

博士論文

**PET 技術によるがん・認知症の早期発見と  
高周波領域非可聴音聴取による高齢者の脳活性化  
に関する研究**

【がんと認知症の減少と元気老人の創出への実践に向けた取り組み】

2015 年 2 月

光産業創成大学院大学  
光産業創成研究科

岡田 裕之

## 博士論文要旨

岡田裕之

### PET 技術によるがん・認知症の早期発見と 高周波領域非可聴音聴取による高齢者の脳活性化 に関する研究

【がんと認知症の減少と元気老人の創出への実践に向けた取組み】

本論文は、がんと認知症を減少させる取組みと、健康寿命の長い高齢者、すなわち元気老人の創出へ向けての取組みを論じるものである。日本は高齢化先進国であり、50 年後には 65 歳以上の人口比率が 40%に達する。国民医療費は国民所得額の 10%以上となり、そのうち 70%以上が 65 歳以上の高齢者のがんや認知症に対するものである。これらの疾病の罹患者は近年急激に増加しており、対策が急務となっている。一方、これらの疾病は早期発見が重要と分かっているが、日本国内の検診受診率は世界水準の半分にとどまっている。本研究では、このような少子高齢化に伴う、医療費高騰、税収減少という日本社会が抱える問題を解決すべく、がんと認知症の早期発見を目的として光技術を応用した PET (Positron Emission Tomography) 装置開発と浜松光医学財団附属の浜松 PET 診断センターの設立・運営への主要メンバーの一員としての参加を、元気な高齢者を創出する取組みとして高周波領域非可聴音を用いた脳の活性化の研究を、PET 診断センターの将来展開としてビジネスモデルの構築を行った。

PET 装置の開発については、人間工学に基づいた快適設計に基づき、座位計測が可能な装置を開発した。筆者は所属する浜松ホトニクスにおいて長年 PET のコンセプト設計から基本設計・実装設計まで担当してきた。筆者は生体機能情報取得のための PET 検査は、従来病院で行われている寝たままではなく、極力活動状態に近い形（自然体）で検査することが重要と考え、座位や立位の対応が可能な頭部 PET や動物用 PET を開発した。そして、これに関する特許を多数取得した。この新規 PET 開発は世界初の試みであったが、装置を使用する研究者からの評判が良く口コミで伝搬したこの情報を聞きつけ内外から共同研究の申し入れがある状況が続いている。

これら開発してきた PET 装置を疾病の予防に役立てるため、臨床研究や診療を行う浜松光医学財団附属の浜松 PET 診断センターの設立に主要メンバーとして参加した。法律上、民間企業は医療行為ができないために、研究用 PET 開発企業による別法人スタートは国内外から非常に期待された。

この PET 診断センターを利用し、がんと認知症の画像化を行ったところ、早期発見に効果があることがわかった。がんでは、エネルギー源であるグルコースの代謝の亢進を、認知症ではグルコースの代謝や脳血流の低下を画像として取得した。がん早期発見に関しては、所属企業の従業員から公募した約 1,200 名を対象に登録後 5 年間のがん検診を行い、PET などを用いた複合画像診断が有効であり、がん死亡者の半減やがん治療に関わる医療

費の約 10%削減という効果があることがわかった。この検証は PET がん検診としては世界初の、前向きコホート研究として内外から注目された。また、それらの追跡調査などで蓄積したがん検診データベースは大きな財産となっている。認知症についても、がんの早期発見に加えて、脳データベースを構築しながら、この脳データベースに基づく新たな診断支援法を確立した。

さらに、PET 計測を高周波領域非可聴音による脳活性化の研究に応用し、若中年者と高齢者を対象とした実験により、年齢に関係なく非可聴音が脳幹を活性化させることを実証した。そして、高齢者に対して非可聴音提示が脳幹を活性化することを初めて示した。周波数 22 kHz 以上の音は聞くことができず、非可聴音と呼ばれる。非可聴音が脳を活性化させることを報告した先行研究が注目されているが、それらはガムラン音楽や熱帯雨林の環境音を音源に用いており、追実験をするのが難しい。そこで本研究では高機能オーディオシステムを用いて市販の音源を使って非可聴音を提示するシステムを構築し、若中年者と高齢者を対象に、高周波領域非可聴音を含む音楽提示時に共通して脳が賦活する部位が脳幹部中脳であることを PET 画像によりつきとめた。

さらに、非可聴音を含む音楽が高齢者を元気づけることを明らかにした。PET にて非可聴音提示時の脳活動画像を計測した後、地域の施設の協力のもと、被験者を非可聴音を含んだ音楽を提示する群と非可聴音を含まない音楽を提示する群との 2 つに分け、17 ヶ月間の経過を調べた。POMS と呼ばれる気持ちの度合いを示す検査と、自らの行動を振り返るアンケート調査を行った結果、音楽提示終了後に、非可聴音を含む音楽を提示した群が有意に認知神経活動が活発になっている結果が得られた。

このように、筆者が設立・運営にあたった企業内起業組織としての PET 診断センターが、科学的に元気な高齢者を創出することを裏付けられたことを受け、このセンターが今後発展的に継続して予防的アプローチとしてヘルスケアサービスを提供できるビジネスモデルを構築した。今までこのセンターをカーブアウト型組織にとらえ、早期発見を目的とした検診事業を展開してきたが、高齢者の活性化を対象としたヘルスケアサービスの展開ではさらに小回りの利くベンチャー組織により推進するのが好ましいと考え、ベンチャー組織の概念をまとめた。

以上、本研究で取り組んだ PET 装置開発、PET 診断センターの設立・運営、非可聴音を用いた脳の活性化の研究、PET 診断センターの将来展開としてビジネスモデルの構築は、全て健康増進に貢献できる技術・仕組みであり、多くの元気老人の創出につながると考えている。今後は、ビジネスモデルで構築した組織を、最初は小回りの利く小さなベンチャー組織で開始させ徐々にヘルスケアサービス事業として展開し、新たな光産業の創成に寄与したいと考える。

## Abstract

Hiroyuki Okada

Newly-developed PET-based health promotion for elderly people:  
Demonstration of early detection of cancer and senile dementia and  
study on brain activation in elderly people by inaudible high-frequency sound

This doctoral thesis describes my work with the aims of reducing the number of cancer and senile dementia patients and increasing the number of healthy elderly people. Japan is greying at an unprecedented rate and the proportion of the population aged 65 and over will reach 40% in 50 years. The national health care cost, 70% of which will be spent on cancer and senile dementia treatment of these elderly people, will account for more than 10% of the national gross income. The number of patients of these diseases is sharply rising these days and thus prompt countermeasures against it are urgent necessity. Although it is known that early detection of the diseases is crucial for their effective treatment, the examination rates in Japan are only half of those of the global standard. In this work, to alleviate the soaring medical expenses and the reducing tax revenues caused by Japan's aging population combined with decreasing birth rate, I conducted research and business activities related to PET (Positron Emission Tomography) as follows: I developed new PET, played a major role in founding Hamamatsu Medical Imaging Center affiliated with Hamamatsu Medical Photonics Foundation and then have been managing the center against cancer and senile dementia. I studied brain activation in elderly people by inaudible high-frequency sound to increase the number of healthy elderly people. I constructed a business model for sustainable development of the center.

I developed new PET based on ergonomically comfortable designs in which an examinee is able to be in a sitting position. I have been in charge of creating concept, basic and implementation designs of PET in Hamamatsu Photonics for many years. This experience led me to think of changing the design of the examinee's position during PET examination. Conventionally, the examinee is lying on the bed during PET examination, though it is reasonable to assume that the examinee should be in an active state or a natural position during the examination. Thus, I developed PET for imaging of the human head and animals in which a human or an animal is able to be in a sitting or a standing position. The firstly developed PET, on which I obtained many patents, has gained a high

reputation among researchers. The reputation spread by word of mouth has yielded many national and international collaborative research requests.

To prevent diseases using the new PET, I played a major role in establishing Hamamatsu Medical Imaging Center affiliated with Hamamatsu Medical Photonics Foundation for diagnosis and clinical studies. This start-up organization as another corporate body founded by a PET manufacturing company raised high expectations from home and abroad because the Japanese law prohibits a private company from being involved in medical activities.

I confirmed that whole body imaging using the new PET promotes early detection of cancer and senile dementia. The PET was used for imaging hyper-metabolic activities of glucose (an energy source of biological activities) for cancer detection and glucose metabolic activities and decrease in cerebral blood flow for senile dementia detection. The early detection capability of the PET combined with other image diagnoses was estimated to reduce 50% of cancer mortality rate and 10% of the medical expenses spent on cancer treatment. This estimate was led by a five-year survey in corporation with recruited 1,200 employees in my company. This survey attracted much attention from home and abroad because it is the first prospective cohort study of cancer screening by PET. The database obtained by the survey and a follow-up survey now contains valuable information. In parallel, I established a new supporting method for early detection of senile dementia based on brain activities database that has been updating.

Next, I applied the PET to study brain activation by inaudible high-frequency sound and found that the activation occurs in the brain stem irrespective of the age of examinees. Notably, this study is the first demonstration of the activation for elderly people. Inaudible high-frequency sound is a sound with a frequency above 22 kHz. Although preceding studies were performed on the brain activation by inaudible high-frequency sound, it is difficult to perform further testing of these studies because the authors used Gamran music or ambient sounds in a tropical rain forest as a sound source. To measure the activation quantitatively, I built a system in which inaudible high-frequency sound is generated by a commercial sound source incorporated into a high quality audio system. Brain imaging of young, middle-aged and elderly examinees by PET using this system revealed that the midbrain in the brain stem is the common activated position for all the examinees by music with inaudible high-frequency sound.

I also found that music with inaudible high-frequency sound cheers up elderly people. I conducted 17 month questionnaire survey of two groups of local elderly people, one of which listened to music with inaudible high-frequency sound and another of which listened to music without the sound. The groups underwent brain imaging with inaudible

high-frequency sound by PET and listened to the music before the survey. The survey included questionnaires on POMS that investigates their feelings and on their past individual activities. The results of the survey showed that the former group exhibited significantly higher activities associated with cognitive neuroscience than the latter group.

The studies described in the earlier paragraphs validate capability of the the PET center to promote health for elderly people. As a next step, I constructed a business model to realize sustainable development of the PET center to provide prevention oriented healthcare service. So far I had regarded the center as a carve-out organization and offered diagnosis services for early detection of diseases. However, I concluded that the center should be operated as a small, agile venture when providing healthcare services with elderly people.

In conclusion, I showed that all the research and business activities in this work contribute to health promotion and lead to increase of healthy elderly people. In the near future, I will restart the PET diagnosis center as a small, agile venture as designed in the business model and gradually expand healthcare business, which will create new photonics industries.

## 目次

第1章	はじめに	1
1-1	本研究の目的	1
1-2	背景	1
1-2-1	少子高齢化社会構造の実情と医療費の高騰	1
1-2-2	がんの現状	5
1-2-3	認知症の現状	6
1-3	がん対策のための早期発見の取組み	7
1-3-1	がんの早期発見の現状と課題設定	7
1-4	認知症対策のための早期発見の取組み	10
1-4-1	認知症の早期発見の現状と課題設定	10
1-4-2	高周波領域非可聴音研究の現状と課題設定	11
1-5	企業内起業組織による予防的アプローチに基づくヘルスケアサービス推進	12
1-6	本論文の構成	13
1-7	まとめ	15
第2章	PET 技術と PET 診断センター	16
2-1	PET 技術と開発の歴史	16
2-1-1	PET の原理と機能情報計測	16
2-1-2	PET 技術研究の国内外の経緯	17
2-2	浜松ホトニクスにおける PET 診断装置の開発	19
2-2-1	PET 関連技術開発におけるコンセプトと筆者の役割	20
2-2-2	【頭部 PET 装置 SHR-1200,-2400】(1986 年～1989 年)	22
2-2-3	【動物用 PET 装置 SHR-2000】(1989 年～1992 年)	24
2-2-4	【動物用 PET 装置 SHR-7700】(1993 年～1997 年)	25
2-2-5	【全身 PET 装置 SHR-22000】(1993 年～1998 年)	26
2-2-6	【頭部 PET 装置 SHR-12000】(1999 年～2002 年)	27
2-2-7	【高スループット全身 PET 装置 SHR-92000】 (2002 年～2004 年)	28
2-2-8	【全身 TOF-PET/CT 装置 SHR-74000】(2003 年～2007 年)	31
2-2-9	【体動補正機能付き半導体検出器による 頭部 PET 装置 HITS-655K】(2008 年～2012 年)	32
2-2-9-1	体動補正技術の背景	32
2-2-9-2	体動補正技術搭載頭部 PET の開発	33
2-2-9-2-1	仕様と補正方法	33
2-2-9-2-2	評価と結果	35
2-2-9-3	まとめ	38

2-3	PET 診断センター設立と運営	41
2-3-1	運営における筆者の役割	41
2-3-2	背景	42
2-3-2-1	設立	43
2-3-2-2	運営体制構築	43
2-3-3	保有する設備と扱える診断薬	43
2-4	まとめ	46
第3章	がんの早期発見	47
3-1	背景	47
3-1-1	PET によるがん検診で筆者の果たした役割	47
3-1-2	PET によるがん診断	47
3-1-3	PET 検診の進展	49
3-2	コホート研究の目的	52
3-3	対象と方法	52
3-4	結果	54
3-4-1	旧研究検診開始後 3 年間の集計(2003 年～2006 年)	54
3-4-2	新旧研究検診 7 年間の集計(2003 年～2011 年)	55
3-4-2-1	がん発生率	55
3-4-2-2	がんの種類とステージ	57
3-4-2-3	がんの発見区分	57
3-4-2-4	がんの種類別医療費	58
3-4-2-5	研究検診前と研究検診開始後のがん累計医療費	59
3-4-2-6	旧研究検診参加者のがん死亡率	60
3-5	考察	61
3-5-1	がん早期発見に関する国内外からの評価	61
3-5-2	浜松 PET 診断センター受診者の内訳と今後の課題	62
3-5-3	予防的アプローチの思想	63
3-6	まとめ	64
第4章	認知症の早期発見	65
4-1	背景	65
4-1-1	認知症早期発見において筆者の果たした役割	65
4-1-2	PET による認知症早期発見	65
4-1-3	分子イメージング	67
4-2	目的	67
4-3	対象と方法	68
4-4	結果	68
4-4-1	脳グルコース代謝のデータベース作成	68
4-4-2	認知症診断支援法(CAD)の開発と実用化	71
4-5	考察	73



