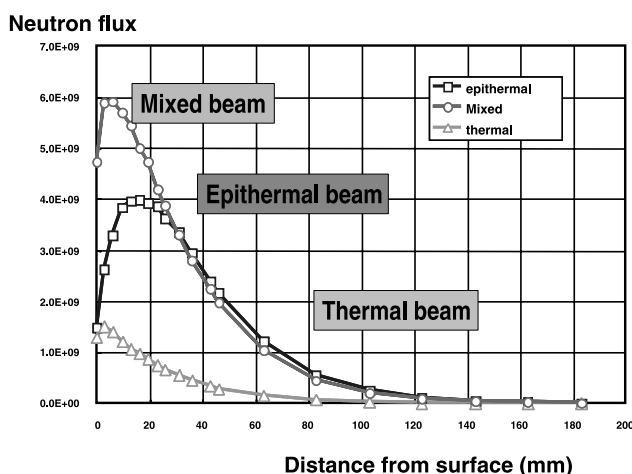


図 2 ファントムにおける中性子束分布

の混合ビームを用いた臨床経過と治療結果について報告する。

1. 患者対象

BNCT の一般的適格条件として、原則として80歳以下であること。脳腫瘍以外に呼吸・循環器系および消化器系に重篤な基礎疾患がないこと。病巣に関する適格条件として 頭蓋原発の悪性神経膠腫 (grade もしくは)。手術で3分の1以上が摘出されていること。不適格条件としては以下のごとくである。当該治療部位に既に50Gy 以上の放射線療法が施行されている。深在性病変あるいは多発性病変。1998年から混合ビームを用いて治療を行った16例は、glioblastoma 14例、anaplastic astrocytoma 1例、PNET 1例であった。うち14例は初期治療として、2例は再発時に本治療を行った。

2. 治療方法

可及的摘出を目指す開頭腫瘍摘出術の後、患者および家族のインフォームド・コンセントを行う。BNCT は初期集学的治療の一環として行うためにできるだけ早期に BNCT を予定する。

(1)治療計画

治療計画の作成には、照射直前の MRI を用いる。Gd-MRI で造影される領域を腫瘍線量 (tumor volume dose), 造影される最外側から 2 cm 深部の部分を目標線量 (target volume dose) と定める。また、脳表での血管線量を vascular dose と定め物理線量を用いた。目標とする照射線量は、1968年以降、少しずつプロトコールは変更され、線量の増加が試みられてきた。照射線量は、核反応で生じるアルファ線とリチウム核を合わせた物理線量 (Gy) で表している。9例は京都大学原子炉実験所 (KUR) で7例は日本原子力研究所4号炉 (JRR4) を利用した。

1998年から2000年までの8例は target dose の上限を15Gy に定めた (プロトコール A)。2001年の4例は vascular dose の上限15Gy の範囲で行った (プロトコール B)。また2002年以降の4例はプロトコール B より線量を約15 - 20%減じた (プロトコール C)。BNCT の経過観察は原則的に MRI, MRS, Tl-SPECT で行い再発と放射線障害の有無を検討した。

(2)照射前処置

BSH の投与は中性子照射前12 - 15時間前に末梢静脈から静脈内投与された。投与量は80 - 100mg/kg で、

生理食塩水500mlに溶解して約1時間で投与する。その後、医療用原子炉を有する施設に患者を搬送する。

(3)中性子照射

原子炉内にある治療室で全身麻酔をかけ、患部を開頭し、直接照射を行う。BSH投与後、経時的に採血を行い血中硼素濃度を測定する。実際には、骨弁をはずし、硬膜を切開した後に、残存腫瘍を摘出し腫瘍内硼素濃度を測定する。腫瘍摘出腔に熱中性子の透過性の改善のために空気を満たしたシリコンボールを留置する。また術中に患部の中性子束の測定のために、数本の金線を腫瘍周囲に3 - 5 cmの深さまで挿入する。硬膜を閉鎖後に、清潔なドレープで患部を厳重に覆い、全身麻酔下に照射室まで移動して体位を定める。照射中はベッドサイドでの監視ができないためにリモートコントロールでモニターの監視と麻酔を行う。照射が終了したら再度、治療室に戻り閉頭を行い、通常の手順で麻酔を覚醒させ、原子炉から後方支援病院に患者を移送する。

結 果

A群の8例中7例で死亡した(髄腔内播種3例,脳幹への腫瘍浸潤1例,局所再発+髄腔内播種1例,髄膜炎1例,不明1例)。B群では,4例中2例で死亡した(肺炎1例,局所再発もしくは放射線障害1例)。C群は全例生存している。

16例全体の診断からの平均生存期間は16.7ヵ月で,1年生存率は77.4%,2年生存率は26.1%であった。A群8例の生存期間は16.0ヵ月で,1年生存率は75.0%,2年生存率は12.5%であった。一方,B・C群8例の平均生存期間は15.5ヵ月,1年生存率は80.0%,2年生存率は53.3%であった。B群の中で,2例のGBMは2年以上生存しており,最長は診断後30ヶ月である(2003年8月1日現在)。

次に代表例を提示する。

患者,18歳,男性。右頭頂葉膠芽腫(プロコールA)(図3)

1998年1月25日に突然の頭痛,嘔吐で発症した。来院時,意識状態は傾眠状態で,左完全片麻痺を認めた。CTでは,右頭頂葉皮質下に高吸収域を認めた。同日,緊急で

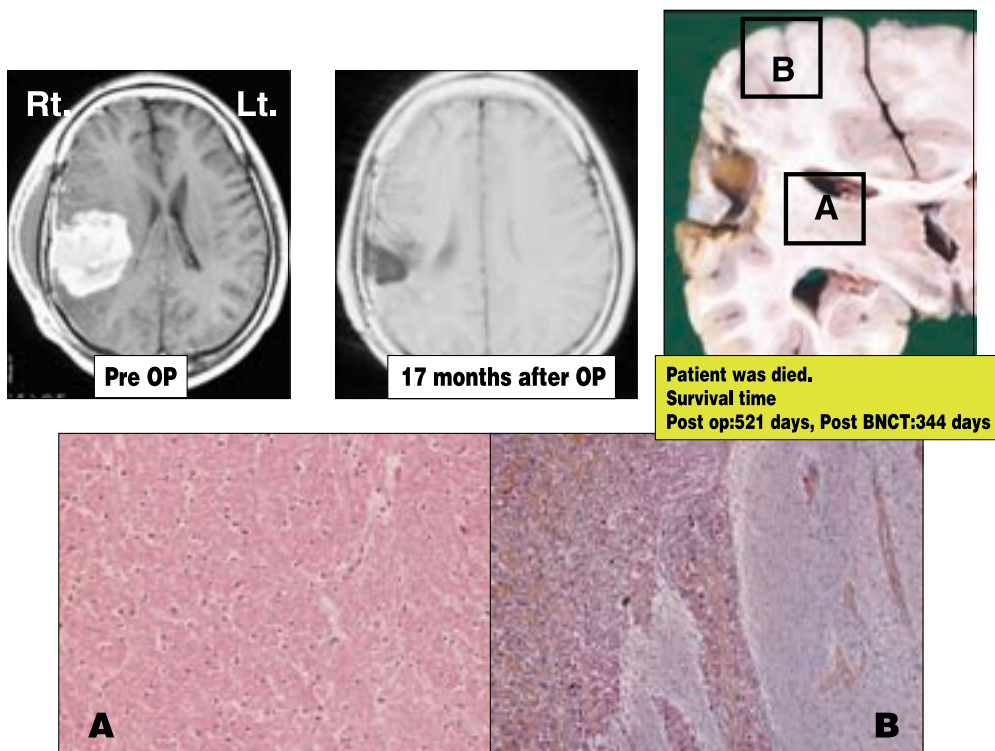


図3 18 y. o. GBM (Protocol A)

開頭血腫除去術を行った。術中、血腫の外側に異常な組織を認め、病理診断に提出したところ膠芽腫と診断された。1998年2月21日にKURでBNCTを行った。Maximum vascular doseは9.7Gyで、minimum tumor doseとtarget doseはそれぞれ15.3Gyおよび7.5Gyであった。術後神経学的には脱落症状はなく経過は良好であったが、BNCT7ヵ月目に背部痛と頭痛を訴えた。頭部MRIでは、腫瘍原発部位には明らかな異常所見を認めなかったが、脊髄MRIで腰仙骨部の硬膜内に腫瘍を認めた。髄腔内播種を疑い、放射線・化学療法を行ったが治療の効果なく、1999年6月30日に永眠した。生存期間は、初回手術から521日およびBNCTから344日であった。

病理解剖では、原発部位である右頭頂葉の脳実質には明らかな腫瘍細胞はなく、壊死と線維性変化が主体であった。しかし、頭蓋内から脊髄にかけてのくも膜下腔に非常に多形性に富む、多くの分裂像を有する細胞密度の高い腫瘍細胞の充満があり、延髄部分で実質内への浸潤を認めた。以上の所見から、原発巣の再発ではなく、髄腔内播種から脳幹に腫瘍が浸潤したために死亡したと考えられた。

患者、46歳、男性。左頭頂葉膠芽腫(プロコールB)(図4)

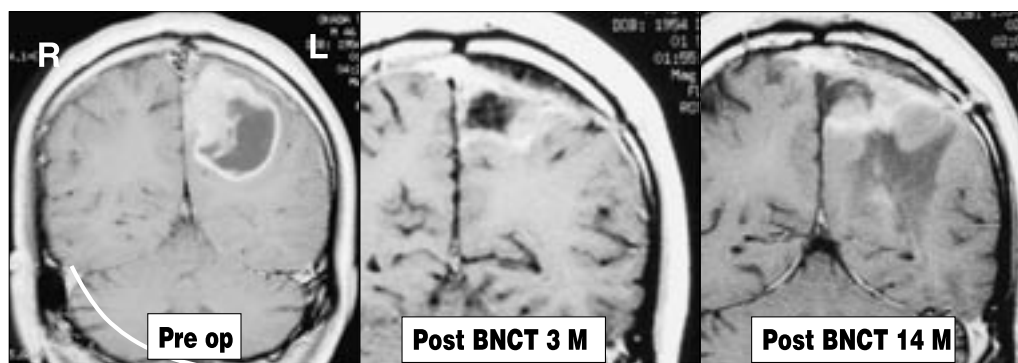
2001年5月23日、頭痛を主訴に近医の脳神経外科を受診した。初診時、神経学的に異常所見はなかった。頭部MRIで左頭頂葉にリング状に造影される腫瘍陰影を認めた。2001年5月23日、開頭腫瘍摘出術を行い腫瘍は亜全摘出した。組織は膠芽腫であった。2001年5月29日にJRR4でBNCTを施行した。Maximum vascular doseは17.4Gyで、minimum tumor doseとtarget doseはそれ

ぞれ31.7Gyおよび15.0Gyであった。術後神経学的には軽度の記名力障害と右片麻痺を認めるものの経過は良好である。初回手術から794日、BNCTから766日経過しているが、follow-up造影MRIでは腫瘍原発巣に明らかな腫瘍再発は認めていない(2003年8月1日現在)。

考 察

中性子捕捉療法の歴史は古く1936年にLocherらにより中性子の核反応を利用した癌治療が提唱されている¹⁾。悪性脳腫瘍に対する臨床応用は、1951年から米国ブルックヘブン国立研究所にてFarrらにより初めて行われ、19例の脳腫瘍患者が治療された²⁾。その後、マサチューセッツ総合病院脳神経外科医Sweetにより行われたが、その平均生存期間は5.7ヵ月と期待していたほどではなかった。この原因として、使用した硼素化合物の腫瘍細胞選択性と、中性子の質に問題があり、急性期の脳腫脹が原因と言われている³⁾。このために米国では1961年を最後に臨床応用は中止されたが、本邦では1968年から畠中らによって本治療法が精力的に行われた。畠中らは硼素化合物としてBSH($\text{Na}_2\text{B}_{12}\text{H}_{11}\text{SH}$)を用いることで合併症が少なくかつ優れた治療効果を報告してきた。中川は149症例の悪性脳腫瘍に対して行われたBNCTの治療成績と予後因子を分析し報告した。これでは、glioblastomaの平均生存期間は640日(21ヵ月)でanaplastic astrocytomaでは1811日(60ヵ月)と報告し、60例のglioblastomaのうちで7例(12%)が2年以上生存していた⁴⁾。

このように、本邦での臨床成績が米国よりも優れた理



Patient is alive.
Survival time; Post op: 794 days, Post BNCT: 766 days

図4 46 y. o. GBM (Protocol B)

由の一つには硼素化合物として BSH を用いた事が大きい。この BSH は正常の脳血液関門を通過せず、かつ脂溶性でもあることから組織親和性が高い事が示されている。また、我々は、BSH の薬物動態の検討から、血中から組織への移行が非常に速やかに排泄が非常に遅く長時間組織内に停滞する性質があることを報告した⁵⁾。また BSH の投与から中性子照射までの至適時間の検討では、静脈内投与後、12 - 19時間目が最も腫瘍内濃度と血中濃度の差が大きくなり、腫瘍細胞内に選択的に取り込まれた効果的な治療が行える時間帯であることが判明した⁶⁾。またラットと抗 BSH 抗体を用いた動物実験から、BSH の硼素は細胞質や核に局在することが明らかになった⁷⁾。硼素と熱中性子から生じるアルファ線は、従来の放射線治療で用いられているガンマ線や電子線と比べるとより大きな相対的生物学的効果 (RBE: relative biological effectiveness) を有しており、腫瘍細胞に対する死滅効果はガンマ線に比べてより顕著であることが知られている。脳腫瘍に対する中性子の RBE は3.0 - 3.9 で、BSH の RBE は2.5と言われている。我々は、今回、物理線量 (Gy) で表記したが、生物学的等価線量 (Gy-Eq) で表記した場合、BNCT では1回照射で脳腫瘍には equivalent dose で40 - 65Gy-Eq 程度に相当する。すなわち、ガンマ線やリニアックを用いた場合の約40 - 65 Gy の1回照射に相当する。

1968年から1997年までは熱中性子を用いてきた。熱中性子は組織内、特に水分の存在で減衰が著しく、6 cmの深部では脳表の12.5%程度になるために、脳腫瘍の底部では中性子束が到達しにくかった。これに対して、熱外中性子は、組織内で熱中性子になり硼素と反応するが、脳表から2 - 3 cmの深さで中性子束がピークになる。現在、1998年から臨床応用されている混合ビームは、この熱外中性子と熱中性子が混在したもので、脳表から1 cmの深さでピークとなる。組織内での減衰も、熱中性子ほど著明でなく、深さ2 cmで80%、5 cmで35%程度にとどまっており熱中性子に比べて、より深部まで中性子束が到達可能になった。

従来のプロトコールでは、腫瘍底部の tumor volume が物理線量で15Gy を目標に治療してきた (プロトコール A)。プロトコール A で治療を行った8例の治療成績であるが、anaplastic ependymoma の小児例を除いて7例で死亡した。死亡原因は、1例は海外からの紹介で追跡が困難であったために不明であるが、4例で髄液播種、1例で局所再発と髄液播種、1例で創部感染であっ

た。16例全体での Kaplan-Meier 法による平均生存期間は、開頭術後の平均生存期間が約16.7カ月、BNCT 後の平均生存期間が約14.6カ月であった。このように、混合ビームを用いることで腫瘍の局所コントロールは十分に可能となり、生存期間も従来の放射線治療に比べて延長してきた。

しかし、現在では腫瘍細胞の髄腔内播種が問題となってきた。これを克服するために2001年からは脳表での血管線量を物理線量で15Gy と上限を定め、この範囲内で照射を行った (プロトコール B)。これにより、プロトコール A と B を比べた場合、約1.2 - 1.4倍の線量がかかっていることになる。合併症を照射後1週間以内の急性期障害と、3ヵ月目以降に生じる遅発性障害に分けた場合、プロトコール A 群では前者は0%、後者は13%であった。これに対して、プロトコール B 群では前者・後者ともに75%と高率であった。しかし、治療成績は向上し、プロトコール B 群4例中2例で2年以上生存している。この結果をふまえて、2002年からはプロコール B の線量を15 - 20%減じた方法で治療を行っている (プロトコール C)。これにより、急性期障害の発生頻度は減少した。

混合ビームの臨床応用により、悪性神経膠腫の局所コントロールは十分に可能になった。しかし、生存期間はまだ満足すべき結果ではない。今後、更に治療成績を向上させるためには、局所コントロールと共に髄液播種に対する対策が必要である。また、再発例では、照射後の脳浮腫が出現するおそれがありため BNCT で十分に照射ができない。このために、本治療法を、初回手術に引き続いて、初期治療として行うことでその効果が期待できる。また、2003年からは熱外中性子のみを用いた BNTC が徳島大学、筑波大学、東京大学の共同研究で開始される。更に大規模臨床試験が行われ、本治療法の有効性が広く認識されれば世界の標準的治療になる日もそう遠くないと思われる。更に、現在、原子炉を用いずに加速器から中性子を取り出すことも可能になっており実用化される日も近い。そうなれば病院内に加速器を併設し、より多くの悪性神経膠腫の患者に対して本治療を行うことが可能になる。

文 献

- 1) Locher, G. L.: Biological effects and therapeutic possibilities of neutron. Am. J. Roentgenol. Radium

- Therapy 36 : 1 13 ,1936
- 2) Farr, L. E., Sweet, W. H., Robertson, J. S., Foster, C. G., *et al.* : Neutron capture therapy with boron in the treatment of glioblastoma multiforme. *Am. J. Roentgenol.*, 71 : 279 293 ,1954
- 3) Hatanaka, H. : Chapter I. Introduction. In : Hatanaka H, editor. Boron-neutron capture therapy for tumors. Nishimura-shoten, Niigata ,1986 ,pp1 28
- 4) Nakagawa, Y., Hatanaka, H. : Boron neutron capture therapy-clinical brain tumor study-. *J. Neuro-Oncology* , 33 : 105 115 ,1997
- 5) Kageji, T., Nakagawa, Y., Kitamura, K., Matsumoto, K., *et al.* : Pharmacokinetics and boron uptake of BSH ($\text{Na}_2\text{B}_{12}\text{H}_{11}\text{SH}$) in patients with intracranial tumors. *J. Neuro-Oncology* ,33 : 117 130 ,1997
- 6) Kageji, T., Nagahiro, S., Kitamura, K., Nakagawa, Y., *et al.* : Optimal timing of neutron irradiation for boron neutron capture therapy after intravenous infusion of sodium borocaptate in patients with glioblastoma. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 51 : 102 130 ,2001
- 7) Kageji, T., Nagahiro, S., Otersen, B., *et al.* : Subcellular biodistribution of sodium borocaptate (BSH : $\text{Na}_2\text{B}_{12}\text{H}_{11}\text{SH}$) in a rat glioma model in boron neutron capture therapy. *J. Neuro-Oncology* 59 : 135 142 ,2002

Boron neutron capture therapy using mixed neutron beam in patients with malignant glioma

Teruyoshi Kageji, Yoshifumi Mizobuchi, Shinji Nagahiro¹⁾, and Yoshinobu Nakagawa²⁾

¹⁾*Department of Neurosurgery, The University of Tokushima School of Medicine, Tokushima, Japan ; and ²⁾Department of Neurosurgery, National Kagawa Children's Hospital, Kagawa, Japan*

SUMMARY

The purpose of this study was to clarify the clinical interim results of boron neutron capture therapy (BNCT) using mixed epithermal-and thermal neutron beams in patients with malignant glioma. The mixed neutron beam for BNCT has been used clinically since 1998. Its great advantage consists of its greater ability than the pure thermal neutron beam to reach sites deep from the brain surface.

Sixteen patients with malignant glioma (glioblastoma n=14, anaplastic ependymoma n=1, PNET n=1) underwent mixed epithermal-and thermal neutron beam treatment between 1998 and 2003. They included 2 children younger than 3 years. Sodium borocaptate ($\text{Na}_2\text{B}_{12}\text{H}_{11}\text{SH}$, BSH ; 80-100 mg/kg) was administered intravenously at 12-15 hr before neutron irradiation. The radiation dose (i.e. physical dose of boron n-alpha reaction) in the he protocol used between 1997 and 2000 (Protocol A) prescribed a maximum tumor volume dose of 15 Gy. In 2001, a new dose-escalated protocol was introduced (Protocol B) ; it prescribes a minimum tumor volume dose of 18 Gy or, alternatively, a minimum target volume dose of 15 Gy. In both protocols, the maximum vascular radiation dose to the brain surface is not to exceed 15 Gy. Of the 12 patients, 8 were treated according to Protocols A and 4 according to Protocol B. Since 2002, the radiation dose was reduced to 80-90% dose of Protocol B because of acute

radiation injury. A new Protocol was applied to four glioblastoma patients (Protocol C).

Of the 8 patients treated under Protocol A, 7 died (dissemination n=4, local recurrence, infection, unknown causes, n=1 each). Of the 4 patients treated under Protocol B, 2 died. Concerning the adverse effects of BNCT, Protocol B resulted in higher complication rates with respect to both acute and delayed radiation injury. The estimated median survival time after diagnosis and after BNCT in all patients were 16.7 and 14.6 months, respectively. In 8 patients of Protocol A, the estimated median survival time after diagnosis was 16.0 months; 1-year and 2-year survival rate were 75.0% and 12.5%, respectively. On the other hand, in 8 patients in Protocol B and C, the estimated median survival time after diagnosis was 15.5 months; 1-year and 2-year survival rate were 80.0% and 53.3%, respectively.

Our limited clinical evaluation suggests that BNCT could achieve local control of glioblastomas at the primary site and that possible dose escalation is limited. While the dose escalation can contribute to the improvement of survival rate, it results in the radiation injury. We conclude that not only the radiation dose at the target point, but also the distribution of neutron flux in the radiation field may contribute to the cure of glioblastoma by BNCT. Computation-assisted dose planning can contribute to improved clinical results following BNCT and to the prevention of cerebrospinal fluid dissemination. We will introduce pure epithermal neutron beam instead of mixed neutron beam in the near future. It has greater advantage than mixed neutron beam to deep-seated glioma because it has a peak in neutron flux at 2-3 cm depth from the brain surface. The dose-planning system and pure epithermal neutron beam can lead to further improvements in the clinical outcomes and the avoidance of adverse effects in brain tumor patients subjected to BNCT.