4-6	まとめ	73
第5章	高周波領域非可聴音聴取による高齢者の脳賦活	74
5-1	背景	74
5-2	目的	74
5-3	対象と方法	75
5-3-1	ガムラン音楽以外による高周波領域非可聴音実験システム	75
5-3-1-1	録音・分析システム	75
5-3-1-2	呈示装置	76
5-3-1-3	音源	77
5-3-2	若中年者を対象としたハイパーソニック・エフェクト 発現に関する検討	78
5-3-2-1	脳波 $\alpha$ 波成分比率の測定	78
5-3-2-2	PETによる脳賦活検査	80
5-3-3	高齢者を対象としたハイパーソニック・エフェクト 発現に関する検討	82
5-3-3-1	PETによる脳賦活検査	82
5-4	結果	82
5-4-1	若中年者を対象としたハイパーソニック・エフェクト 発現に関する結果	82
5-4-1-1	脳波 $\alpha$ 波成分比率測定の結果	82
5-4-1-2	PETによる脳賦活検査結果	84
5-4-2	高齢者を対象としたハイパーソニック・エフェクト 発現に関する結果	84
5-4-2-1	PETによる脳賦活検査	84
5-5	考察	85
5-6	まとめ	86
第6章	企業内起業組織と予防的アプローチに基づく ヘルスケアサービスの推進	87
6-1	カーブアウト型企業内起業組織の成功の要件	87
6-2	PET診断センター（企業内起業組織）の地域連携の重要性と実績	92
6-3	ヘルスケアサービスへの展開を目指した、高周波領域非可聴音聴取 による高齢者の認知精神活動評価	95
6-3-1	対象と方法・POMSと行動アンケートによる検証プロトコル	95
6-3-2	結果・POMSによる気分プロフィール評価	99
6-3-3	結果・行動アンケートによる評価	100
6-3-4	高齢者認知精神活動評価のまとめ	101
6-4	ヘルスケアサービス推進に向けて	102
6-5	まとめ	104

第7章 おわりに	110
7-1 本研究の結論	110
7-2 まとめ	110
7-3 今後の展望と課題	112
参考文献	113
図表一覧	122
謝辞	126
業績目録	127

## **第1章 はじめに**

本章では本研究の目的や論文の構成を最初に述べ、社会構造の実情や研究の背景について概説する。

### **1-1 本研究の目的**

医療技術の進歩は目覚ましく、現在の日本は世界で最も長寿の国である。しかしながら健康寿命がそれに追いつかない状況である。本研究ではこれが原因の現在の日本が抱える問題点として、医療費の増大と労働力の不足による税収の不足であると考え、社会構造の特徴は以下の2項目であることを考察した。

それらは、 1. 高齢化・少子化      2. がん、認知症患者数の増加      である。

ヒトは誰しも齢を重ねるものであるから、高齢化自体は問題ではない。平均寿命に比べて健康寿命のほうが短いことが指摘されており、それが原因で自立生活ができない高齢者が増えていることが問題である。特にがんや認知症の増加が指摘されており、介護が必要な状況に陥ってしまうと家族の負担や経済的な負担が増大する。さらに少子化や、大量の団塊の世代が退職することから、納税するポテンシャルを持った労働生産人口の減少が危惧される。

本研究では、少子高齢化に伴う、医療費高騰、税収減少という日本社会が抱える問題を解決すべく、疾病の早期発見や疾病予防などの思想に代表される予防的アプローチを推進する立場から検討を進める。医療費高騰の要因は様々考えられるが、本研究では急激に罹患数が増加している『がん』と『認知症』を対象を絞った。

すなわち、この研究の目的は、がんで亡くなる人と、認知症で寝たきりになる人を激減させ健康長寿な地域社会実現を目指すこと、医療費高騰と税収の減少に対処すべく企業内起業組織のイノベーションにより、ヘルスケアサービスを推進することである。本研究の目的である健康長寿社会の実現を達成するために以下の3つの課題を設定した。

課題1：がん対策のための早期発見の取組み

課題2：認知症対策のための早期発見の取組み

課題3：企業内起業組織による予防的アプローチに基づくヘルスケアサービス推進の取組み

これらの実行により寝たきりにならない元気で働くことができる老人を世の中にたくさん送り出すこと、すなわち元気老人の創出が達成され豊かな健康長寿社会が実現できる。

### **1-2 背景**

#### **1-2-1 少子高齢化社会構造の実情と医療費の高騰**

日本をはじめ先進諸国共通の状況として、平均寿命の延伸や出生率の低下により人口全体に占める子供の割合の減少と65歳以上の高齢者の割合の増加が確認されている。これらは労働生産人口の減少を意味し国際競争力の減退を招くなど今後大きな社会問題に発展していく危険性を秘めている。図1-2-1-1は国立社会保障・人口問題研究所の資料に基づ

き総務省が発表している国民年齢別人口と高齢者比率の推移である。(1) 我が国では2005年をピークに人口が減少し始めており、現在65歳以上の高齢者が人口全体に占める割合は23%程度であるが2040年には30%を超え今後増え続けるという推計となっている。

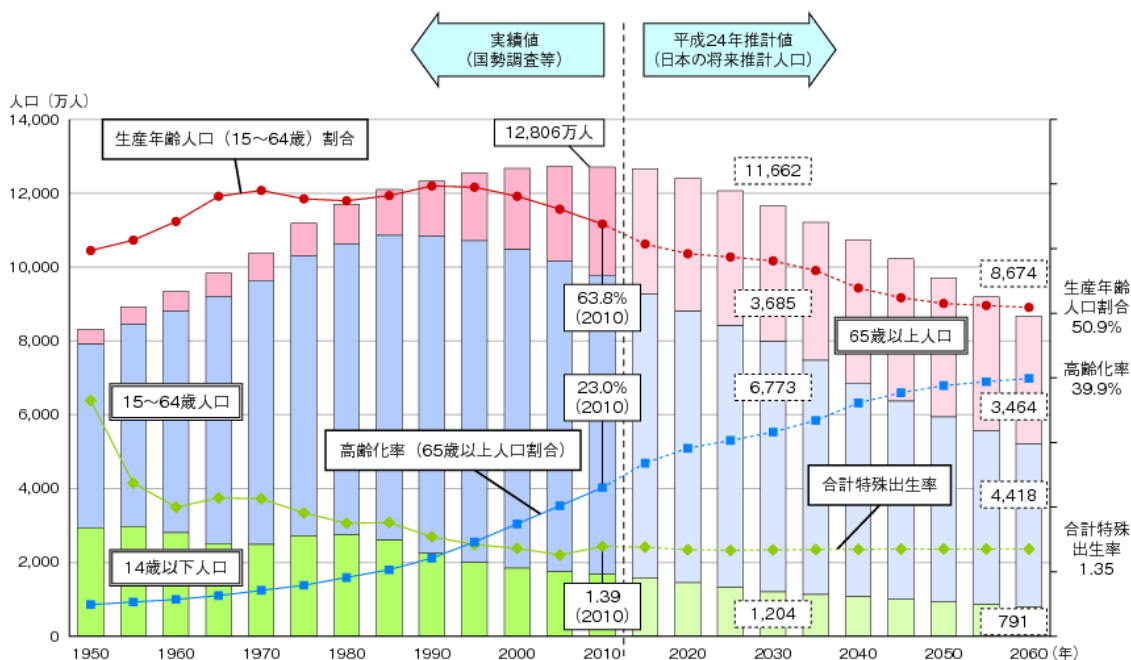


図 1-2-1-1 将来推計人口と高齢者の割合

引用元：総務省平成24年度版情報通信白書・国立社会保障・人口問題研究所資料

<http://www.soumu.go.jp/johotsusintokei/whitepaper/ja/h24/html/nc112120.html>

労働生産力を見てみると2010年時の全人口に対する15歳~64歳までの労働生産年齢人口比率は63.8%であったのに対し、2013年では57%に、2060年では50.9%にまで低下すると予想されている。一方全人口に対する65歳以上の高齢者の割合である高齢化率は2010年23%、2030年32%、2060年39.9%と急激に増加する予想となっている。この現象は世界でも類を見ない高齢化先進国と言えるものであり、世界に先駆けて対応をしなければならぬ状況である。図 1-2-1-2 は厚生労働省が発表した平成22年度までの過去50年間の国民医療費の推移である。(2) 昭和50年近辺から急激に増加し、近年では国民所得額の10%以上が医療費に費やされている状況がよく分かる。

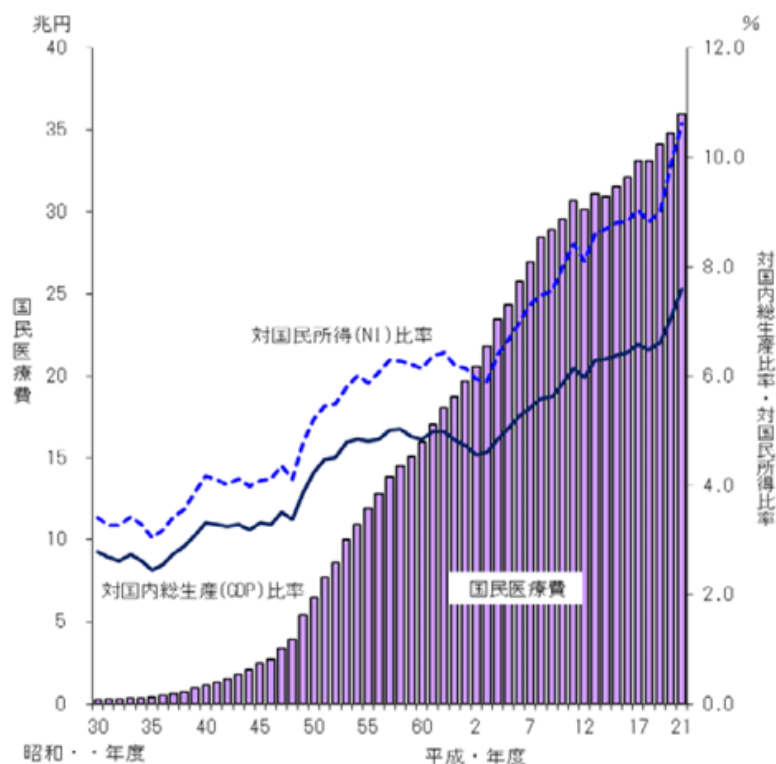


図 1-2-1-2 国民医療費の年次推移（平成 22 年度 2010 年度分）

引用元：厚生労働省ホームページ・国民医療費の年次推移  
（平成 22 年）

<http://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/k-iryohi/09/kekka1.html>

図 1-2-1-3 は厚生労働省が発表している年齢階級別の国民 1 人当たりの医療費を示し、65 歳以降に急激に増加していることが分かり、またそれら高齢者に対する医療費が全体の 70%以上であることも見て取れる。(3) またそれらの医療費の多くが入院+食事+生活療養の入院治療に使われている。寿命は延伸しても決して健康な状態でないことが示されている。

1人当たり医療費を年齢階級別に見ると、年齢とともに高くなり、70歳代までは外来(入院外+調剤)の割合が高いが、80歳代になると入院(入院+食事・生活療養)の割合が高くなる。

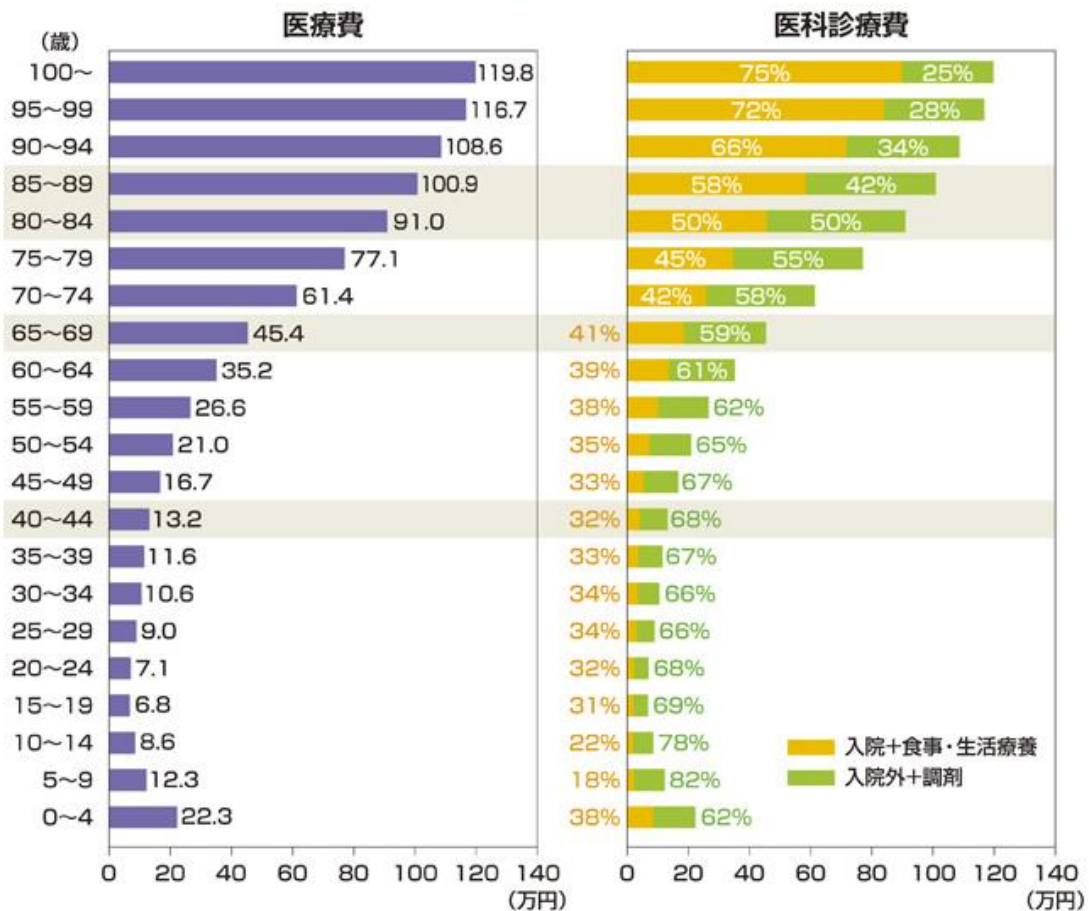


図 1-2-1-3 年齢階級別一人当たり医療費（平成 23 年度 2011 年度分）

引用元：厚生労働省ホームページ・年齢階級別一人当たり医療費

[http://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-12400000-Hokenkyoku/nenrei\\_h22.pdf](http://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-12400000-Hokenkyoku/nenrei_h22.pdf)