Key words : BNCT, BSH, epithermal neutron beam, glioblastoma

総説

徳島大学における高度医療の支援基盤整備

楊河宏章, 苜原稔

徳島大学病院臨床試験管理センター

(平成15年10月10日受付)

(平成15年10月20日受理)

はじめに

高度技術の開発は大学の使命であるが、特に大学病院においては従来の治療法より有効性、安全性で優れた新規治療法を開発することが重要な課題である。そのためには基礎的研究を如何に臨床での治療に結び付けていくかが重要であり、ヒトを対象とした臨床研究を高い科学性、倫理性を確保しながら遂行していくことが必要となる。本稿では高度医療の発展につながるような臨床研究を支援するため、どのような環境が整備されつつあるかに関し、徳島大学の現状について述べたい。

1. 臨床試験の概念

近年、日常の診療においてもいわゆる EBM (evidence based medicine) の概念が導入され、エビデンスに基づいたガイドラインが学会等の主導により多く制定されるなど診療の科学性、また倫理性が強調されるようになった。これに対し今回話題としてとりあげられた高度医療はあくまで研究として捉えるべきであり、日常の診療よりさらに高い科学性、倫理性が必要とされる。臨床研究の実施に当たっては、基本的な倫理原則と共に、適用される自国の倫理、法及び規制上の要請を理解しておく必要がある (図1)。

臨床研究の基本的な倫理原則としては、ナチスの人体実験等の教訓から、1964年にヘルシンキ宣言 (ヒトを対象とする医学研究の倫理的原則) が定められ、何度かの修正を経て現在の形となっている。内容としては多くの倫理的原則と共に、序言に「医学の進歩は、最終的にはヒトを対象とする試験に一部依存せざるを得ない研究に基づく。」と臨床研究の重要性が示されている。(ヘルシンキ宣言に関しては日本医師会による日本語訳がホーム

ページ, http://www.med.or.jp/wma/helsinki02_j.html に掲載されており入手可能)。

新薬や新規治療法の導入には、まず候補となる薬物や治療法がスクリーニングされ、動物を対象とした前臨床試験が行われる。この次のステップとしては患者を対象とした試験、すなわち臨床試験が不可欠である。薬が規制当局 (厚生労働省) からの承認を得て製造販売されるには、その有効性と安全性が臨床試験により確認される必要があり、新薬の厚生労働省による承認のための成績収集を目的とした臨床試験を「治験」と呼んでいる。臨床試験は広くヒトを対象とする臨床研究の一部であり、治験は臨床試験の一部と考えることができる (図2)。

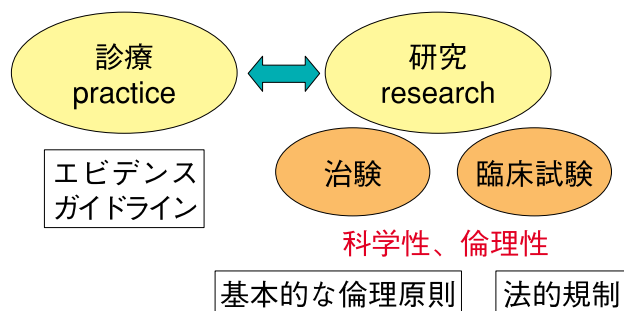


図1 研究と診療の境界

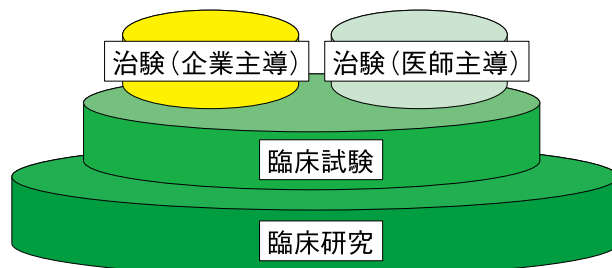


図2 治験と臨床試験の概念

2. 日本における臨床研究の実施基準

日本の治験は以前は、質などの面から批判が多く、日本発の薬物が世界に通用することは必ずしも多くなかった。このような中で、新医薬品の承認審査資料のハーモナイゼーションを図ることにより、データの国際的な相互受け入れを実現し、有効性や安全性の確保に妥協することなく、臨床試験や動物実験等の不必要な繰り返しを防ぎ、承認審査を迅速化することを目的として、医薬品の開発力のある日本、米国、欧州の3極で国際会議（ICH: International Conference on Harmonization）が開催され、合意に至った課題がガイドラインとして発表されている。日本ではこの合意に基づき「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令（いわゆる新GCP）」が平成9年4月に施行され、平成10年4月に完全実施されており、治験の実施に当たっては遵守する必要がある。GCPでは治験の依頼に関する基準、治験の管理に関する基準、治験を行う基準（治験審査委員会、実施医療機関、治験責任医師、被験者の同意）、再審査等の資料の基準などが明示されるとともに、治験支援業務の概念が導入された。従来治験の主体はいわゆる製薬企業であったが、平成14年の薬事法改正により医師主導で治験を実施することが可能になった。そのためGCPも平成15年に改正され、「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令の一部を改正する省令」として7月30日に施行された。

治験以外の臨床試験に関しては、遺伝子治療に関する「遺伝子治療臨床研究に関する指針」（平成14年3月27日 文部科学省・厚生労働省告示第1号）など表1に示すようないくつかの指針が制定されてきた。該当するそれぞれの指針を遵守することが求められるが、平成15年

表1 臨床研究に関する倫理指針

ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針 (平成13年3月29日 文部科学省・厚生労働省・経済産業省告示第1号)
ヒトES細胞の樹立及び使用に関する指針 (平成13年9月25日 文部科学省告示第155号) (臨床応用に関しては現在指針の検討中)
遺伝子治療臨床研究に関する指針 (平成14年3月27日 文部科学省・厚生労働省告示第1号)
疫学研究に関する倫理指針 (平成14年6月7日 文部科学省・厚生労働省告示第2号)
臨床研究に関する倫理指針 (平成15年7月16日 厚生労働省告示第255号)

7月30日には「臨床研究に関する倫理指針」が施行され、既存の指針に該当しない臨床研究全体を包括する指針となった。

3. 徳島大学における治験実施の基盤整備

徳島大学における治験の基盤整備としては、薬剤部で治験薬の一元管理を行う等治験管理体制の充実を図ることを目的とした平成9年2月の文部省高等教育局医学教育課長通知に対応して、薬剤部を中心とした努力が払われていたが、平成10年からのGCPの完全実施に対応し質の高い治験を実施するため、平成11年4月附属病院に院内措置で「治験管理センター」が開設された¹⁾。

施設基盤として事務一元化やスタッフのチームワークを進めるために、平成12年3月外来、病棟からアクセスしやすい2階に治験管理センター室（88m²）を設置（図3）、平成13年10月には治験外来（外来治験室）を設置した。なお、治験外来は平成15年10月の医学部、歯学部附属病院の統合に伴い、新たに外来棟2階に移転し、新しいスタートを切っている（図4）。

治験に対する効率的な支援体制を築くには、薬剤部、看護部、検査部、事務部等との密接な連携が大前提となる。中でも上記GCPにおいて「実施医療機関において、治験責任医師又は治験分担医師の指導の下にこれらの者の治験に係る業務に協力する薬剤師、看護師その他の医療関係者」として定義された「治験協力者」は、CRC（clinical research coordinator: 治験コーディネーター）として治験推進の鍵を握る。本邦では、CRCの職種の



図3 臨床試験管理センター



図4 治験外来

割合は薬剤師が49%，看護師が43%と報告され²⁾ているが、当院では看護部の全面的な協力のもとにベテラン看護師が配属され、現在は5名の看護師が被験者のケア、治験責任、分担医師への支援、治験依頼者との対応などに活躍している。さらに治験薬管理等を行う薬剤師、事務職員が、運営の効率化と支援体制の強化に大きな役割を果たしている。各診療科からは、治験支援強化のため、助教授、講師層から選出された副センター長（現部門責任者）がセンター活動の企画や以下に述べる研修セミナー講師として指導的な役割を担っている。

治験責任医師、治験分担医師としては、より質の高い治験を実施することを目的として、平成13年4月より登録医制度を導入し、登録医の資格としてセンター主催の治験研修セミナーの受講を義務付けている。治験研修セミナーは原則として月1回開催しており、治験や臨床試験に関する啓蒙の場として、教授、助教授、講師層は90%以上、助手層75%以上といった300人を超える医師が受講している。また、被験者へは啓蒙、啓蒙といった環境整備を進めた結果、治験依頼件数の増加、実施率向上等の一定の成果を得た。

3. 臨床試験実施への基盤整備

治験管理センターの立ち上げにて得られた人的な基盤、施設基盤、さらに得られた財務基盤を有効に生かし、支援領域を治験のみならず先端医療等の臨床研究へ拡大することを目的とし、平成14年4月には、「臨床試験管理センター」へ改称した。倫理面では、治験審査委員会と

共に病院小倫理委員会が組織され臨床研究の審査が行われている。審査の迅速化と質の高い臨床試験を推進するためには、倫理性、科学性が確保された実施計画書の作成指針を提示しておくことが重要であり、センターを中心に指針を作成しホームページ³⁾からのダウンロードを可能としている。また、病院小倫理委員会は平成15年10月の医学部、歯学部附属病院の統合に伴い、平成15年7月30日施行の「臨床研究に関する倫理指針」に対応した「臨床研究倫理審査委員会」に発展改組されている。

先端医療の推進策として、まず新しい細胞治療に関するプロジェクトを院内で公募し、難治性固形癌に対する臨床研究である「樹状細胞を用いた腫瘍特異的ワクチン療法」と「骨髄非破壊的前処置法を用いた同種造血幹細胞移植」の2課題を採択した。これらに対しては設備的にも細胞の大量培養が可能な無菌施設として生物製剤調製室を新設し（図5）、CRC（薬剤師）による技術的支援を行なっている。医師主導臨床試験の実施に当たっては、研究費用の問題、実施計画書の作成、生命倫理学、生物統計学等の面、賠償と補償の問題、さらに患者リクルートや実施におけるCRC等の支援の問題など多くの問題が指摘されている^{4,5)}。諸問題を診療科とともに克服することを目指し、進行中の臨床研究に関しては当センターのホームページや「治験外来」などを通じた広報活動、研究課題に応じてセンターCRCによる治験に準じた支援などの道を開いている。



図5 生物製剤調節室

4. 今後の方向性と課題

今後は継続的、安定的に業務受託が受けられる体制の強化と維持を図ることにより ARO (academic research organization) へ発展させることが必要である。医師主導の臨床試験に対しては特にトランスレーショナルリサーチを対象に、当センターが中心となり積極的な環境整備を進めることが必要であり、前述の問題を診療科とともに克服すること、また医学部栄養学科との連携で食品の科学的評価のための臨床試験システムを確立することを課題としたい。新薬の治験に関しては患者からの情報提供、施設拡充の要望も強いことから、今後は徳島県全体を視野に入れ体制の拡充を図るため、徳島県医師会をはじめとする方々からご指導を頂き、ネットワークを確立することが課題である(図6)。

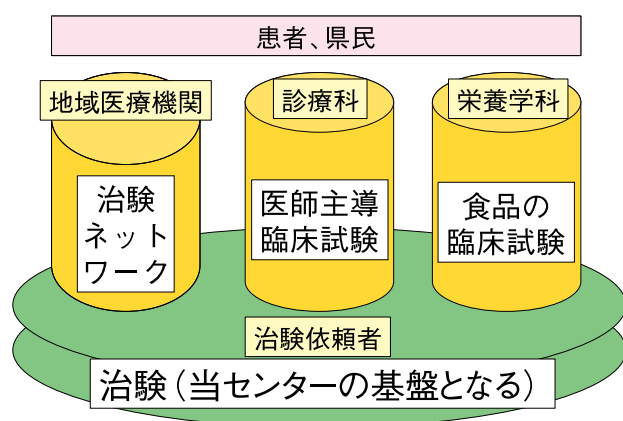


図6 今後の臨床試験管理センター

謝 辞

当センターの院内措置での設立、さらに平成15年4月からの定員化は前センター長(現医学部長)曾根三郎教授、附属病院長 香川 征教授、薬剤部長 水口和生教授をはじめとした病院各部署の多くの方々のご努力によるものであり、暖かいご指導とともに深謝申し上げます。またCRCとセンタースタッフの方々にも謝意を表します。

文 献

- 1) 曾根三郎, 楊河宏章, 苛原 稔: 大学病院での臨床試験支援体制の整備と課題, *がん分子標的治療*, 1: 220-227, 2003
- 2) 日本製薬工業協会 医薬品評価委員会 臨床評価部会: CRCの教育・普及方策の検討 - 最終報告 -, 医薬品出版センター 2002
- 3) http://www4.zero.ad.jp/tokdai/index_n
- 4) 下山正徳: 医師/研究者主導型の臨床試験: 現状の日米比較と改善策, *Cancer Frontier*, 4: 94-103, 2002/2003
- 5) 佐瀬一洋: 医師主導の治験および臨床試験, *PHARM STAGE* 3: 42-51, 2003

Supporting system for promotion of clinical trials at Tokushima University Hospital

Hiroaki Yanagawa, and Minoru Irahara

Clinical Trial Center for Developmental Therapeutics, Tokushima University Hospital, Tokushima, Japan

SUMMARY

Establishment of new modality of treatment, diagnosis and prevention of various diseases is an important role of university hospital. In this article, restrictions and guidelines for clinical investigations in Japan are reviewed and supporting system for promotion of clinical trials, now being organized at Tokushima University Hospital, is introduced.

The main division in the supporting system of clinical trials is the Clinical Trial Center for Developmental Therapeutics. It was first organized as the Clinical Trial Center for New Drugs and Therapeutic in 1999 under the leadership of Prof. Saburo Sone. Five nurses work as clinical research coordinator (CRC) and coordinates close communication among participants, sponsor and investigators, and plays a crucial role in the efficient progress of clinical trials. Pharmacists and officers also contribute for promotion of clinical trials in the center.

The supporting field is now being expanded from the support for clinical trial for drug approval to clinical trials conducted by investigators. For example, one pharmacist supports technically the project of dendritic cell-based vaccination against various malignancies in newly-constructed room.

Based on the experience, our task is to grow the center to academic research organization. We are now dealing the following issues ; 1) promotion of clinical trials conducted by investigators, 2) scientific clinical trials of food, 3) setup of network of clinical trials in Tokushima prefecture with general physicians and other institutions.

Key words : clinical trial, supporting system, promotion, clinical research coordinator

総 説

BPニューラルネットワークを用いたサーカディアンリズム源のシステム同定

長 篠 博 文¹⁾, 木 内 陽 介²⁾, 芥 川 正 武¹⁾, Youssouf Cisse^{2,3)}

¹⁾ 徳島大学医学部保健学科医用放射線科学講座

²⁾ 徳島大学工学部電気電子工学科

³⁾ ラヴァル大学医学部医学科

(平成15年11月18日受付)

(平成15年11月28日受理)

生体内に存在する信号源の活動は、生体恒常性に基づく機構により常時調節されているが、同時に絶えず外部環境の影響を受けて変動していると考えられる。

ここでは生体の代表的な概日(サーカディアン)リズムである睡眠-覚醒リズムに着目し、その変動の調整システムを誤差逆伝搬学習(BP)ニューラルネットワークで同定することを試みた。その結果、リズムの変動から規則性を抽出することができ、2日前までのデータによりほぼ表現できることが分かった。

また、ニューラルネットワークの内部表現を利用することによって、システムダイナミクスの経時的变化を捉えることができた。

この手法は各種生体信号時系列に適用することにより、その信号源の同定、医用診断への応用が期待される。

1. はじめに

生体はさまざまな周期的活動を行う。その典型的な例として概日(サーカディアン)リズムがある。サーカディアンリズムは地球の自転周期にほぼ同期するものであり、睡眠-覚醒、体温などのリズムがこれに当たる。そのリズム周期はさまざまな環境条件によって絶えず変動している。それにもかかわらずほぼ一定の範囲にリズム周期が保たれているのは、生体内部に周期を一定に保つように調節する機構が存在するためである。この性質は恒常性維持(ホメオスタシス)と呼ばれている。しかしながら、そのメカニズムはよく知られていない。このシステムに内在するダイナミクスの性質を理解することは、種々のリズム発生システムの障害の診断に役立つので、きわめて重要である^{1,2)}。

本研究の目的は、変動を含む睡眠-覚醒リズムのホメオスタシスに内在するダイナミクスの性質を同定することである。このリズム中枢は視交叉上核にあり、この部位がリズムの発生、リズムの同期の調節に関与していると考えられている³⁾。リズム源の活動は、日常生活の外乱によってゆらぎを呈しながらリズムを一定に維持するように調節されている⁴⁾。したがって、このリズム源は脳における内因的な自律的神経システムによって発生していると考えられる。

これまでダイナミカルシステムの同定には多くの手法が開発されており、線形移動平均(MA)モデル、自己回帰(AR)モデル、非線形自己回帰移動平均外因(NARMAX)モデルなどがよく用いられている^{5,7)}。生体システムは非線形性を含んでいる。誤差逆伝搬学習(backpropagation, BP)時間的BP(BPTT)アルゴリズムを組み込んだニューラルネットワーク(NN)モデル^{8,9)}は、非線形系の予測問題に容易に適用できる¹⁰⁾ため、システム同定に新しい枠組みをもたらした。

本研究では、MAモデルに基づいたBPNNを用いる。生体システムにおける非線形性を取り扱うのに有効であると考えられるからである¹¹⁾。

同定されたダイナミックな性質は被験者の行動を反映する。環境から強い外力を受けていない被験者、すなわち通常の日常生活を送っている被験者(会社員)のデータからは、大きな規則的成分が検出された。一方規則的成分の抽出が困難であった被験者(大学生)は、研究やアルバイトなどで不規則な生活あるいは強い外力を受けていた。

2. システム同定とニューラルネットワーク

あるシステムの出力が時系列 K, x_{-1}, x_0, x_1, K で与えられ,

$$x_t + \sum_{i=1}^m a_i x_{t-i} = e_t \tag{1}$$

と表される時,これを m 次の自己回帰 (auto-regressive, AR) 過程と呼ぶ。ここで e_t は平均値 0 のガウス性白色雑音系列である。また,

$$x_t = e_t + \sum_{i=1}^n b_i e_{t-i} \tag{2}$$

と表される時,これを n 次の移動平均 (moving average, MA) 過程と呼ぶ。これらを混合して

$$x_t + \sum_{i=1}^m a_i x_{t-i} = e_t + \sum_{i=1}^n b_i e_{t-i} \tag{3}$$

と表される時 m, n 次の自己回帰移動平均混合 (mixed auto-regressive moving average, ARMA) 過程と呼ぶ。システムが線形と見なせる場合は以上のようにシステムの振る舞いをモデル化し,システム同定は x_t の推定誤差を最小にするようにパラメータ a_i, b_i と次数 m, n を推定する問題に帰着できる。

生体システムは非線形性を無視できない。NN は生体の神経系の構造と機能の特徴である多層構造と学習特性を数学的にモデル化したもので,非線形システムの解析に威力を発揮する手法の一つである。ここではデータ系列を発生するシステムのダイナミクスを次のような MA-BPNN によって同定する。時系列データ x_t をこれに先立つ n 個のデータ $x_{t-n}, x_{t-2}, x_{t-1}$ から推定する。この推定を行うために,本研究では図 1 の多層構造フィードフォワード NN を用いる。この NN は n 個のデータに対応する入力 i_1, i_2, \dots, i_n を受けてそのまま出力する入力層, x_t を出力する 1 個の出力ニューロン,これらの間に位置する 2 層のニューロン群からなる隠れ層で構成される。隠れ層のニューロンの個数をそれぞれ l_1, l_2 とする。出力ニューロン及び隠れ層のニューロンは非線形出力特性をもつ。これらは複数の入力 u_i を

$$u = \sum_i w_i u_i \tag{4}$$

の形で荷重和し,単調増加飽和関数

$$y = \tanh(u) \tag{5}$$

によって得られる値 y を出力する。ここで, w_i は入力 u_i についての結合荷重である。このシステムは n 次の MA モデルになっている。

N 個のデータ x_1, x_2, \dots, x_N から $(N-n)$ 個のデータパターン

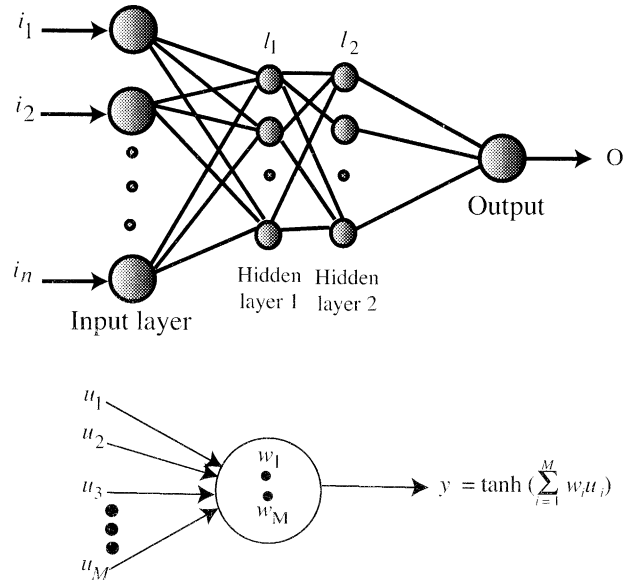


図 1 ニューラルネットワークの構造

$$P_1(x_1, x_2, \dots, x_n | x_{n+1})$$

$$P_2(x_2, x_3, \dots, x_{n+1} | x_{n+2})$$

.....