以上から、日本における社会構造の実情をまとめると世界に類を見ない高齢化率と平均寿命の延伸に比べて健康寿命の延伸が遅れ、がんや認知症などが理由で働くことや自立生活が出来ない高齢者が急増している。また、それらの疾病で介護が必要になった場合、それらの受け皿となる社会システムが完備されていない。一家の担い手の労働力となっている家族自身が労働を犠牲にせざるを得ない形で介護する状況があり、少子化も相まって日本全体の労働生産力が低下してしまう。また、団塊の世代の元気な高齢者の退職が増加する中で、元気な高齢者がその後も生き生きと働き続ける仕組みなどの社会システムの整備が遅れている。これらから企業や個人からの税収増が望めないなどの危惧がある事が挙げられ、近年社会問題化している。

### 1-2-2 がんの現状

がんは健康寿命の低迷の原因として考えられる疾病として第一に挙げられる。近年、高齢者の二人に一人ががんにかかると言われており、国民の死亡原因のトップである。図1-2-2-1に国立がん研究センターによる1年間にがんにかかった患者数の推移を示す。(4)

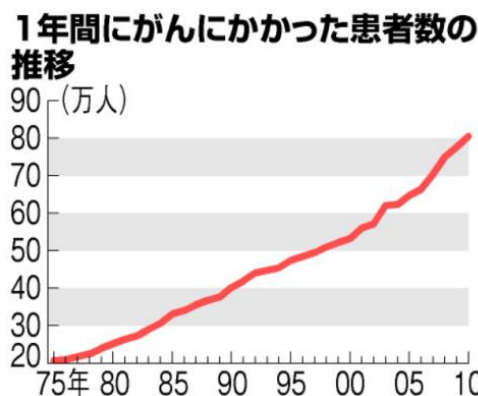


図1-2-2-1 年間がん罹患者数

引用元：国立がん研究センター資料・朝日新聞デジタル版より

<http://www.asahi.com/articles/ASG593SHYG59ULBJ005.html>

がん罹患者は毎年新たに80万人を超える状況であり、35年前の4倍にも達している。またこの中で毎年34万人を超える方々が死亡しておりこれは平成21年における死亡者全体の30.1%にあたる。国民の2人に1人ががんにかかり死亡者の3人に1人ががんによるものである。

図1-2-2-2に厚生労働省が発表した平成21年の日本人の死亡原因順位を示す。(5)

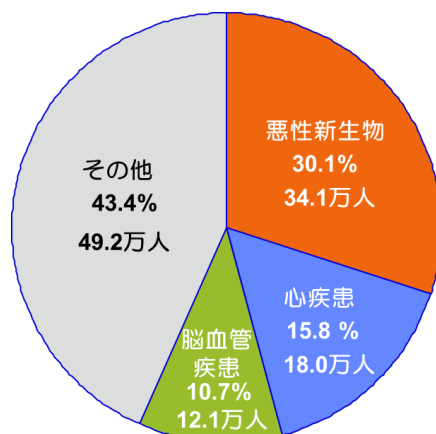


図1-2-2-2 平成21年：日本人の死亡原因

引用元：厚生労働省ホームページ

<http://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/jinkou/suii09/deth8.html>

死亡原因第1位は悪性新生物30.1%で34.1万人、第2位は心疾患15.8%で18万人、第3位は脳血管疾患10.7%で12.1万人である。



### 1-2-3 認知症の現状

認知症は健康寿命の低迷の原因として考えられる疾病として第二に挙げられる。65歳以上の高齢者数 3079 万人の内 15%である 462 万人が認知症患者との報告がある。(6) これらに関わる介護費用も年間 9 兆円を超え過去 10 年間で 2.5 倍に増大している。これら介護費用の増大による財政圧迫や介護保険料の急激な増加が近年の大きな社会問題である。図 1-2-3-1 は厚生労働省による 2000 年から 2012 年までの介護保険の総費用の推移を示す。(7) 総費用は毎年増加しており保険料も 3 年毎の見直しの都度増額している状況が見取れる。

### 介護費用と保険料の推移



図 1-2-3-1 介護費用と保険料の推移

引用元：厚生労働省ホームページ

<http://www.mhlw.go.jp/topics/kaigo/zaisei/sikumi.html>

がんや認知症などこれらの疾病に対する医療費は国民保険や社会保険などの保険医療制度を利用して賄われている。これらは健康保険の名称で親しまれているが実質的には疾病に対する保険制度であり、疾病の疑いが発生した時点以降の診療に適用されている。健康保険と言うより疾病保険の意味合いが強い制度である。また、近年の年齢階層別人口比率の変化から分かる通り、働き盛りの減少と高齢者患者の増加に伴い保険医療支給額の増大と収入の減少などが顕著となり国民皆保険の制度自体が破綻寸前であるとも言われている。これは先の見えない大きな不安要素であり介護保険と相まって大きな社会問題である。

### 1-3 がん対策のための早期発見の取組み



### 1-3-1 がんの早期発見の現状と課題設定

がんや認知症の早期発見は重要であり厚生労働省の施策の中にもうたわれている。最近では、これまでの疾病に罹患してからの治療を重視する考え方から、疾病に罹患しないように予防することが大切であるとの考え方へのシフトが始まってきた。また、厚生労働省からは疾病の早期発見と早期治療による効果についても調査報告され、早期に発見し治療を行うことにより予後が良く費用も少なく済む事が検証されつつある。

図 1-3-1-1 は全国がんセンター協議会から報告されている各種がんの病期別の 5 年相対生存率である。(8) どのがん種においても病期が早い段階では高い相対生存率であり、全がんで見ても病期Ⅰ、Ⅱではそれぞれ 90%、80%以上の相対生存率となっている。これらのデータからも早期にがんを発見することの意義があることが分かる。一方、肝臓や膵臓などのがんは早期の段階であっても予後が悪く、これらにもがんの多様性が表れている。

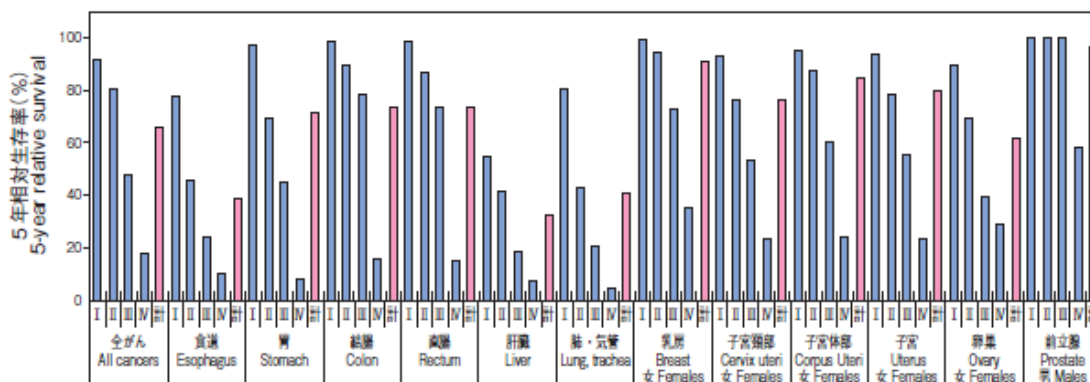


図 1-3-1-1 がんの病期別「5 年生存率」

引用元：全国がんセンター協議会報告資料

URL:<http://ganjoho.jp/data/professional/statistics/backnumber/2012/fig08.pdf>

従来の自覚症状により疾病治療を開始する考え方から、現在は検診により自覚症状の出る前に早期発見し、早期治療に取掛かる考え方にシフトし始めている。また、これからはその考え方を究極的に進め、疾病にならないように予防するといった考え方に変化していくことが予想される。図 1-3-1-2 は国立がん研究センターがん情報サービスホームページからの引用で科学的根拠のあるがん検診として国が認めた有効な検診の一覧である。(9) 国が有効性を認めているものは僅か 5 つの部位のがん検診のみであり、その他のがんや手法に対する有効性検証が進んでいない現状が良く分かる。この表のような表現ではここに記載のないがん検診は有効でないことを表しているかのように誤解する人達も多くいると思われるが、決してそうではなく検証がしっかり出来ていないので有効かどうかは不明であるという考えが国の解釈である。

対象臓器	効果のある検診方法
胃	胃X線
子宮頸部	細胞診
乳房	視触診とマンモグラフィ(乳房X線)の併用
肺	胸部X線と喀痰細胞診(喫煙者のみ)の併用
大腸	便潜血検査、大腸内視鏡

### 図 1-3-1-2 科学的根拠のあるがん検診

引用元：[http://ganjoho.jp/public/pre\\_scr/screening/about\\_scr.html](http://ganjoho.jp/public/pre_scr/screening/about_scr.html)

独立行政法人国立がん研究センターがん情報サービスホームページ

2014年11月18日現在

以上をまとめると、国民皆保険の制度を過信したのか今まで疾病に罹患してからの治療に重点を置いていた国や国民の考え方が徐々に疾病の早期発見や予防にシフトし関心が高まりつつある。国は早期発見の重要性や有用性に関する啓発活動をしている一方で科学的に有効性が証明されたがん検診方法などはまだ少なく、国民のがん検診受診率も先進諸国と比較して半分以下となっている。国全体として良い方向へシフトしていることは感じられるが、まだ不十分な状況であることが現状であり、更なる対応取組みが必要である。

このように早期発見が重要であることが浸透してきた昨今であるが、現実的な検診受診率は依然低迷している。図 1-3-1-3 は厚生労働省健康局がん対策推進室の資料で各種がん検診の受診率の比較である。(10) 少し古いデータではあるが平成 19 年と 16 年を比較するとどの検診も受診率が向上していることが伺われるが、まだ 30%前後の受診率である。

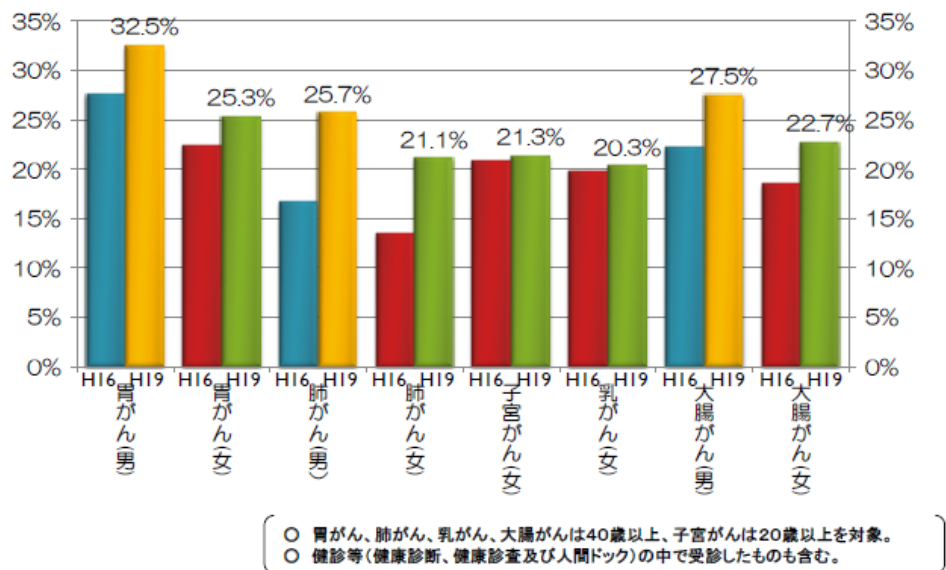


図 1-3-1-3 がん検診の受診率の推移(平成 16 年度、19 年度)

引用元：厚生労働省健康局がん対策推進室資料

<http://www.mhlw.go.jp/file/05-Shingikai-10901000-Kenkoukyoku-Soumuka/0000032831.pdf>