$$P_{N-n}(x_{N-n}, x_{N-n+1}, \dots, x_{N-1} | x_N)$$

が得られる。

NN が訓練によりリズム源のダイナミクスを獲得すれば,データ $x_{t-n}, \dots, x_{t-2}, x_{t-1}$ が入力として NN に呈示されると x_t が出力として得られる。上記データパターンのうちの一部を NN の訓練パターンとして用い,残りを NN がダイナミクスを獲得できたかどうかを調べるテストパターンとして用いる。訓練過程では x_t を目標値とし,NN の出力 o_t が目標値 x_t に一致するように,NN における各結合荷重 w_i を最急降下法を用いて次のように修正する。誤差関数 F 及び誤差 ϵ_t を

$$F = \frac{1}{2} \sum_{t \in S_t} \epsilon_t^2 \tag{6}$$

$$\epsilon_t = o_t - x_t \tag{7}$$

と定義する。ここで, S_t は訓練パターンの集合である。誤差関数を最小化するために荷重 w_i を

$$\Delta w_i = -\eta \frac{\partial F}{\partial w_i} \tag{8}$$

で与えられる修正量 Δw_i だけ逐次修正してゆく。ここで η は適当な大きさの正の定数である。

出力ニューロンの場合は $y = o$ であるから,式(4)~(8)より

$$\Delta w_i = -\eta(o_t - x_t) \frac{dy}{du} w_i \tag{9}$$

となる。

$$\delta = (o_t - x_t) \frac{dy}{du} \quad (10)$$

とおくと，

$$\Delta w_i = -\eta \delta_i w_i \quad (11)$$

と表せる。この δ を誤差信号と呼ぶ。

隠れ層のニューロンにおける結合荷重 w_i の修正量 Δw_i の計算にはBPアルゴリズム⁸⁾を用いる。隠れ層ニューロンに式(8)を適用すると，出力ニューロンの誤差を入力層の方向へ伝搬させていくことになる。対象の隠れ層ニューロンの出力を伝える相手方ニューロン k の誤差信号 δ_k を用いると，

$$\Delta w_i = -\eta \delta_i w_i \quad (12)$$

$$\delta_i = \sum_k \delta_k w_k \quad (13)$$

となる。図1のNNの場合には，まず隠れ層2のニューロンにおける入力との結合荷重の修正量には，出力ニューロンの誤差信号に対象ニューロンと出力ニューロンの結合係数を掛け合わせた値を，誤差信号 δ_i として用いることになる。隠れ層1のニューロンにおける入力との結合荷重の場合は，隠れ層2のニューロンのそれぞれの誤差信号に対象ニューロンとの結合荷重を掛け合わせ，すべての隠れ層2のニューロンについて総和をとった値が誤差信号 δ_i になり，修正量を式(12)で与えることになる。

十分誤差が小さくなるまで訓練ができた後，テストパターンに対する推定が可能か（これを搬化という）を調べる。これが十分小さい誤差で可能になっていれば，NNはシステムの内在ダイナミクスを獲得したと言える。

もしNNに平均値0のランダムデータ時系列を与えて訓練したならば，時系列にはシステムダイナミクスが含まれていないので，NNの出力は0になる。したがって，訓練したNNの出力は，訓練データに対してもテストデータに対しても対応する目標値には一致しない。

3. 睡眠 - 覚醒リズムデータ

2つのグループに分けた合計10名の被験者（平均年齢23歳）に3カ月間毎日の就寝時刻と目覚めた時刻を自己申告させた。第1のグループは会社員であり，第2のグループは大学生である。就寝や起床の時刻を被験者に強制してはならず，この間被験者は通常通りの生活を続けた。このデータはある程度誤差を含んでいるかも知れないが，研究の第1段階のデータとしては有用であると考

えられる。

記録されたデータの簡単な解析から，これらのデータは2つに分類できることが観察された。すなわち規則性が見られるデータ（6名）と全く不規則なデータ（4名）である。本研究では規則的成分のダイナミクスを検出することに研究の主眼があるので，前者の規則的データについて考察した。ここではその代表例として2名の被験者A, B（ともに23歳，女性）のデータの解析結果を示す。

上記データを解析するため，3種類の時間すなわち睡眠時間 S ，覚醒時間 W ，および睡眠時間とそれに引き続く覚醒時間の和 SW を検討の対象とした。日付番号を t ，データ収録日数を N とすると

$$SW_t = S_t + W_t \quad , t = 1, 2, \dots, N \quad (14)$$

である。この3種類のデータとも変動の平均値は約2時間，平均値からの変動の最大値は， SW の場合平均値24時間から5.5時間， S の場合平均値6時間から3時間， S の場合平均値18時間から3.5時間であった。データはニューラルネットワークへの入力として適当な範囲（-1から1まで）に入るように，

$$x_t = (SW_t - 24)/h \quad , t = 1, 2, \dots, N \quad (15)$$

のように変換する。ここで $N = 91$ であり， $h = 6$ とした。

4. 方法及び結果

4.1 データの予備解析

統計的時系列データの解析を行うためには，データの厳密な予備解析が必要である。これにより多くの場合システムが線形か非線形か，決定論的かランダムか等が明らかになる。この目的のため時系列に対する近似エントロピー，自己相関，平均相互情報量などの尺度^{12, 14)}が計算される。ここではシステムが決定論的かランダムかを知ることが重要である。それは前者ならばモデル化や予測が容易であるからである。

睡眠 - 覚醒リズムデータが決定論的（規則的）かランダムかを調べるために，連続性の尺度としてはたらく Lipschitz 条件に基づく1つの方法¹⁵⁾を導入する。データの規則的成分が滑らかであることが知られているならば，連続性の評価はランダム性の指標として有用である。

図1における入力ベクトル (i_1, i_2, \dots, i_n) を x で表し，出力 o を y で表す。入力ベクトルの組 x_1, x_2, \dots, x_{N-n} と対応する出力 y_1, y_2, \dots, y_{N-n} がデータから得られたとする。もし x_i と x_j が非常によく似ていたならば，

規則的データならば y_i と y_j もよく似ているはずである。しかし、ランダムデータならば全く似ていないこともあり得る。そこで、ランダム性の尺度として各 x_i の近傍 Δ におけるすべての x_j に対応する y_j について差 $|y_i - y_j|$ を評価する。ランダム度 R を次のように定義する。

$$R = \frac{1}{\sum_i |\Delta_i|} \sum_{i=1}^{N-n} \sum_{j \in \Delta_i} f(z_{ji}) \quad (16)$$

ここで

$$\Delta = \left\{ j \mid \frac{|x_j - x_i|}{\sqrt{n} x_{rms}} \leq \beta, i \neq j \right\}, \text{ if } x_j \text{ exists} \quad (17)$$

$$\Delta = \left\{ j \mid \min_j \frac{|x_j - x_i|}{\sqrt{n} x_{rms}} \leq \beta, i \neq j \right\}, \text{ otherwise} \quad (18)$$

であり、 $|\Delta_i|$ は近傍 Δ_i における x_j の数を表す。 x_{rms} , y_{rms} はそれぞれデータ、出力の2乗平均値の平方根であり、 $\sqrt{n} x_{rms}$ は n 次元空間におけるベクトル x_i の平均長である。ここで

$$z_{ji} = \frac{|y_j - y_i|}{y_{rms}} \frac{|x_j - x_i|}{\sqrt{n} x_{rms}} \quad (19)$$

とし、関数 $f(z_{ji})$ を

$$f(z_{ji}) = 0, \text{ if } \frac{|x_j - x_i|}{\sqrt{n} x_{rms}} \text{ and } \frac{|y_j - y_i|}{y_{rms}} \leq \beta \quad (20)$$

$$f(z_{ji}) = 1 - (1 + \alpha z_{ji}) \exp(-\alpha z_{ji}), \text{ otherwise} \quad (21)$$

と定義する。式(20), (21)における α, β は正の定数である。

データ x_1, x_2, \dots, x_N が時間を変数とする決定論的な1価関数を標本化することによって得られたものとすると、式(20), (21)から $f(z_{ji}) = 0$ と期待される。なぜならば、任意の x_i の近傍 Δ_i (式(17))内に存在するすべての x_j に対して $y_i \cong y_j$ であるからである。ゆえにデータ数 N が十分大きい場合には R の値はほとんど0になる。データがランダムな値をとる関数から得られた場合は、 y_j は y_i とは独立であるから $f(z_{ji}) \cong 1$ である。したがって、大きなデータ数に対しては $R \cong 1$ である。ゆえに任意のデータに対する R は0と1の間の値をとる。すなわち R は規則性とランダム性の尺度を表す。 R の値が大きいほどランダム性が大きくて予測ができにくく、 R の値が小さいほどデータの特徴を捉えやすいことになる。

この手法は次のような利点と応用がある。

- (1) 簡単で予測システムに組み込みやすい。
- (2) 解析に大量のデータを必要としない。
- (3) NNの最適な構造を決定するのに有用であるので、生体リズムデータの解析のためのNNによるモデリングに適すると考えられる。

- (4) 臨床データの解析に有用である可能性がある。

4.2 最適なニューラルネットワーク

最適なNNを決定するための手法がこれまでに数多く提案されている^{16,17)}。それらの多くはデータをいくつかのカテゴリに分類する問題に関するものである^{18,19)}。ここでは我々は時系列の予測を対象にしている。図1のNNの構造は入力数、隠れ層の層数とニューロン数を決定すれば定まる。文献¹⁸⁾に報告されているように、時系列予測の性能はダイナミクスが決定論的であるかどうかにより依存する。そのため、データに規則成分とランダム成分がどのように含まれているかを知るため、 R の値を種々の入力数に対して4.1に記述した方法で計算した。

最初に2種類のデータを用意した。1つは-1と+1の間で一様分布をもつように発生させた乱数であり、もう1つは振幅1、周期 T の正弦波を間隔 $T/60.1$ で標本化した決定論的なデータである。これらのデータと我々のSleep+Wakeの測定データを比較した。

入力数 $n = 2, 3, KK, 7$ に対して R を計算するためのデータ集合として、1日ずつずらした45日分のデータから成る30個のデータグループ PS_1 から PS_{30} を次のように定義する。

$$PS_1 : x_1, x_2, \dots, x_{45}, \text{ with } R_1$$

$$PS_2 : x_2, x_3, \dots, x_{46}, \text{ with } R_2$$

.....

$$PS_{30} : x_{30}, x_{31}, \dots, x_{74}, \text{ with } R_{30}$$

R_1, \dots, R_{30} を計算した後、それらの平均値 R を求め、NNへの入力データ数との関係を図2に示す。ここでは式(20), (21)における α および β は、 $\alpha = 0.4, \beta = 0.01$ とした。

図2において、被験者AおよびB共に R の値は入力数 $n = 2$ のときランダムデータの場合よりもかなり小さい。 $n = 3$ でやや増加するが、それ以降 n の増加とともに R は単調に減少する。ランダムデータや正弦波の場合は一貫して n の増加とともに R は単調減少する。 $n = 5$ では被験者Aとランダムデータの R はほぼ等しい。これは被験者AのSleep+Wakeのデータはほとんどランダムであることを意味する。