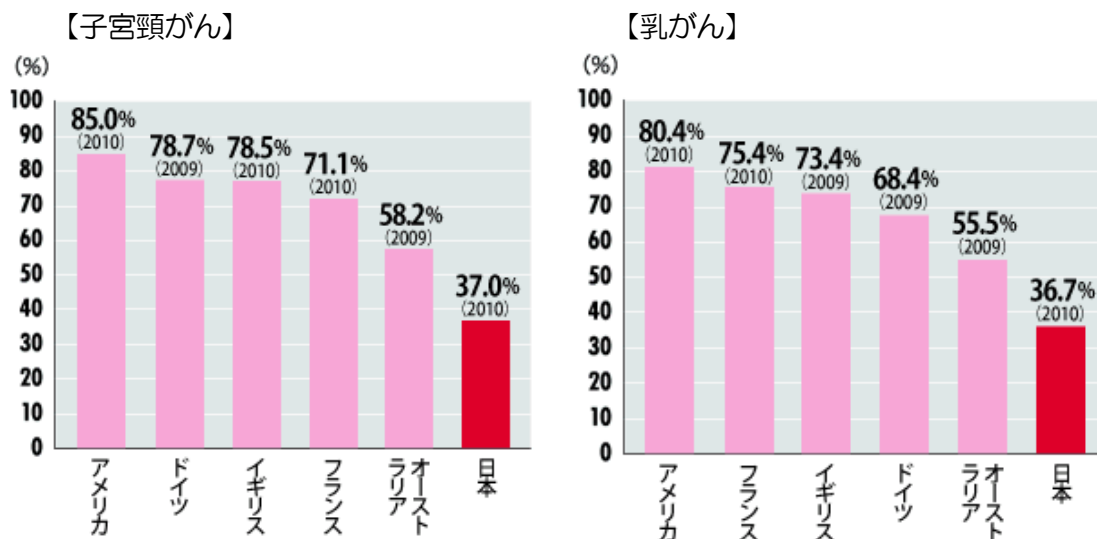


図 1-3-1-4 子宮がん、乳がん受診率国際比較

引用元：がん対策推進企業アクション資料

<http://webcache.googleusercontent.com/search?q=cache:prTNYyG2LkoJ:https://www.gankenshin50.go.jp/data/gankenshin.ppt+&cd=4&hl=ja&ct=clnk&gl=jp&client=firefox-a>

図 1-3-1-4 はがん対策推進企業アクションからの資料で、先進 5 カ国との子宮がん、乳がん検診の受診率国際比較である。平成 22 年のデータで日本は 37%程度に比べ先進諸国は 60%~80%の高受診率である。(11) これらの違いは検診の有効性がはっきりしていないことや、多忙の生活の中で自覚症状の無い人々が多額の検診料を支払ってまで受診しないこと、検診による放射線被ばくによる精神的な影響の問題などから普及しないのではないかと考える。有効性に関して言えば、厚生労働省によると検診の有効性は 5 万人規模以上の無作為化比較対照試験 (RCT: Randomized Controlled Trial) により死亡率の減少が認められることが条件であり、このような大規模な RCT は費用や時間の面などから全ての検診方法に対して実施するのは困難であり、有効性が認められている方法は極僅かであるのが現状である。

以上から、あと一步のところまで普及せず受診率が伸び悩んでいる検診の実情を打開していく方法の一つとして、従来の部位別に分けて実施されるがん検診でなく、全体を効率良く調べる PET (ポジトロンエミッショントモグラフィー) などを活用した総合的な画像診断法によるがん検診が昨今普及してきた。この方法はがんの全身への転移を調べることや、病期の診断に有効とわかっており保険診療も認められている検査法である。しかし、検診目的の疾病早期発見に対する有効性はまだわかっていない。

このようにがん早期発見の視点から PET がん検診の実力調査の必要性について重要であるとわかり、検診に特化した PET 装置の開発、検診や臨床研究が可能な組織の設立、そして前向きコホート研究による検証の3つを研究課題として設定することにした。(第2章、第3章)

## 1-4 認知症対策のための早期発見の取組み

### 1-4-1 認知症の早期発見の現状と課題設定

今までアルツハイマー病(AD)の認知機能障害を対象とした治療薬は 1999 年に発売されたドネペジル塩酸塩が唯一であった。この治療薬は認知症状の進行を一時的に止めるもので根本治療薬ではない。しかし、この薬が社会に与えた影響は大きく、進行を例え数年遅らせるだけでも患者、その家族、社会に大きな貢献を果たしておりその効果が国内数兆円規模となるとの報告もある。図 1-4-1-1 に World Alzheimer Report 2009 による認知症患者の推移を示す。

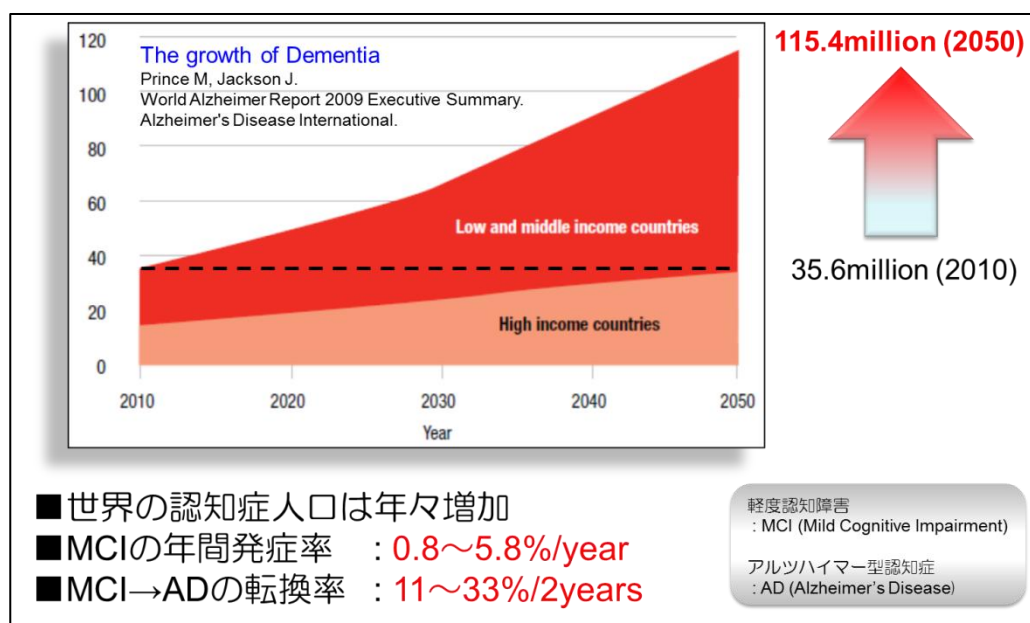


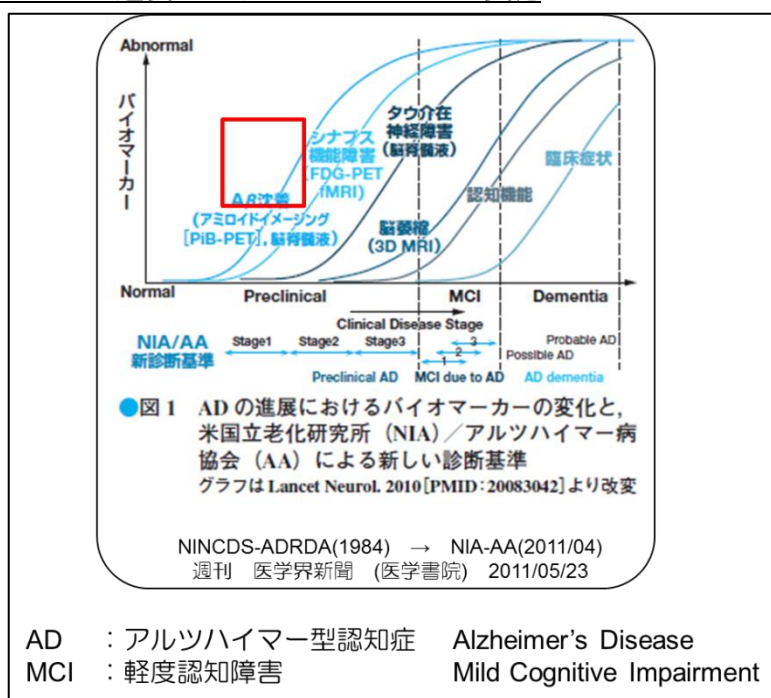
図 1-4-1-1 認知症患者の推移

引用元：World Alzheimer Report 2009

2010年の3560万人から2050年には1億1540万人にまで増加すると予想されている。従来の認知症の診断は主に神経心理的手法によりおこなわれていた。このような中、根本治療を目指す各種の研究からバイオマーカーに着目した診断法が開発が活発化してきた。図 1-4-1-2 に、週刊医学界新聞(医学書院)2011.05.23によるADの進展によるバイオマーカーの変化のグラフを示す。また27年ぶりに2011年にADの診断基準が改訂され、図 1-4-1-2 に示すバイオマーカーの変化をPETやMRIなどにより画像化、定量化して診断することが可能となった。今まで症状が出てからの軽度認知障害(MCI:Mild Cognitive Impairment)やADを対象としていたガイドラインも Preclinical Stage (臨床症状発症前段

階での対応) の概念が導入され症状が出る前のより正常に近い段階での変化を捉えることが重要であるとの考えが浸透してきた。これはまさしく認知症の早期発見、そしてその前段階の予防的アプローチである。また、2011年には今まで治療薬として使用されてきたドネペジル塩酸塩に加えて、ガランタミン臭化水素塩、リバスチミン、メマンチン塩酸塩の3つの治療薬が国内でも承認された。これらはいずれも根本治療薬ではないが、このように複数の治療法が選択できるようになってきた状況を見ても認知症の早期発見・早期治療介入そして予防法の早急な開発が非常に重要である。

図 1-4-1-2 AD の進展によるバイオマーカーの変化



引用元：週刊医学界新聞（医学書院）2011.05.23

このように認知症の早期発見の視点からバイオマーカーの変化の計測の必要性について重要であることがわかり PET による高精度な脳計測法を研究課題として設定することにした。（第 4 章）

### 1-4-2 高周波領域非可聴音研究の現状と課題設定

ヒトの耳で感じることができ音域（可聴域）はこれまでの研究から一般に周波数帯域 20Hz から 20kHz までとされており、加齢と共に可聴域が狭くなることが知られている。(12, 13) ヒトの可聴域を超える高い周波数音が生体に影響を与えるハイパーソニック・エフェクトに関する研究(14, 15)が様々進められてきた。特に 2000 年初め頃から精力的に報告されてきた大橋らの研究(16-18)では、ヒトの可聴域を超える高周波音はインドネシアの民族音楽であるガムランや山奥深い森林など自然環境に存在する音などに多く含まれるとされ、これまでに若年者を対象としたハイパーソニック・エフェクトに関する検証がおこなわれた。これまでの先行研究により、脳幹部の血流増加、及び後頭葉における  $\alpha$  波の増



強と、 $\alpha$ 波の増強が時間遅れで発生すること、また、高周波領域非可聴音は耳からの刺激入力ではなく身体全体で刺激を感じている可能性が若年者ボランティアによる検証として報告されている。(19-21) しかし、大橋らの報告は音源に関する観点から批判を加えることができる。大橋らは高周波域の音を採取するために熱帯ジャングルまで出かけた。また民族楽器ガムランに着目した。確かにこれらは高周波域の成分を多く含んでいるのであろうが、日常の研究生活ではなかなか出会えない体験であり、追実験を進めるのが容易ではない。また、ジャングルの自然の音を使っているために音源は限られてしまい、実験に最適な音源などを人工的に作り出すことができていない。また大橋らの実験被験者は若年者に限られており、中高齢者が検討されていない。もし、この現象が一般に普及している音源、音楽により高齢者に対して発現していることがこれまで同様に確認できれば、この脳幹部の刺激により近傍の神経核が活動し神経伝達物質を放出することにより認知精神活動の向上などが表れるかもしれない。これは高齢者がうつ状態から認知症に移行するようなことの抑制につながる予防的アプローチになり得ると考える。

このような現状を踏まえて、ガムラン音楽に依存しない高周波領域非可聴音を含む音楽刺激により高齢者に対してハイパーソニック・エフェクトが発現するかを調べる必要があると考えた。

このように高齢者の活性化の視点からガムラン音楽に依存しない高周波領域非可聴音を含む音楽刺激による脳賦活の再現実験の必要性について重要であることがわかり高齢者を対象とした高周波領域非可聴音による脳活性化を研究課題と設定することにした。(第5章)

### **1-5 企業内起業組織による予防的アプローチに基づくヘルスケアサービス推進**

前節までにかんや認知症の早期発見の重要性が述べられてきた。これを実現するためのPET技術や診断法と共に大切なことは検診や臨床研究をおこなう施設の設定である。病気になってから治療をおこなう従来の病院とは異なる予防的思想を持った組織が必要だ。

民間企業による早期発見のための検診や臨床研究などの医療行為は法的に許可されない。そこで親企業のシーズを切り出し、人材・技術・資金の提供を受けながら緩やかな関連を持って親企業とは異なる事業を展開するカーブアウト型企業内起業組織として財団法人を設立しPET診断センターの運営を始めた。この組織では早期発見の目的でがん、認知症の検診事業を展開している。実施している疾病早期発見の取組みの先にはその検診の仕組みを多くの人達に安価に提供できる技術システムの構築が必要であり、それによりもっと広域の人達にかんや認知症をなくす取組みの恩恵を与えることが可能となる。

しかし筆者はこれだけでは不十分と考えその先の展開として疾病を予防する方法の提供、すなわち予防的アプローチを推進することの重要性に気が付いた。病院とは一線を画したヘルスケアサービスの展開推進であり、地域との連携により可能となる。

この予防的アプローチを推進する1つの方法として高周波領域非可聴音による音刺激に着目し、これによる認知精神活動向上の検証の必要性とそれを展開していく小回りの利く組織が必要であると考えた。

カーブアウト型企業内起業組織による早期発見のための検診事業の拡大に加えて、非可聴音刺激による予防的アプローチ、ヘルスケアサービスの推進により、がんで死なない認知症で寝たきりにならない健康長寿社会の実現が期待される。