Sleep+Wakeの R はほとんどランダムデータの R と正弦波の R の間に位置する。しかしながら生物学・生理学的観点から生体においては2~3日前以降の影響がより強いと考えられる。したがって、あまり多数の入力を加えても被験者の真のダイナミクスの性質を反映しな

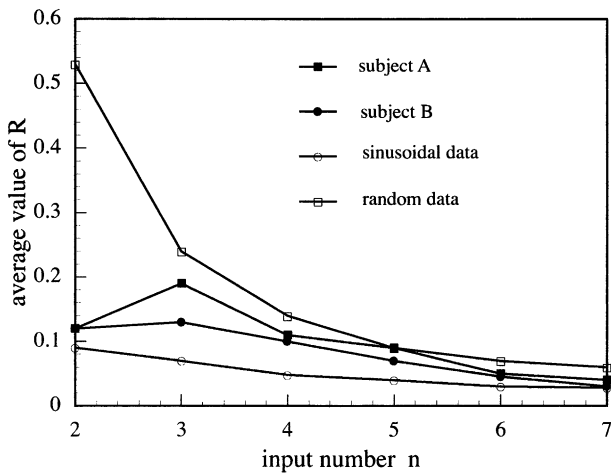


図2 入力数とランダム性の指標の関係

いおそれがある。大きな n における規則性は被験者の環境からの外力の影響によってもたらされた可能性が高い。そこで、NN に対する入力数の最適値を 2 と決定する。

次に、隠れ層の数とそのニューロン数を決定する。隠れ層が 1 層の場合と 2 層の場合の NN についてそのニューロン数を変えて学習とテストを行った。その結果、2 層の場合の方が RMS 誤差（誤差の 2 乗平均値の平方根）が小さく、ニューロン数は 2 個あれば十分小さな RMS 誤差が得られることが分かった。表 1 および表 2 にそれぞれ被験者 A, B の場合について、この最適な構造（2 2 2 1）の NN において得られた RMS 誤差を示す。

4.3 ニューラルネットワークによるシステム同定

図 3 は最適構造（2 2 2 1）の NN に被験者 A のデータを学習させた結果を示す。横軸の 1 単位は一連の訓練データ全体の 1 回呈示に相当する。これより、訓練データ、テストデータに対する RMS 誤差はともに初期値から急激に減少しその後ほとんど一定の値を保つことが分かる。両者の RMS 誤差にそれほど差がないことから、NN はよい一般化特性を示している。この場合の RMS 誤差の収束値は約 0.04 で実時間に換算すると約 17 分に相当し、これはデータの変動よりも小さい。したがって、NN はリズム源のダイナミクスを捉えることができたと考えられる。

次に、4,000 回の学習を行った後の NN の出力と元のデータの残差の学習を行った。この場合、最初の学習で

は被験者 A の Sleep+Wake データを $N = 82$ として用いた。すなわち訓練パターンは P_1, \dots, P_{80} である。よって、訓練後の NN 出力は o_1, \dots, o_{80} と書ける。NN 出力と目標値の残差 $\mu_t (t = 1, \dots, N)$ は $\mu_t = x_t - o_t$ と表される。この残差は、NN のダイナミクス学習が完全であれば平均値 0 の雑音成分と見なせる。これらの μ_t を新しい訓練データとして用いて訓練パターン $P_{\mu 1}, \dots, P_{\mu 80}$ を作り NN を学習させた。その結果を図 4 に示す。NN 出力はほとんど 0 である。これはデータがランダムであることを示唆している。したがって、NN は最初の学習でダイナミクスを捉えていたことが分かる。これは図 4 および図 5 の場合についてランダム度 R を求めること

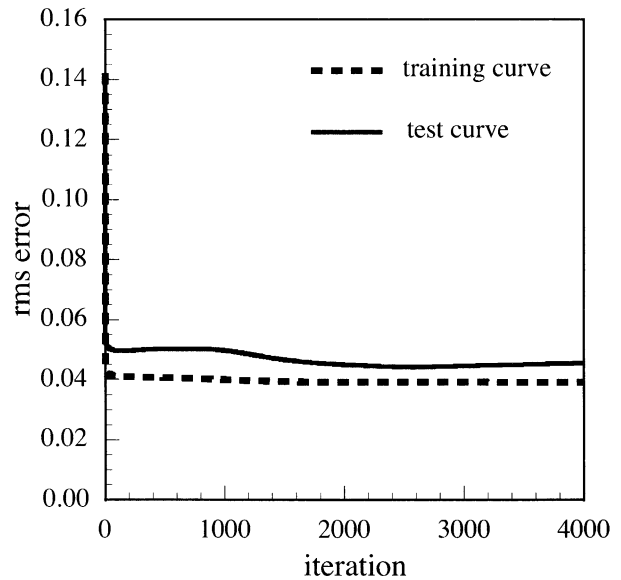


図3 学習に伴う誤差の変化

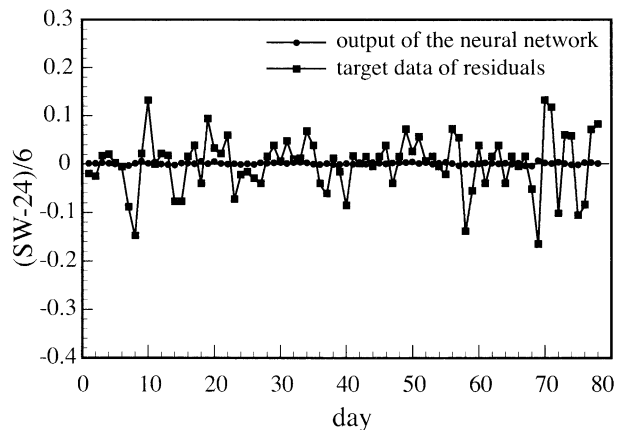
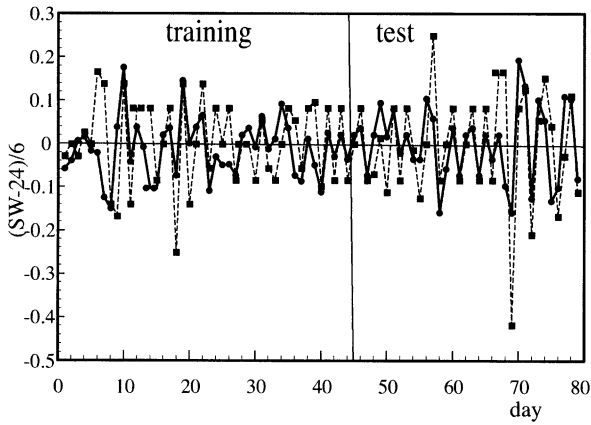


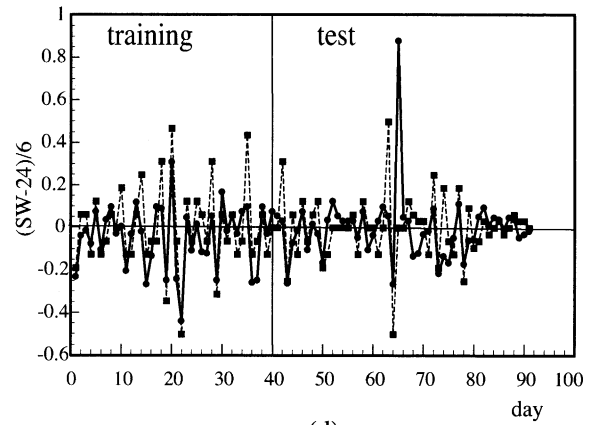
図4 ニューラルネットワークによる予測と目標データの残差の比較

Subject A

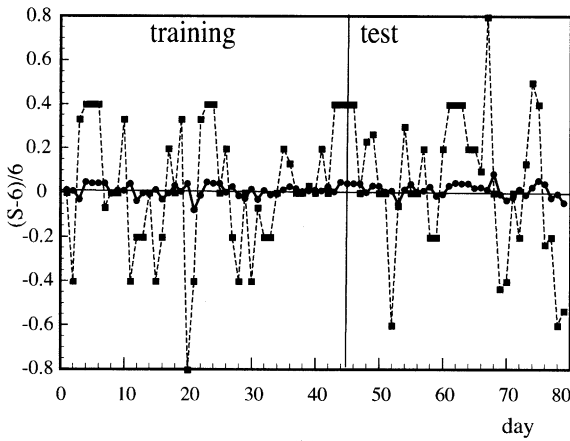
Subject B



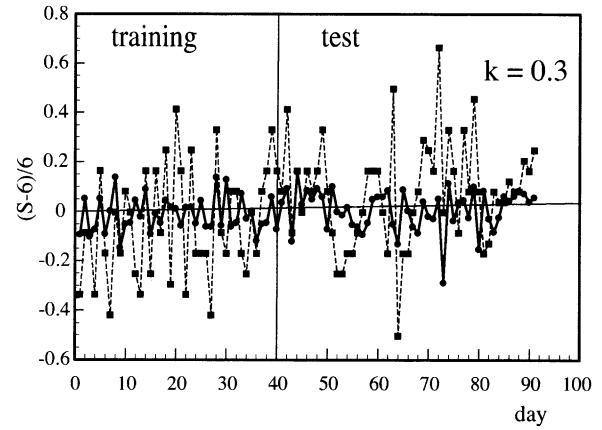
(a)



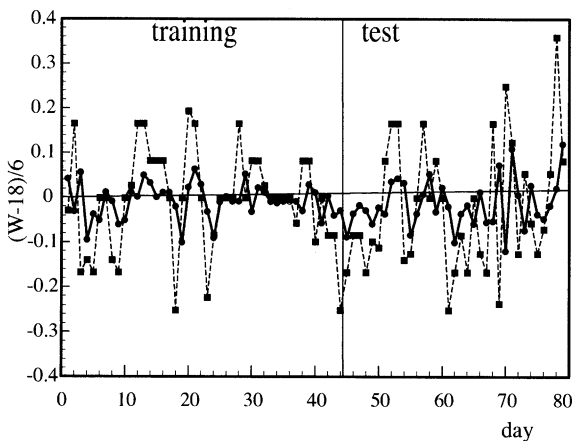
(d)



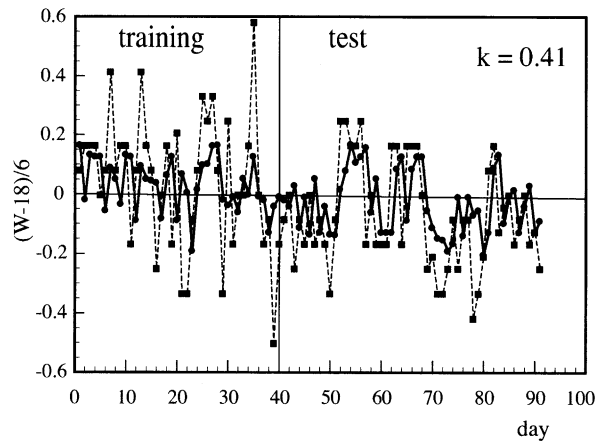
(b)



(e)



(c)



(f)

(a) wake-sleep data, (b) sleep data, (c) wake data (d) wake-sleep data, (e) sleep data, (f) wake data

---■--- : target data —●— : output of the neural network

図5 ニューラルネットワークによる予測と目標データの比較

により確認された。すなわち μ_t の R はランダムデータの R とほぼ同じ値であり、学習後の NN 出力の R は正弦波の R に近い。

しかしながら、表 1 および表 2 におけるデータを訓練に用いて NN は図 5 に示されるデータに含まれるダイナミクスを獲得した。ここでは、データ時系列のうち前半を訓練に用い、後半をテストに用いた。これより、被験者 A, B とともに NN 出力はデータの変化に追従しているが、Sleep+Wake データの場合と比較して Sleep データ、Wake データの場合は出力の変化は遅く小さいことが分かる。

表 1 ネットワークの学習結果 (被験者 A)

Data	Network	Training	RMS error
Sleep +Wake	2 2 2 1	P1 - P44 P45 - P79	0.049 0.054
Wake	2 2 2 1	P1 - P44 P45 - P79	0.045 0.052
Sleep	2 2 2 1	P1 - P44 P45 - P79	0.043 0.059

表 2 ネットワークの学習結果 (被験者 B)

Data	Network	Training	RMS error
Sleep +Wake	2 2 2 1	P1 - P40 P41 - P91	0.060 0.065
Wake	2 2 2 1	P1 - P40 P41 - P91	0.063 0.069
Sleep	2 2 2 1	P1 - P40 P41 - P91	0.066 0.059

NN は訓練データにおいてもテストデータにおいてもデータの規則性を獲得している。しかし、NN 出力の変化はデータの変化に比べて幾分小さい。これはデータが規則成分とランダム成分から成ることを意味していると考えられる。このことを立証するため、我々は 4.1 の手法を提案した。しかし、ここではランダム度 R の変化とデータサイズの評価を評価しなければならない。

種々の場合の R の値を図 6 に示す。データ数が増加すると、ランダムデータの場合には R は次第に 1 に近づき、正弦波の場合は 0 に近づくことが分かる。データ数が小さい場合ランダムデータの R は小さくなる。これはランダム性を検出するのが難しいからである。Sleep+Wake データ、Sleep データ、Wake データの R はランダムデータの R と正弦波の R との間にある。したがって、これらのデータは規則成分とランダム成分の両方を含むことが分かる。NN は規則成分を獲得したので、学習後の NN 出力は対応するデータの値よりも小さいので

ある。

次に、ここで提案したシステムの能力を明らかにするために、ノイズに対する規則性の比を評価することは重要である。時系列 x_t は

$$x_t = o_t + \mu_t \tag{22}$$

と表される。ここで o_t は図 4 に示したような訓練後のネットワークシステムの出力であり、 μ_t は出力と目標値の残差から得られる平均値 0 のノイズ成分である。上式の両辺の 2 乗平均をとることにより

$$\overline{x_t^2} = \overline{o_t^2} + \overline{\mu_t^2} \tag{23}$$

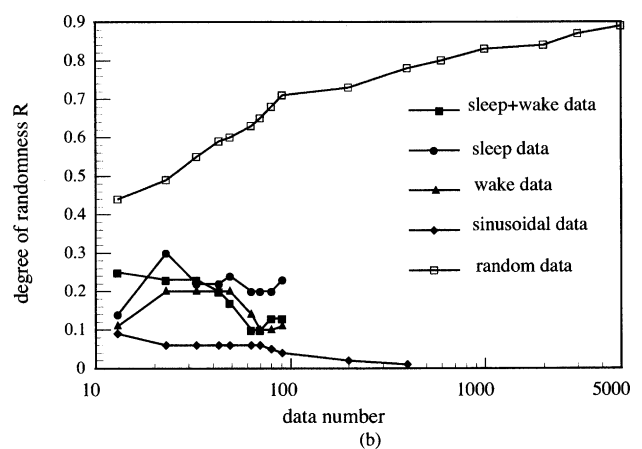
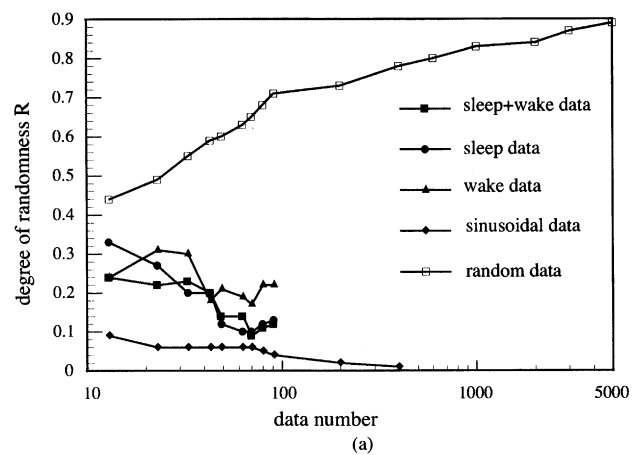
$$\xi_x = \sqrt{\overline{o_t^2}} \text{ および } \xi_\mu = \sqrt{\overline{\mu_t^2}} \tag{24}$$

を得る。

規則性の尺度 D を

$$D = \xi_x / (\xi_x + \xi_\mu) \tag{25}$$

のように定義する。式(17)を用いて計算した結果、被験者



(a) subject A, (b) subject B

図 6 ランダム性の程度

A については Sleep+Wake データに対して $D=42\%$, Sleep データに対して $D=20\%$, Wake データに対して $D=30\%$ であり, 被験者 B については Sleep+Wake データに対して $D=45\%$, Sleep データに対して $D=28\%$, Wake データに対して $D=35\%$ であった。この結果から, 元のデータにノイズ成分が含まれている場合でも D の値はかなり高く, NN はデータに含まれるダイナミクスの性質を捉えることができると考えられる。

4.4 システム変動の検出

NN がデータからシステムダイナミクスの性質を捉えることができると考えられることが分かった。そこで, 次に各被験者に対する環境からの外力の影響の下で, システムダイナミクスが時間とともにどのように変化しているかを NN がより明確に示すことができるかどうかについて検討する。訓練された NN の性質はニューロン間の結合荷重によって表現される。これは NN の1種の内部表現である。ここでの最適構造の NN には10個の結合荷重がある。これをベクトル w で表す。生体システムのダイナミクスの性質は通常時間と共に適応的に変化する。この適応的变化をここでは荷重ベクトル w の変化で評価する。

この点を検討するため, 被験者 A のネットワークをデータパターングループ

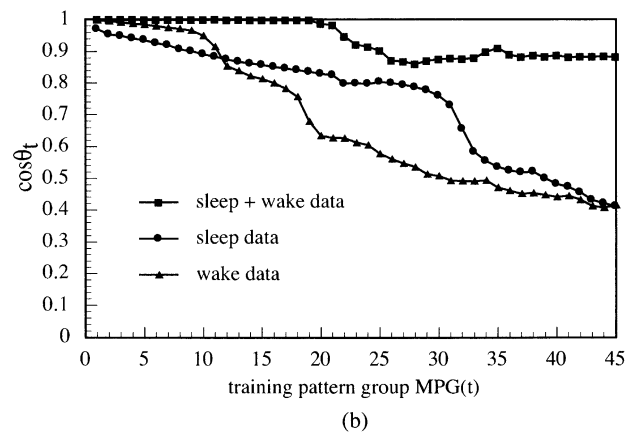
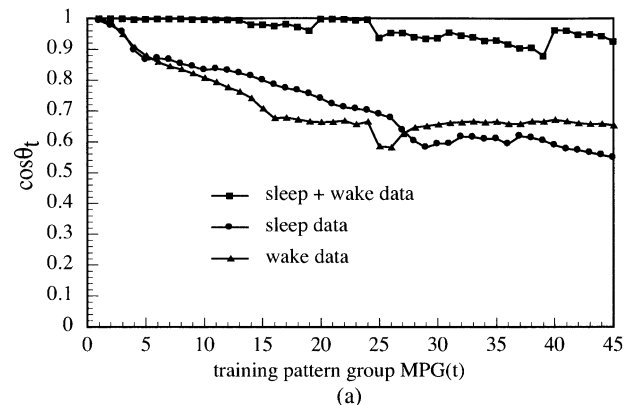
$$MPG(t): P_t, P_{t+1}, \dots, P_{t+31}, t=1, \dots, 45$$

を用いて訓練した。各グループは44個のパターンから成り, 上記のダイナミクスの性質を学習するのに十分である。学習により収束した荷重ベクトルを w_1, w_2, \dots, w_{45} と表す。得られたダイナミクスの適応的变化を w_1 からの荷重ベクトルの方向の変化によって評価する。ここでは

$$\cos \theta_t = \frac{w_t \cdot w_1}{\|w_t\| \|w_1\|}, t=1, \dots, 45 \quad (26)$$

によって評価する。ここで, θ は2つのベクトルの成す角度である。

図7は被験者 A および B のデータに対する $\cos \theta_t$ の変化を示す。Sleep+Wake データについては $\cos \theta_t$ はほぼ0.8よりも大きく, ダイナミクスはあまり変化していないと見なせる。詳細に見ると, 一時ある程度の急な変化はあるものの, 20日間程度はほぼ一定値に保たれている。Sleep データ, Wake データの場合はダイナミクスの変化は Sleep+Wake データの場合よりも大きい。しかし, 5 - 20日間同様の特性を保つ期間もある。したがっ



(a) subject A, (b) subject B

図7 内部表現の変化

て, このリズム源のダイナミクスはある環境の変化によって時折調整され, その後一定期間定常状態を保つと考えられる。

5. おわりに

われわれは, サーカディアンリズムの1つである睡眠-覚醒リズムのデータからそのダイナミクスの性質を, NN の手法を用いて同定した。データには規則的な成分に加えてランダムに変動する成分が含まれている。変動するデータから生物学的ダイナミクス, すなわち規則的性質を捉えるために MA-BP アルゴリズムモデルを用いた。MA モデルの次数は被験者の行動に依存するが, 最初の2つが支配的であり, 2次のモデルでほとんど内部ダイナミクスの性質を捉えることができると見なせた。すなわち, 当日の睡眠時間, 覚醒時間, その合計はいずれも, 前日と前々日の値によってほぼ決まるという内部ダイナミクスが得られた。

ここで示した結果は会社員と大学生の被験者のうち、主として会社員のデータに基づいている。大学生のデータは外部環境あるいは日常の不規則な活動に強く影響を受けている。外力の周期的変化が強い影響を及ぼす場合は、その周期は5日から7日であり、MAモデルの次数が5から7となる。不規則性が強い場合はランダム度がきわめて高くなる。したがって、MA-BPアルゴリズムによって生体システムに内在する規則性成分をデータから抽出することは困難であった。

内部ダイナミクスが時折変化することをNNにおける結合荷重の変化を評価することにより見いだした。これは環境に対する一種の適応と考えられる。内部ダイナミクスはSleep+Wakeデータにおいて20日間以上、Seepデータ、Wakeデータにおいて5日から20日間持続する。

更に我々は、連続的なデータにおける規則性あるいはランダム性の程度を決定する方法を示した。この手法により種々のデータの解析のためのNNの構造を決定することができる見込みがある。