## 1-6 本論文の構成

本論文では、第1章で現代社会の実情として少子高齢化社会構造により労働人口が減少し高齢者が増加していること、そしてがんや認知症の増加により保険医療費、介護医療費が激増している現状を述べる。また早期発見が大切とわかっていても実際には世界と比較して低い水準のがん検診の受診率などの点を課題と考え、それを明確化する。また、高齢者の活力低下を防止する予防法として期待できそうな高周波領域非可聴音研究の現状について述べる。

また第2章前半では、医療費や介護費の高騰の原因となっている急増するがんや認知症患者を対象に、疾病早期発見に期待されているPET装置の進歩と現状について述べる。後半には疾病早期発見の対応に向けた取組みとして開始された企業内起業組織の設立にも触れる。

ここで述べるPET装置の技術進歩が、がんや認知症の早期発見に大きく貢献し、また従来の病院と異なる思想、すなわち未病の段階での異常発見やその実現に必要な研究など新しい予防的考え方を持った組織が検診の実力検証や新しい診断法や予防法の開発につながり目的達成に貢献する。

第3章ではそこで前向きコホート研究として実施している従業員がん研究検診の概要とそれらの早期発見による受診集団の健康状態や医療費低減など医療経済効果を分析し、検証結果としてこの集団に於いて一定の効果が有ることを示す。

次いで第4章では、認知症に対応する一つ的手段として研究を続けてきた診断精度向上に向けたデータベース解析法や、それを活用した認知症診断支援法の開発、実用化に関して述べる。

そして第5章では高周波非可聴音による脳賦活に関して、若中年者のPETとEEG,健常高齢者に対するPETによる検証を報告し、高齢者の活力維持、すなわちボケ無し元気老人創出の可能性や必要な課題についても述べる。

また、第6章では、第2章後半で述べた民間企業が企業内起業組織として設立した疾病早期発見を目的とした検診医療組織をカーブアウト型組織にとらえ、それが発展的にヘルスケアサービスを推進するにはどうするか、それをビジネス及び、社会連携の視点からおこなった検討を報告する。さらに、高齢者の日常生活に於ける活性低下の防止に期待される高周波領域非可聴音による予防的アプローチに関する検証研究の取組みを報告する。これらの地域連携によるヘルスケアサービスの推進により今までの早期発見のための検診事業と共に継続的な展開が可能となり目標達成が実現する。

最後に第7章で、がん対策、認知症対策、高周波領域非可聴音研究成果を基にしたヘルスケアサービスの推進という3つの研究の柱の成果をまとめ、これらの『寝たきりにならない働くことができる元気な老人の創出』への貢献について今後の展望と課題を述べる。

図 1-6-1 に本論文の構成を示す。

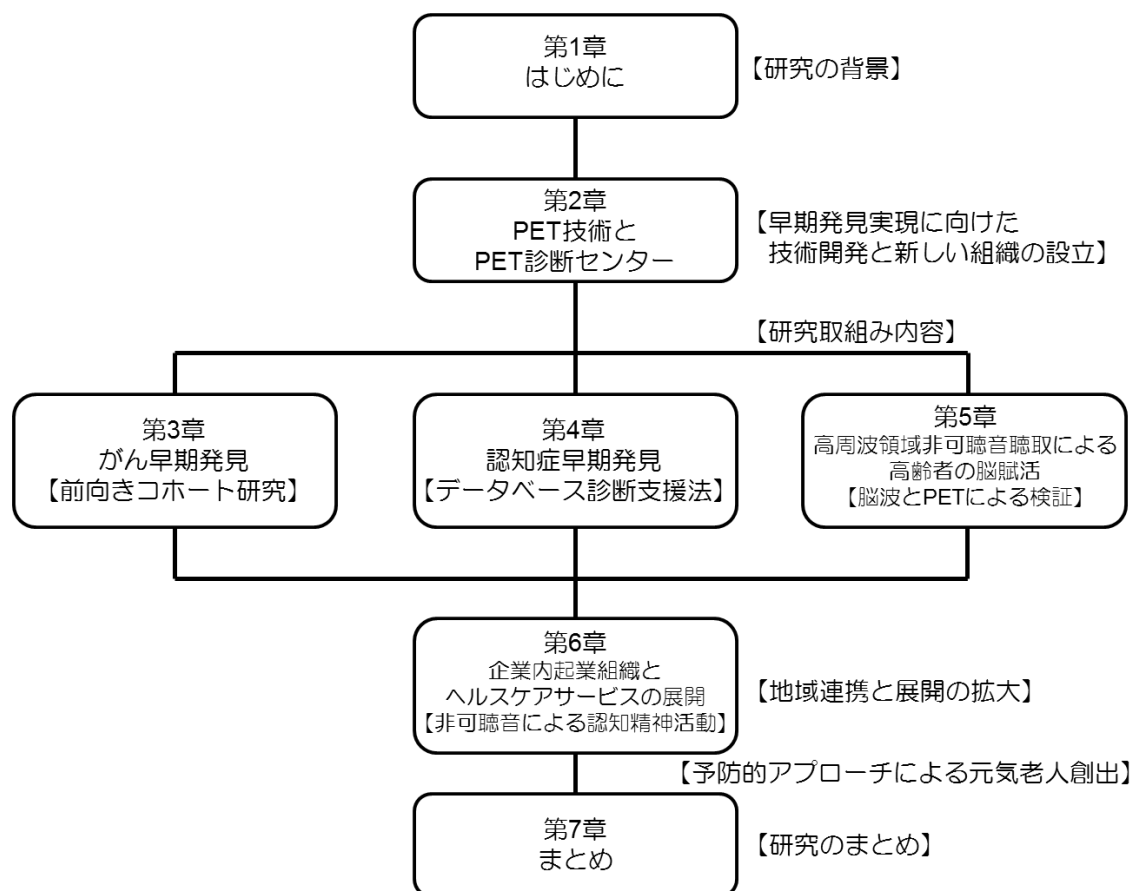


図 1-6-1 本論文の構成

がんで死なない、認知症で寝たきりにならない健康長寿社会の実現に向けた取組みは短期間で達成できるものではない。PET によるがんや認知症の早期発見の取組みは装置開発、組織設立、運営、研究推進と多くの段階を経て実施可能な事であり本研究における博士課程在学中の活動との関係をここで明らかにしておく。

図 1-6-2 に実施した研究内容と GPI 在学期間との関係を示す。装置開発は 1980 年代後半から 2000 年代前半に掛けて実施されたものが多く、認知症や精神疾患に特化した体動補正機能付き頭部 PET の開発などは在学期間中(2012 年～2014 年)におこなった。また疾病早期発見のための医療行為・臨床研究が可能な組織を企業内起業として設立したのは 2002 年である。この組織により検診業務や臨床研究の一つである前向きコホート研究が可能となった。その中で糖代謝に着目した脳データベースを年齢階層別に構築した。この成果を診断支援法の開発に結び付け、検診業務での実用化をおこなった。また、高齢者の活力低下などが引き金となり認知症の状態へ進行することを予防的アプローチとして防止することを目標に高周波領域非可聴音刺激による検証研究を実施した。これらの知見を地域連携により推進し、ヘルスケアサービスの展開と拡大を図ることを



目指す。この取り組みにより寝たきりにならない働ける元気な老人を世の中に沢山送り出すことが可能となり、それにより豊かな健康長寿社会が実現する。過去の成果を活用し新組織の立ち上げにより早期発見のための検診事業と予防のためのヘルスケアサービスを将来に向けて推進していくものである。これらをまとめた本論文に記載されている実施項目は、筆者が中心的役割で所属企業の研究開発業務、PET 事業として実行してきた内容であり、これからも目標達成に向けて継続して推進していく内容である。

## 【がんで死なない、認知症で寝たきりにならない健康長寿社会の実現】

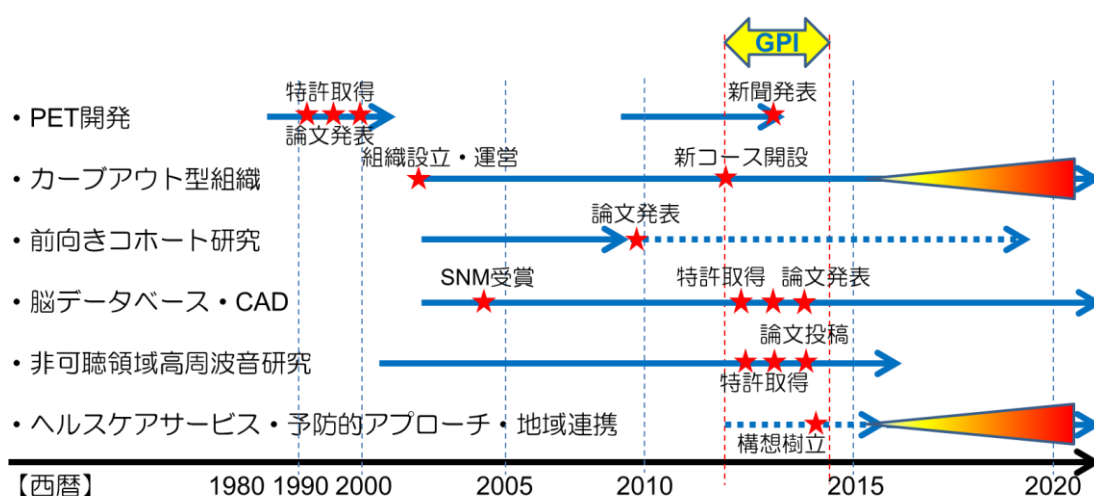


図 1-6-2 実施した研究内容と GPI 在学期間との関係図

### 1-7 まとめ

日本の社会構造の実情から少子高齢化と医療費の増大、がん、認知症の増加による健康寿命の伸び悩みが問題となっている。これらにはがんや認知症の早期発見による対応や予防的アプローチが重要であるが、受診率向上には従来の病院以外での対応が期待される。

このような背景から、カープアウト型企業内起業組織を設立運営し、**がんの早期発見**・**認知症の早期発見**・**非可聴音研究成果に基づくヘルスケアサービスの推進**の3つの観点で研究を進めた。

具体的にはがん、認知症の早期発見のための検診事業に加え、高周波領域非可聴音研究で得られた成果を活用して高齢者向けのヘルスケアサービスを展開する。高齢者の脳活性化から認知神経活動の向上による疾病予防が可能と考え、これらを予防的アプローチとして推進していく仕組みとしてカープアウト組織よりも更に小回りの利くベンチャー組織を立ち上げて実施していく。これの実践により『元気老人の創出』が実現する。

以上の背景、現状と課題設定と本論文の構成をまとめた。

## 第2章 PET技術とPET診断センター

本章では目標達成に必要なPET装置開発と臨床研究可能な施設の設定に関して述べる。1990年代の後半から2000年代前半に掛けてPET技術が急速に発展しそれに伴い世界的にPET装置が普及した。当時の米国では「PET First」の思想が浸透し、がんの疑いがあればまず第1選択でPET診断をおこなうのが常識とまでいわれていた。そのような中、がんや認知症の早期発見に本当にPETが有用であるかを検証することを最初の目的としてPET診断センターが設立され運営を開始することとなった。この組織はカーブアウト型企業内起業組織として運営された。またその実現にはその目的に合った仕様のPET装置が必要でありそれを筆者らが開発した。PETとは陽電子放射断層装置（Positron Emission Tomography）のことである。PETを使った検査法を、PET検査又は陽電子放出断層撮影と呼ぶ。本章ではまずPET装置の簡単な原理と歴史について述べ、次に筆者が開発に携わってきたPET装置開発の経緯や装置の特長を述べる。また、カーブアウト型企業内起業組織として立ち上げた財団法人、PET診断センターの設立と運営についても触れる。

### 2-1 PET技術と開発の歴史

#### 2-1-1 PETの原理と機能情報計測

PET（Positron Emission Tomography）は、生体の機能情報を画像化する診断装置である。X線CT（Computed Tomography）やMRI（磁気共鳴イメージング）装置は生体の解剖学的情報を画像化するのに対して、PETは生体の機能情報画像を表示する。検査にあたり、まず生体内に陽電子を放出する核種で標識された診断薬を、静脈注射や呼吸吸入などの方法により生体内に投与する。診断薬は生体内の目的部位に到達して陽電子放出を起こし、 $\gamma$ 線が180度方向にそれぞれ放出される。その $\gamma$ 線を生体の周囲に配置したシンチレータにより検出する。シンチレータとは $\gamma$ 線を光に変換させる素子のことで、最終的には光信号を計測して、計測値を画像化することで生体の機能情報画像化を実現している。図2-1-1-1にPET計測の原理を示す。

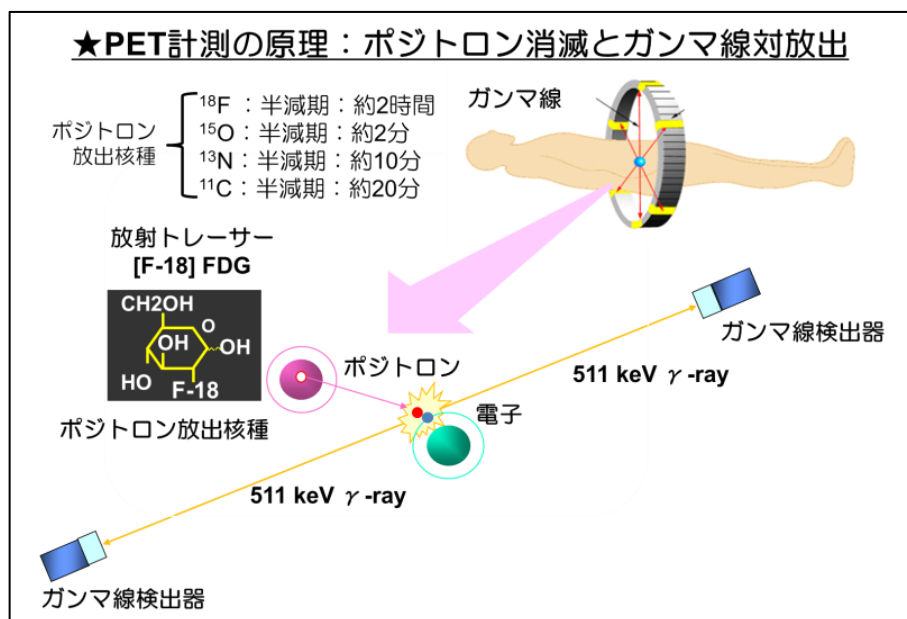


図 2-1-1-1 PET 計測の原理

画像再構成には、X線CTやMRI装置で使われている画像再構成手法と同様の手法が使われる。PETを用いることで活発に活動しているがん細胞の部位や、機能が低下した脳の部位などのイメージングが可能であり、解剖学的に変化が出る前の早い段階でのがんの発見や様々な疾病の病態解明などに有用だと期待されている。PETは、診断薬を使い分けることによって、様々な機能情報を画像化できる。診断薬を合成するためには陽電子放出核種を製造するサイクロトロン、調べたい機能別に開発された標識薬剤、それを合成する合成装置が必要である。実際の検査に使用される陽電子放出核種（ポジトロン放射性同位元素）は酸素、窒素、炭素、フッ素の4種類あり、それぞれの半減期は $^{15}\text{O}$ が2分、 $^{13}\text{N}$ が9.7分、 $^{11}\text{C}$ が20.4分、 $^{18}\text{F}$ が110分である。このように短半減期であるために、標識薬剤はPET検査施設内で製造されるのが基本である。このように、PET検査は、PET装置本体、サイクロトロン、標識薬剤、合成装置という4つの足並みが揃って初めて実現できる。

### 2-1-2 PET技術研究の国内外の経緯

ヒト用PET装置が世界で初めて開発されたのは1975年アメリカのワシントン大学セントルイス校であった。この1975年のPETは、近代PETの基本形といえる同時計数回路を持ったものであり、シンチレータにNaIを使用し、48個から成る検出器の直線駆動とガントリーの60度回転によりデータ収集を行うものであった。(1)

日本では、1978年に放射線医学総合研究所が多結晶二次元検出器を用いた対向型ポジトロンカメラ（PETの旧式名称）を開発した。(2) 1979年に日立メディコが放医研と共同でBGOシンチレータを不均等リング配列にした頭部PET装置POSITOLOGICAを開発した。(3) それと並行して秋田脳研、島津製作所らがNaIシンチレータをリング配列にしたSPECT兼用頭部装置HEADTOME(4)や最大5スライスのデータが得られる頭部PET装置HEADTOME II(5)を開発した。表2-1-2-1に代表的なシンチレータ材料の特性を示す。シンチレータの性能は $\gamma$ 線阻止能、発光量、発光消滅時間、変換効率などで規定される。良いシンチレータとは $\gamma$ 線阻止能、発光量、変換効率共に高く、発光消滅時間が短い物である。1970年代は発光量の多いNaIが主流であったが、潮解性があり阻止能、変換効率共に低いことからBGOやLSOに置き換わっていった。図2-1-2-2に1970年代後半から開発されたPET装置の空間分解能を示す。1975年に世界で初めて開発されたPET装置の空間分解能は20mm程度であった。これが最近では空間分解能2mm以下の装置まで開発されるまで至った。黎明期のPET装置に用いられた検出器は全て浜松テレビ（現浜松ホトニクス）製の光電子増倍管（PMT）であった。すなわち、黎明期のPMTの改良はPET装置の空間分解能向上に直結した。(6) その後、シンチレータや光検出器の技術進歩と歩調を合わせて画像再構成や各種補正ソフトウェアの進歩により現在の性能が実現している。

表 2-1-2-1 代表的なシンチレータ材料の特性

188 M.M. Khalil

**Table 11.2** Properties of scintillation crystals used in positron emission tomographic (PET) scanners

	Nal(Tl)	BGO	GSO:Ce	LSO:Ce	LYSO:Ce	LaBr <sub>3</sub>	BaF <sub>2</sub>
Density (gm/cm <sup>3</sup> )	3.67	7.13	6.7	7.4	7.1	5.3	4.89
Effective atomic number (Z)	51	74	59	66	64	47	54
Linear attenuation coefficient (1/cm)	0.34	0.92	0.62	0.87	0.86	0.47	0.44
Light yield (% Nal(Tl))	100	15	30	75	75	160	5
Decay time (ns)	230	300	65 60	40	41	16	0.8
Emission maximum (nm)	410	480	440	420	420	370	220
Hygroscopic	Yes	No	No	No	No	Yes	Slightly
Photoelectric effect (%)	17	40	25	32	33	13	12
Refractive Index	1.85	2.15	1.85	1.82	1.81	1.88	1.56

Nal(Tl) Thallium activated sodium iodide crystal  
 BGO Bismuth germanate oxyorthosilicate  
 GSO:Ce Cerium doped gadolinium oxyorthosilicate  
 LSO:Ce Cerium doped Lutetium orthosilicate  
 LYSO:Ce Cerium doped lutetium yttrium orthosilicate  
 LaBr<sub>3</sub>:Ce Cerium doped lanthanum bromide  
 BaF<sub>2</sub> Barium fluoride

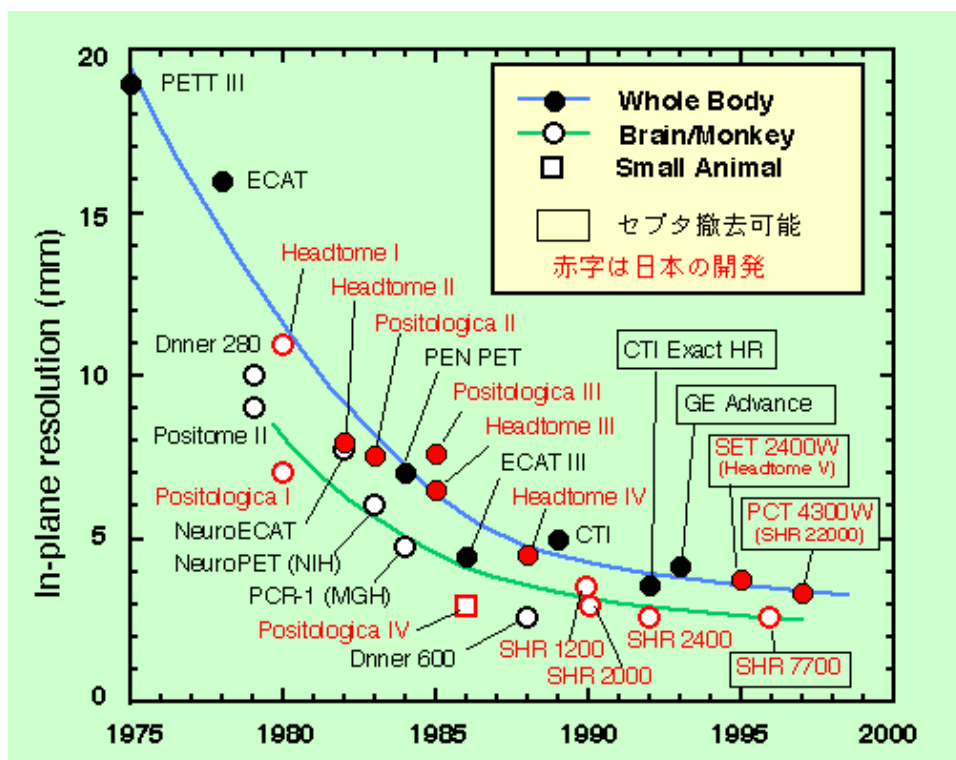


図 2-1-2-1 PET 解像度の推移

引用元：医用画像工学仮想博物館・日本におけるポジトロン断層（PET）装置の研究開発のあゆみ 初めてのPET画像から25年目を迎えて

<http://messena.la.coocan.jp/VM/MITVM/PET/TANAKA04/index.html>

## 2-2 浜松ホトニクスにおける PET 診断装置の開発

浜松テレビ（現浜松ホトニクス）は、放医研、日立メディコ、島津製作所などに PET 検出器を提供していたが、1980 年代以降、自社で研究用 PET 装置を開発する方針をとった。浜松テレビ（現浜松ホトニクス）が PET 装置開発に着手した理由は、こころ（精神）・脳機能の解明と、それによる人類への貢献を目標としたからである。

米・ソ冷戦下の 1980 年代後半に PET による生体機能計測・解明がこころ（精神）・脳機能の解明と、それによる人類への貢献に大いに寄与するであろうとの考えから浜松ホトニクス社長の晝馬輝夫は、「光科学技術で拓く脳・精神科学平和探求国際会議」を提唱し、1987 年 4 月に浜松で第 1 回を開催した。当時この会議のメインピックは PET による脳機能解明であった。当時脳機能を調べる方法は脳波と PET 位しか存在しておらず従来の解剖学的な情報による解明と並行して様々な手法と結果がこの会議で紹介、議論された。会議にはこの理念に共鳴した日米ソ欧等の著名な科学者が参加した。脳波は時間分解能が高いけれども画像化できない。一方 PET は脳深部に渡って機能情報の画像化ができる特長があるが時間分解能が低い。驚いたのは当時ソ連からの参加者がヒトの頭蓋骨の一部を外し直接脳表が見える状態にして電極を挿入して刺激を与える手法を紹介し、また、脳表に脳電位で発光する色素を降り掛け、それをビデオカメラで観察する手法によりタスクを与えた時の脳表の活動電位を画像で捉えるなどの手法が紹介された。このようなユニークな発想に刺激を受けながら筆者は脳機能解明に特化した頭部 PET 装置開発にユニークな機能をフィードバックさせた。その 1 つが座位計測できる頭部 PET 装置である。ヒトは通常立ったり、座ったりしながら活動している。しかし病院で何らかの検査をおこなう場合必ずといって良いほど寝た状態で検査を受けることになる。正確な脳機能を測定する頭部 PET 検査では仰臥位も座位も可能な装置を開発する必要性を筆者は痛感しその機能を自らの設計で実現させ、その機能を実現させる技術を幾つか特許化した。またこの機能は四半世紀経過した現在でも有用であり現在の頭部 PET 装置にも受け継がれている。このようにこの会議は非常に刺激的な会であり将来を見据えて今何が必要かのヒントが得られるものであった。この理念は現在、世界的に盛り上がっている脳科学や分子イメージングに関する研究開発の先駆けであると考え、現在でも「光科学技術で拓く脳・精神科学平和探求研究会」という形で継続して開催されている。直近の第 15 回の研究会は 2014 年 2 月に浜松で開催された。(7)

PET 装置は、多岐に渡る技術が結集した装置でそれらの融合によりはじめて実現できる。様々な分野の研究者、技術者が研究開発に携わる中で唯一筆者は機構部・制御部・熱設計を担当し、被験者が直接触れる装置部分など人間工学に基づいたコンセプト設計にも携わってきた。1986 年から 2012 年まで、以下の 8 種類の装置を開発した。

- 【頭部 PET SHR-1200,-2400】(1986 年～1989 年)
- 【動物用 PET SHR-2000】(1989 年～1992 年)
- 【動物用 PET SHR-7700】(1993 年～1997 年)
- 【全身 PET SHR-22000】(1993 年～1998 年)
- 【頭部 PET SHR-12000】(1999 年～2002 年)
- 【高スループット全身 PET SHR-92000】(2002 年～2004 年)

【全身 TOF-PET/CT 装置 SHR-74000】 (2003 年～2007 年)

【体動補正機能付き半導体検出器による頭部 PET 装置 HITS-655K】

(2008 年～2012 年)

### **2-2-1 PET 関連技術開発におけるコンセプトと筆者の役割**

浜松ホトニクスにおける PET 装置開発において、筆者の果たした役割をまとめる。筆者の専攻した技術領域は機械工学である。このバックグラウンドを活用し主に PET 装置のガントリー機構部、動作制御部、検出器実装収納部、熱設計を中心にコンセプト設計から基本設計・実装設計まで担当してきた。

特に PET は機能情報を測定する装置であるために被験者を身体的にも精神的にも自然体を保った状態での検査を可能とする工夫が必要である。ガントリー機構部や被験者ベッド、チェアなど直接被験者が触れたりする部分は計測結果に影響を及ぼすこともあり人間工学に基づいた快適設計が必須である。また、計測中の音や温度、振動なども極限まで抑える工夫が重要である。このような対応を筆者の設計により実現できた。

また、特筆すべきは座位計測が可能な事である。これは断層撮影装置で初めて筆者の考えにより実現した。活動中のヒトは通常では座っているか、立っているかである。しかし病院などの従来の検査では必ず寝た状態で検査がおこなわれる。これまでの解剖学的情報を得る検査ではそれでも良いかもしれないが生体機能情報のための PET 検査では極力活動状態に近い形（自然体）で検査することが重要と考えた。そこで筆者がコンセプト設計から担当した頭部 PET や動物用 PET では全てが座位や立位の対応が可能な構造となっており、これに関する特許も多数保有している。これは世界初の試みであったが装置を使用する研究者からの評判が良く口コミで伝搬したこの情報を聞きつけ世界中から共同研究の申し入れがある。

図 2-2-1-1 に保有特許の一部を紹介する。頭部 PET 装置の座位測定時における視野内への患者送り込み方式に関する特許と動物用 PET 装置のガントリーチルト機構の効率化に関連した特許である。これにより精度の良い測定が可能となりガントリーチルト機構に関する低コスト化が実現した。



# ★座位、立位PETに関連した特許の取得

(19) 日本国特許庁 (JP) (12) 特許公報 (B2) (11) 特許出願公告番号 (19) 日本国特許庁 (JP) (12) 特許公報 (B2) (11) 特許番号  
 特公平8-4586 特許第3793320号  
 (20) (44) 公告日 平成8年(1996)1月24日 (45) 発行日 平成18年7月5日(2006.7.5) (24) 登録日 平成18年4月14日(2006.4.14)