以上のような結果から本研究で開発した手法は、臨床医学に応用することによって、ヒトの睡眠-覚醒リズムなどのサーカディアンリズムに関連した障害の診断に寄与すると考えられる。本研究はMA-BPNNを用いた臨床医学における診断法の開発の第1歩として位置づけられる。

NNにおける非線形出力特性をもつニューロンを線形出力素子に置き換えて、線形モデルとしての同定も試みた。その結果、訓練データに対しては線形の場合でも非線形の場合と同程度のRMS誤差を得たが、テストデータに対しては非線形ニューロンの方が0.5から1ポイント低いRMS誤差が得られた。このことから、データは線形モデルにより近似することもある程度可能であると思われる。しかし、一般に生体システムは非線形性を含む。したがって、本研究では非線形モデルを用いた。

本研究のモデルの能力を向上させるには、被験者数を増やすこと、正常者とともサーカディアンリズムに関する障害をもつ患者のデータを解析することが必要である。本研究の手法を他の信号源システム同定、臨床医学における診断ツール、生物学などに応用することが今後の課題であり、現在手術中の脳波のモニタリングによる脳システムの変化の検出などへの応用を検討している²⁰⁾。

文 献

- 1) Haken, H. and Koepchen, H. P.: Rhythm in Physiological Systems, Proceedings of the International Symposium, Bavaria, 1990
- 2) Luce, G. G.: Biological clocks, Edward Arnold Ltd., London, 1979
- 3) Aschoff, J.: Handbook of Behavioral neurology, New York Press, New York, 1981
- 4) Vander, A. J., Sherman, J. H. and Luciano, D. S.: Human Physiology: The Mechanisms of Body Function, McGraw-Hill Press, Auckland, 1985
- 5) Davis, M. H. A. and Zheng, W. X.: A New Order Estimation Technique for Time series Modeling. IEEE Transactions on Automatic Control 42: 400-403, 1997
- 6) Tugnait, J.: Fitting MA models to Linear Non Gaussian Random field Using Higher order Cumulants. IEEE Transactions on Signal Processing 45: 1045-1050, 1997
- 7) Chow, T. W. S., Fei, G. and Cho, S. Y.: High order cumulants-based least squares for nonminimum-phase system Identification. IEEE Transactions on Industrial Electronics 44: 707-716, 1997
- 8) Rumelhart, D. E., Hinton, G. E. and Williams, R. J.: Learning internal representation by error propagation, In: Rumelhart, D. E., McClelland, J. L. and the PDP Research Group (Eds.): Parallel Distributed Processing, MIT Press, Cambridge, 1986, P. P. 318-362
- 9) Matsuba, I., Masui, H. and Hebishima, S.: Optimizing Multilayer Neural Networks Using Fractal Dimensions of Time series Data. Proceedings of IEEE International Joint Conference on Neural Networks, 1: 583-588, 1992
- 10) Doherty, S., Gomm, J. and Williams, D.: Experiment design Consideration for Nonlinear System Identification Using Neural Networks. Computers and Chemical Engineering 21: 327-346, 1997
- 11) Cisse, Y., Kinouchi, Y., Nagashino, H. and Akutagawa, M.: BP Neural Networks Approach for Identifying Biological Signal Source in Circadian Data Fluctuations. IEICE Transactions on Information and Systems, E85 D: 567-576, 2002

- 12) Pincus, S. M., Gladstone, I. M. and Ehrenkranz, R. A. : A Regularity Statistic for Medical Data Analysis. *Journal of Clinical Monitoring* ,7 : 335-345 ,1991
- 13) Bendat, J. S. and Piersol, A. G. : *Random Data Analysis and Measurement Procedures*, John Wiley and Sons, New York ,1971
- 14) Kulkarni, D. R., Parikh, J. C. and Pandya, A. S. : Dynamic Predictions from Time Series Data : An Artificial Neural Network Approach. *International Journal of Modern Physics C* 8 : 1345-1360 ,1997
- 15) Morgan, F. : What is a surface, *American Mathematics Monthly* ,103 : 369-376 ,1996
- 16) Kulkarni, D. R., Pandya, A. S. and Parikh, J. C. : Modeling and Predicting Sunspots Activity-State Space Reconstruction + Artificial Neural Network Methods. *Geophysical Research Letters* 25 : 457-460 ,1998
- 17) Fogel, D. B. : An Information Criterion for Optimal Neural Network Selection. *IEEE Transactions on Neural Networks* 2 : 490-497 ,1991
- 18) Park, Y. R., Murray, T. J. and Chen, C. : Predicting Sun Spots Using a Layered Perceptron Neural Network. *IEEE Transactions on Neural Networks* ,7 : 501-505 ,1996
- 19) Faraway, J. and Chatfield, C. : Time series Forecasting with Neural Network : A comparative Study Using the Airline Data. *Applied Statistics Journal of The Royal Statistical Society Series* 47 : 231-250 ,1988
- 20) Kawano, T., Akutagawa, M., Zhang, Q., Nagashino, H. *et al.* : System identification of the brain dynamics by EEG analysis using neural networks, V. Palade, R. J. Howlett and L. C. Jain(Eds.) : *Knowledge-Based Intelligent Information and Engineering Systems. (Proceedings of Seventh International Conference on Knowledge-Based Intelligent Information and Engineering Systems, Oxford, UK, Sept. 3-5, 2003)* Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, II ,2003 P. P. 807-813

BP neural networks approach for identifying biological rhythm source in circadian data fluctuations

Hirofumi Nagashino¹⁾, Yohsuke Kinouchi²⁾, Masatake Akutagawa¹⁾, and Youssouf Cisse^{2,3)}

¹⁾*Department of Radiologic Science and Engineering, School of Health Sciences, ²⁾Department of Electrical and Electronic Engineering, Faculty of Engineering, The University of Tokushima, Tokushima, Japan ; and ³⁾Department of Medicine, Faculty of Medicine, Laval University, Quebec, Canada*

SUMMARY

Almost all land animals coordinate their behavior with circadian rhythms, matching their functions to the daily cycles of lightness and darkness that result from the rotation of the earth corresponding to 24 hours. Through external stimuli, such as dairy life activities or other sources from our environment may influence the internal rhythmicity of sleep and waking properties. However, the rhythms are regulated to keep their activity constant by homeostasis while fluctuating by incessant influences of external forces. A modeling study has been developed to identify homeostatic dynamics properties underlying a circadian rhythm activity of sleep and wake data measured from normal subjects, using an MA (Moving Average) model associated with backpropagation (BP) algorithm. As a result, we found out that the neural network can capture the regularity and irregularity components included in the data. The order of MA neural network model depends on subject's behavior. The last two data are usually dominant in the case without strong external forces. The adaptive changes of the dynamics are evaluated by the change of weight vectors, a kind of internal representation of the trained network. The dynamics is kept in a steady state for more than 20 days. Identified properties reflect the subject's behavior, and hence may be useful for medical diagnoses of disorders related to circadian rhythms.

Key words : circadian rhythms, sleep-wake rhythm, system identification, neural network, moving average process

四国医学雑誌投稿規定

(1997年5月12日改訂)

本誌では会員および非会員からの原稿を歓迎いたします。なお、原稿は編集委員によって掲載前にレビューされることをご了承ください。原稿の種類として次のものを受け付けています。

1. 原著, 症例報告
2. 総説
3. その他

原稿の送付先

〒770 8503 徳島市蔵本町3丁目18-15
徳島大学医学部内
四国医学雑誌編集部
(電話) 088-633-7104 (内線2617); (FAX) 088-633-7115 (内線2618)
e-mail: shikoku@basic.med.tokushima-u.ac.jp

原稿記載の順序

- ・第1ページ目は表紙とし、原著、症例報告、総説の別を明記し、表題、著者全員の氏名とその所属、主任又は指導者氏名、ランニングタイトル(30字以内)、連絡責任者の住所、氏名、電話、FAX、必要別刷部数を記載してください。
- ・第2ページ目以降は、以下の順に配列してください。
 1. 本文(400字以内の要旨、緒言、方法、結果、考察、謝辞等、文献)
 2. 最終ページには英文で、表題、著者全員の氏名とその所属、主任又は指導者氏名、要旨(300語以内)、キーワード(5個以内)を記載してください。
- ・表紙を第1ページとして、最終ページまでに通し番号を記入してください。
- ・表(説明文を含む)、図、図の説明は別々に添付してください。

原稿作成上の注意

- ・原稿は原則として2部作成し、次ページの投稿要領に従ってフロッピーディスクも付けてください。
- ・図(写真)はすぐ製版に移せるよう丁寧に白紙または青色方眼紙にトレースするか、写真版としてください。図の大きさは原則として横幅が10cm(半ページ幅)または21cm(1ページ幅)になるように作成してください。
- ・文献の記載は引用順とし、末尾に一括して通し番号を付けてください。
- ・文献番号[1), 1, 2), 1 3) ...]を上付き・肩付とし、本文中に番号で記載してください。
- ・著者が5名以上のときは、4名を記載し、残りを[他(et al.)]としてください。

《文献記載例》

1. 栗山勇, 幸地佑: 特発性尿崩症の3例. 四国医誌, 52: 323-329, 1996
- 著者多数
2. Watanabe, T., Taguchi, Y., Shiosaka, S., Tanaka, J., et al.: Regulation of food intake and obesity. Science, 156: 328-337, 1984
 3. 加藤延幸, 新野徳, 松岡一元, 黒田昭 他: 大腿骨骨折の統計的観察並びに遠隔成績について. 四国医誌, 46: 330-343, 1980
- 単行本(一部)
4. 佐竹一夫: クロマトグラフィー. 化学実験操作法(緒方章, 野崎泰彦 編), 続1, 6版, 南江堂, 東京, 1975, pp. 123-214

四国医学雑誌

編集委員長： 松 本 俊 夫

編集委員： 上 野 淳 二
佐々木 卓 也
中 堀 豊
馬 原 文 彦

大 森 哲 郎
寺 尾 純 二
松 崎 孝 世

発 行 元： 徳島大学医学部内 徳島医学会

SHIKOKU ACTA MEDICA

Editorial Board

Editor-in-Chief : Toshio MATSUMOTO

Editors : Junji UENO Tetsuro OHOMORI
Takuya SASAKI Junji TERAO
Yutaka NAKAHORI Takayo MATSUZAKI
Fumihiko MAHARA

Published by Tokushima Medical Association
in The University of Tokushima School of Medicine,
3 Kuramoto-cho, Tokushima 770 8503, Japan
Tel : 088 633 7104 Fax : 088 633 7115
e-mail : shikoku@basic.med.tokushima-u.ac.jp

四国医学雑誌 第59巻 第6号

年間購読料 3,000円（郵送料共）

平成15年12月15日 印刷

平成15年12月25日 発行

発行者：曾根三郎

編集者：松本俊夫

発行所：徳島医学会

〒770 8503 徳島市蔵本町3丁目18-15 徳島大学医学部内

電話：088 633 7104

FAX：088 633 7115

振込銀行：四国銀行徳島西支店

口座番号：普通預金 44467 四国医学雑誌編集部

印刷人：乾孝康

印刷所：教育出版センター

〒771 0138 徳島市川内町平石徳島流通団地27番地

電話：088 665 6060

FAX：088 665 6080