(54) 【発明の名称】 CT装置 (54) 【発明の名称】 CT装置及びその駆動方法  
 (72) 発明者 岡田 裕之 (72) 発明者 岡田 裕之  
 静岡県浜松市市野町1126番地の1 浜 静岡県浜松市市野町1126番地の1 浜  
 松ホトニクス株式会社内 松ホトニクス株式会社内  
 (4) 特公平8-4586

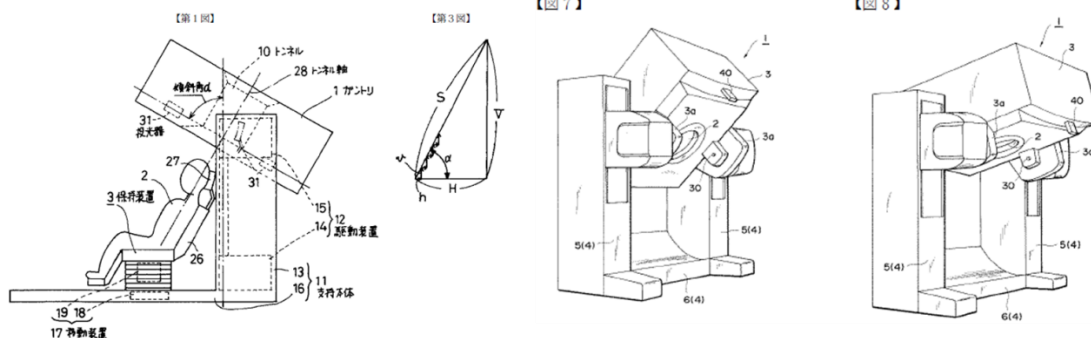


図 2-2-1-1 頭部 PET、動物用 PET に関連する特許

1980 年代後半からこれらの装置開発に携わってきたが、その後 1990 年代後半位から PET 装置を用いた動物実験やそのための周辺技術開発なども担当するようになり、実際に装置を使用する立場、視点での装置設計にも貢献した。

2000 年代に入ってから臨床施設における臨床研究に参加する立場となり実際の装置設計からは遠ざかっていたが、最近の体動補正機能付きの頭部 PET では以前取得した特許などを活用すべく再びコンセプト設計などを手掛けた。今までの 8 装置の中で直接設計に関わらなかったものは SHR-74000 と-92000 である。

## SHR-1200,-2400 研究開発における筆者の貢献

- 装置開発におけるガントリー機構・制御設計、検出器実装設計を行い、特許を取得した。  
この成果により、世界初の座位 PET 計測を実現した。
- 被験者のストレス低減を考慮した人間工学チェアベッドの設計を行った。
- 座位計測を正確スムーズに実現する為のチルトフィードモードによるガントリーホール内への被験者送り込み機構を設計し、特許を取得した。

## SHR-2000 研究開発における筆者の貢献

- 製造コストを考慮した装置開発における小型自走式ガントリー機構・制御設計、検出器実装設計を行い、特許を取得した。
- サルの無麻酔 PET 計測を実現させる為のモンキーチェアの設計を行い、特許を取得した。
- マウス、ラットなど小動物実験用のステレオタクティック 3 点固定法を採用した動物固定装置を開発した。

#### SHR-7700 研究開発における筆者の貢献

- 装置開発におけるガントリー機構・制御設計、検出器実装設計を行った。さらに、チルト・リフトを複合的に合理化させた特許を取得した。
- 保有特許を活用し、座位計測を正確スムーズに実現する為のチルトフィードモードによるガントリーホール内への被験者送り込み機構設計を行った。
- 動物の脳賦活検査を目的とした放射性薬剤自動注入装置を開発し、特許を出願した。

#### SHR-22000 研究開発における筆者の貢献

- 検出器実装設計と、検出器モジュール熱設計を行った。

#### SHR-12000 研究開発における筆者の貢献

- 装置開発におけるガントリー機構・制御設計、検出器実装設計を行った。それにより、世界初の立位 PET 計測を実現した。
- チェアベッド退去可能な設計を行い、刺激提示装置の設置など自由度の大きい脳賦活検査を実現した。
- 被験者のストレス低減を考慮した人間工学チェアベッドの設計を行った。
- 保有特許を活用した座位計測を正確スムーズに実現する為のチルトフィードモードによるガントリーホール内への被験者送り込み機構を設計した。

#### SHR-92000 研究開発における筆者の貢献

- スライスコリメータの効果的設置方法に関する特許を取得した。

以下に筆者が中心となって機構部・制御部・熱設計などコンセプト設計に関わる部分の開発を担当した装置の経緯と、それぞれの特徴を順に述べる。

#### **2-2-2 【頭部 PET SHR-1200,-2400】 (1986 年～1989 年)**

脳機能画像による脳・精神科学研究を推進する為に 1986 年～1989 年に、浜松ホトニクス株式会社が科学技術庁（現文部科学省）放射線医学総合研究所と共同で高分解能頭部 PET【高解像カポジトロン CT 装置】の開発に着手した。開発にあたっては、当時の新技術開発事業団（現 JST）の補助をうけた。この装置は当時としては画期的な新開発の 4 連角型光電子増倍管(R3309：浜松ホトニクス社)を採用し BGO ( $\text{Bi}_4\text{Ge}_3\text{O}_{12}$ ：ゲルマニウム酸ビスマス) をシンチレータとした頭部専用機であった。R3309 の外観を、図 2-2-2-1 に示す。



図 2-2-2-1 4 連角型光電子増倍管(R3309)外観



光電子増倍管のオートゲインコントロール機能や再構成画像のリアルタイムモニター機能を搭載し、ガントリーが  $-20^{\circ} \sim +90^{\circ}$  まで傾斜することや椅子型ベッドを搭載したことから、世界で初めて仰臥位だけでなく、より自然な座位による測定が可能となる画期的な装置であった。(8-10) 座位での計測風景を図 2-2-2-2 に示す。



図 2-2-2-2 SHR-1200 座位 PET 計測風景(放射線医学総合研究所にて)

シンチレータに用いられた BGO は 1978 年頃から普及してきたシンチレータ材料であり、それまで多用されてきた沃化ナトリウム NaI(Tl) シンチレータよりも密度が高く、ポジトロンから対向放出される  $511\text{KeV}$  という高いエネルギーを有する消滅  $\gamma$  線を有効に捕捉できるといったメリットがあった。

SHR-1200 は 5 層リング構成で体軸方向視野  $75\text{mm}$ 、ホール径  $300\text{mm}$  と、当時としては十分な視野であった。また、従来機と比較して画期的な高解像度高感度(断面内分解能  $3.5\text{mm}$ , 軸方向分解能  $5.7\text{mm}$ ,  $350\text{keV}$  のエネルギー閾値におけるシステム感度  $109\text{k cps}/\mu\text{Ci/ml}$ ) を持つ頭部 PET 装置であった。(11)  $^{11}\text{C}$ -NMSP を用いたドーパミンイメージングによる線条体の観察では世界で初めて尾状核と被核が分離した画像を示し、非常に注目された。(12-15)

図 2-2-2-3 に、SHR-1200 による  $^{11}\text{C}$ -NMSP 線条体ドーパミン受容体画像を示す。

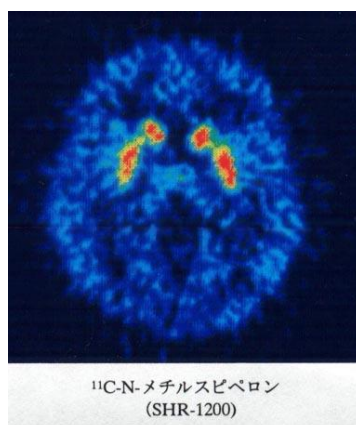


図 2-2-2-3 SHR-1200 による  $^{11}\text{C}$ -NMSP 線条体ドーパミン受容体画像

また、SHR-1200 は後に BGO シンチレータを 2 倍に細かく分割して更に高分解能の装置に改良され、SHR-2400 頭部 PET 装置として継続使用された。この時の面内分解能は 2.7mm を達成し、マルチリング頭部 PET 装置としては世界一の高分解能頭部 PET 装置であった。

### **2-2-3 【動物用 PET SHR-2000】 (1989 年～1992 年)**

頭部 PET 装置 SHR-2400 開発の経験をふまえて、1989 年より動物用 PET 装置 SHR-2000 を開発した。(16, 17) 図 2-2-3-1 に SHR-2000 の外観を示す。



図 2-2-3-1 動物用 PET 装置 SHR-2000 の外観

SHR-2000 は、更に高解像度を目指したものであり、検出器には 3 インチ角型位置検出型光電子増倍管(R3941-02：浜松ホトニクス社)を採用した。BGO シンチレータは、幅 1.7mm×奥行 10mm×高さ 17mm の細分化したものを、2mm ピッチで配列し、4 つのアレイから成るブロックディテクターとした。そのアレイを 15 個配列して検出器リングを構成した。SHR-2000 はマウス、ラットなどの齧歯類からカニクイザル、アカゲザルなどの霊長類までを対象とした。(18, 19) さらにモンキーチェアーにも対応できるように検出器リングは $\pm 90^\circ$  の傾斜が可能な構造とした。SHR-2000 は 4 層リング 7 スライス構成で、体軸方向視野 46mm、ホール径 220mm(有効視野径 170mm)と、対象動物を有効にカバーできる視野を有している。さらに、断層面内分解能 3.0mm, 軸方向分解能 4.8mm, 300keV のエネルギー閾値におけるシステム感度 20.7kcps/ $\mu$  Ci/ml の性能を有する動物用 PET 装置であり、全国の研究施設などに 7 台の納入実績がある。この動物用 PET SHR-2000 を用いて、自ら、様々な動物実験を進め知見を蓄積した。

#### 2-2-4 【動物用 PET SHR-7700】 (1993 年～1997 年)

動物実験で体感した問題点を克服すべく、SHR-2000 に引き続き、1993 年から新しいコンセプトの装置 SHR-7700 を開発した。(20) 図 2-2-4-1 に、SHR-7700 の外観を示す。



図 2-2-4-1 動物用 PET 装置 SHR-7700 の外観

SHR-7700 の開発背景には、1992 年に浜松ホトニクス生体機能研究所（後に PET センターと改名）が設立された事情がある。これは「光科学技術で拓く脳・精神科学平和探求国際会議」の趣旨に基づき脳や精神科学も含めた生体機能解明を目的に、浜松に設立された。SHR-7700 開発にあたっては、サルの無麻酔脳賦活検査を効率良く行うことを目的とした。(21, 22)

SHR-7700 は新開発の位置検出型メタルパッケージ 28mm 角型光電子増倍管 (R5900-C8：浜松ホトニクス社) を用い、検出器長手方向の小型化に成功した。光電子増倍管に装着されるシンチレータは 2.8mm×6.95mmBGO を 8×4 列構成とし、感度を向上させる目的で深さ方向を 30mm とした。このブロック検出器を体軸方向に 4 列、円周方向に 60 個配列しリング検出器を構成し、16 リング 31 スライスによる体軸方向視野 114mm、円周方向視野 330mmφの大視野が実現された。図 2-2-4-2 に、R5900-C8 から検出器リングの写真を示す。



図 2-2-4-2 位置検出型メタルパッケージ 28mm 角型光電子増倍管(R5900-C8)と 8×4 に配列された BGO クリスタル検出器ユニット→検出器モジュール→検出器リングの外観

この検出器開発によりカニクイザル、アカゲザルなどの中型霊長類をモンキーチェアに座らせる形でサル全脳の無麻酔 PET 計測が可能となった。SHR-7700 のもう一つの大きな特長は、散乱線を除去する目的で設置されているタングステン製スライスコリメータを体軸方向に退去させる構造を有し、2次元計測に加えて3次元計測も可能となった。これにより従来機を上回る高感度（計数として6倍程度）で動物実験が可能となった。高い放射能濃度の実験には2次元モード、低い放射能濃度の実験には3次元モードと使い分け、定量性が必要な場合には従来の2次元FBP（フィルタードバックプロジェクション画像再構成法）による計測が適していることも分かった。装置中心部での2次元計測における分解能とトータル感度は断層面内分解能2.6mm、体軸方向分解能3.3mm、トータル感度84.2kcps/ $\mu$ Ci/mlであり、前述のSHR-2000動物用PET装置と比較して分解能を15%以上向上、感度を約4倍向上させることができた。

図2-2-4-3に、SHR-7700を使ったサルの実験風景を示す。

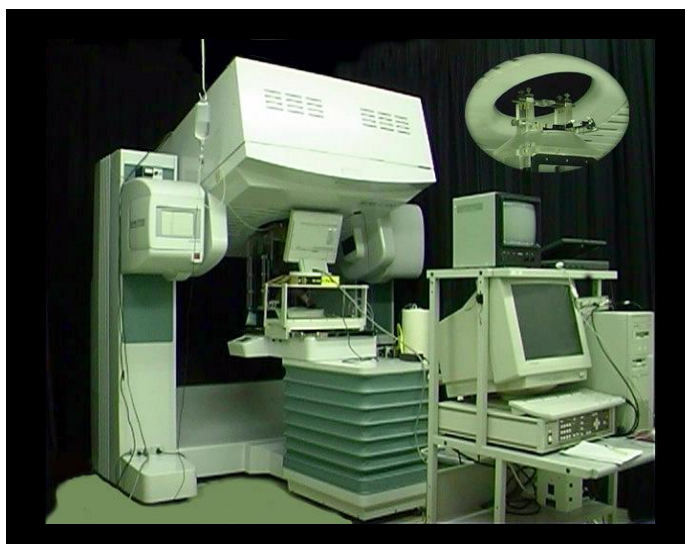


図2-2-4-3 SHR-7700によるモンキーチェアと視覚刺激提示装置、放射性薬剤自動注入装置(23)を用いたサル脳賦活実験風景

SHR-7700は全部で8台製造され、浜松ホトニクスPETセンターはじめ国内の大学病院や研究施設で活躍した。また、その内2台は共同研究の為にスウェーデン・ウプサラ大学と米国シアトル・ワシントン大学に設置され、現在でも使用されている。

#### **2-2-5 【全身PET SHR-22000】(1993年～1998年)**

今までの動物用や頭部PET開発の経験を活かして、日立メディコ社と浜松ホトニクスの共同でSHR-22000(日立メディコ型式:PCT-4300W)を開発した。浜松ホトニクスPETセンターに引き続き、臨床研究や診療を行う施設を1996年に設立した。この施設と設備は浜松ホトニクスから浜松市に貸与され、当時浜松市医療公社が運営していた県西部浜松医療センターの附属診療所として当時の浜北市平口5000番にPET診療施設として開設された。これは浜松ホトニクス中央研究所敷地内で1992年に開設した動物研究施設浜松ホト



ニクス PET センターと隣接しており、PET センター設置のサイクロトロンをシェアしながら動物を利用した基礎研究とボランティアや患者などヒトを対象とした臨床研究を並行して実施できる当時としては世界でも類を見ないトランスレーショナル体制を先取りした施設であった。

この施設には開設当初から脳研究・診療の目的で放射線医学総合研究所から移設された高分解能頭部 PET 装置 SHR-2400 が設置されていた。当時からがん患者の増加が社会問題化していたが、がんに対する診療、研究の目的で頭部 PET の次の機種として、全身 PET 装置の導入が計画され、SHR-22000 の開発が進められた。

SHR-22000 には前述の SHR-7700 で使用された位置検出型メタルパッケージ 28mm 角型光電子増倍管の周辺感度分布などを改良した R8520-C12 が使用され検出器モジュールなどの設計思想が受け継がれた形で開発された。日立メディコの担当は同時計数回路以降のデータ処理、ガントリー機構制御、ソフトウェアの部分であり、浜松ホトニクスが担当する検出器モジュール及び熱設計と相まって当時の全身用 PET の中で最少サイズの装置となった。図 2-2-5-1 に全身用 PET 装置 SHR-22000 の外観を示す。(24)



図 2-2-5-1 全身 PET 装置 SHR-22000 の外観

SHR-22000 は県西部浜松医療センター附属診療所の他に米国ハワイ州ホノルル市にあるクイーンズメディカルセンターや中国浙江省杭州市の浙江大学第二病院に開設した PET センターに設置（型式は SHR-22000Z として）され、がん患者の診療や臨床研究に活用された。

#### **2-2-6 【頭部 PET SHR-12000】 (1999 年～2002 年)**

頭部 PET SHR-2400 の後継機種である SHR-12000(25, 26)を、1999 年より開発した。

頭部 PET と全身 PET の 2 台体制で行われてきた県西部浜松医療センター附属診療所における診療や臨床研究において頭部 PET 装置の老朽化と新たな研究の必要性から SHR-7700 装置をベースに新規頭部 PET 装置 SHR-12000 を開発した。

SHR-12000 は、従来から使用されている位置検出型メタルパッケージ光電子増倍管と BGO シンチレータの組み合わせやスライスコリメータ退去機構などによる 2 次元計測と 3 次元計測の選択機能など基本的な部分に変更することなく、立位による計測が可能となる形でチェアベッドの退避機能を考慮した設計としたことが新たな特長となった。角型

28mmPMT (R7600-C12 : 浜松ホトニクス) を体軸方向に 6 個配列し、体軸方向視野 47 スライス 163mm を実現したことで全脳が一度に測定でき、座位・立位・仰臥位・仰臥逆傾位などでの脳賦活検査が可能となった唯一の頭部 PET 装置である。性能評価の結果から、2D モード時の中心部面内分解能は 47 スライスの平均で 2.9mm、トータル感度は 237.5kcps/ $\mu$ Ci/ml である。実用的な頭部 PET 装置として感度も分解能も満足のいくものであった。

図 2-2-6-1 に、仰臥位・座位・立位、それぞれでの PET 計測の様子を示す。



図 2-2-6-1 SHR-12000 仰臥位・座位・立位による PET 計測の様子

また、図 2-2-6-2 に仰臥位での視覚刺激実験の様子を示す。



図 2-2-6-2 SHR-12000 仰臥位タッチパネル式視覚刺激提示・回答装置を用いた脳賦活 PET 計測の様子

### 2-2-7 【高スループット全身 PET SHR-92000】 (2002 年～2004 年)

がん検診を視野に入れて、高スループット全身計測 PET、SHR-92000 を開発した。  
(27-29)

『がんで死なない、認知症で寝たきりにならない健康長寿な遠州地域』の実現を目指して、2002 年に浜松ホトニクスが 100%出資して一般財団法人浜松光医学財団を設立し、翌

年から浜松 PET 検診センター（後に浜松 PET 診断センター）として運営を開始した。ここでは浜松ホトニクスが手掛ける光技術を活用した様々なスクリーニング法などの検証の成果から将来的に目標を実現できるようにすることがミッションとして与えられた。その中の1つがスループットの高いPET 装置によるがん検診の実施であった。その目的で検診に特化して高スループット全身 PET 装置 SHR-92000(30, 31)を開発した。

SHR-92000 には新開発の位置検出型フラットパネル 52mm 角型光電子増倍管 (R8400-00-M64) を用いた。図 2-2-7-1 に、R8400-00-M64 の外観を示す。



図 2-2-7-1 52mm 角フラットパネル PS-PMT(R8400-00-M64)の外観

厚さ 20mm の 16×8 列 BGO シンチレータによる検出器を体軸方向に 12 ユニット配列し、体軸方向視野 685mm を実現した。これは全身のスキャンを 2 ポジションで可能とする大視野であり 1 ポジション 5 分前後、全身を 12 分程度で計測できる高スループット装置であり検診に特化した設計であった。図 2-2-6-2 に、検出器モジュール外観を示す。

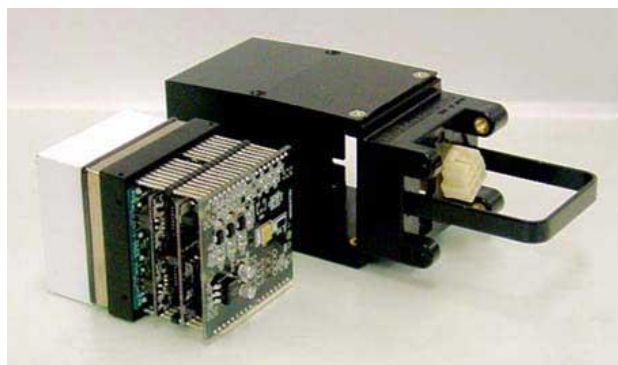


図 2-2-7-2 BGO シンチレータと回路を実装した検出器モジュール

また、スライスコリメータを 12 列に配列されたモジュールの間にのみ設置することで、2 次元計測と 3 次元計測の中間の性能を有する新方式を構成した。図 2-2-7-3 に、12 列配列のモジュールを示す。



図 2-2-7-3 12 列に配列されたモジュールとパーシャルコリメータ

これらの新規の構成と 2 ポジション計測と相まって高スループットが実現できた。  
2004 年当時の市販されている全身 PET 装置では同等画質の全身画像を 25 分以上掛けての撮影であった。体軸方向視野の拡大により市販装置の半分以下の時間で全身計測が可能となった。図 2-2-7-4 に、SHR-92000 と、その計測の様子を示す。



図 2-2-7-4 高スループット全身 PET 装置 SHR-92000 の外観



### **2-2-8 【全身 TOF-PET/CT 装置 SHR-74000】 (2003 年～2007 年)**

Time-of-Flight(TOF)機能を有する PET/CT、SHR74000 を 2003 年より開発した。この装置は、現時点でまだ評価が進められている状況である。

2003 年から 5 年間に渡り文部科学省のリーディングプロジェクト「光技術を融合した生体機能計測技術の研究開発」の受託研究の一環として TOF-PET/CT 装置の開発を行った。ベースとなる技術は SHR-92000 に用いられたフラットパネル PS-PMT (R8400-00-M64) であり、新規シンチレータの LYSO を 3mm ピッチで配列した検出器構成とした。体軸方向視野 318mm の Time-of-Flight(TOF)情報検出機能を備え、CT 部分は東芝製の 16 列市販 X 線 CT 装置と組み合わせる形で PET/CT、SHR74000(32)を実現した。

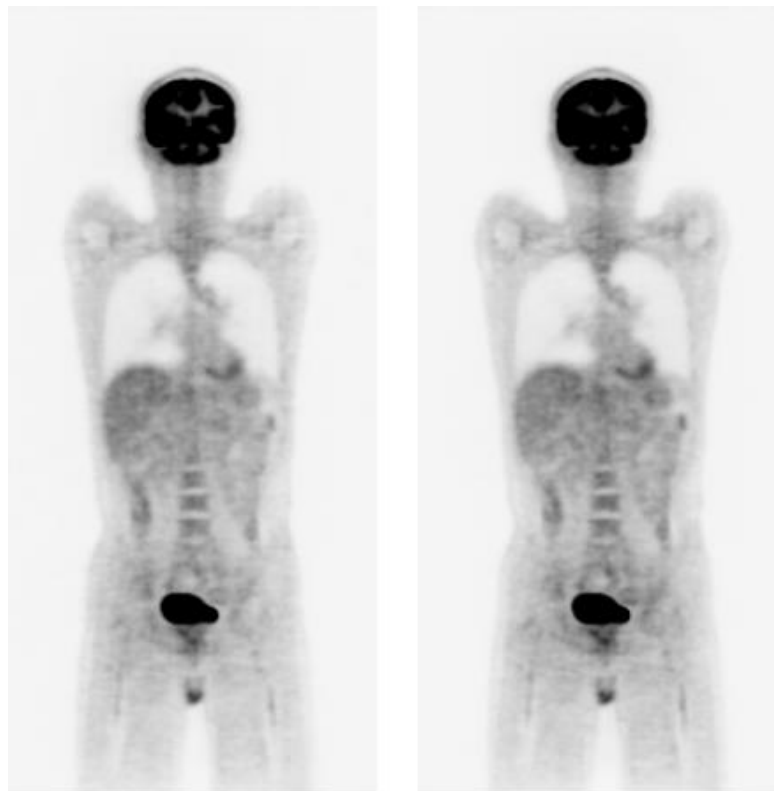
SHR74000 の特長は当時急速に普及してきた PET/CT 装置で TOF 情報検出機能を備えていることである。CT による解剖学的情報と PET による機能情報がほぼ同時に取得できるため、CT と PET の 2 つの画像重ね合わせにより読影医の負担を大幅に軽減することができる画像診断装置であった。また、対向 $\gamma$ 線の飛行時間差を計測し同時計数情報に加えることで、ポジトロン消滅発生位置を飛行時間差から計算された範囲に特定させることが可能となり、より S/N の良好な画像が得られることが特徴であった。図 2-2-8-1 に TOF-PET/CT SHR-74000 の外観を示す。



図 2-2-8-1 全身 TOF-PET/CT 装置 SHR-74000 の外観

現在評価の途中ではあるが、SHR74000 の性能として、視野中心における面内空間分解能 3.2mm、体軸方向分解能 3.5mm と良好な結果が得られている。但し特長の 1 つである TOF 情報の活用が現時点で完成域に達しておらず検出器単体から予測されるシステム時間分解能 670ps に程遠い 900ps 近辺であることが、予備実験結果として得られている。(33)

図 2-2-8-2 にボランティアによる FDG 全身画像の TOF の有無による比較を示す。現時点では両者の間に有効な相違は認められないが、今後検証実験が続けられる予定である。



TOF 有り

TOF 無し

図 2-2-8-2 ボランティア FDG 画像 TOF 有無の比較 SHR-74000

**2-2-9 【体動補正機能付き半導体検出器による頭部 PET 装置 HITS-655K】**

**(2008 年～2012 年)**

**2-2-9-1 体動補正技術の背景**

PET の誕生から約 40 年が経過して装置性能も格段に進歩したこともあり、今ではがん診療に PET/CT 検査は不可欠な存在となっている。全国の PET, PET/CT 保有施設は優に 350(34)を超える数字となっていることから伺える。これはがん診療における PET 検査の有効性が認められた結果から PET 検査、PET/CT 検査が保険適用となったことが大きな要因となっている。

引用元：日本核医学会 PET 核医学分科会ホームページ

[URL:http://www.jcpet.jp/1-3-4-1](http://www.jcpet.jp/1-3-4-1)

一方、近年の高齢化に伴い認知症患者の急増が社会問題化しており、『がん』ばかりでなく認知症や脳血管障害などの頭部疾患に関連した PET 検査の要請も高まってきている。特に認知症ではアルツハイマー病の原因物質とされているアミロイドβ蛋白やタウ蛋白などの生体イメージングが唯一 PET により可能である事から保険適用前の研究段階ではあるが検査数は増加している。このような背景の中、特に精神疾患や認知症患者の検査の場合、PET 検査中にじっとしていることが困難で動いてしまうなどから検査が中止とな

ったり、良好な画像が得られなかったりすることが多くある。今まで装置の画質向上の為に進歩は目覚ましいものがあったが、視点を患者や被験者に向けた時に相変わらず頭部固定が必要で、機能画像を取得する検査としては疑問が残る昔と然程変わらずの状態で行われていると言うのが現状である。我々は頭部 PET 検査中の被験者の動きを自由にすることを目標に体動補正技術の研究と体動補正機能付き頭部 PET の検討を行い、今まで体動などで諦めていた PET 検査をどのような状況でも可能とするような『あきらめない医療』を目指して研究・開発を行った。

### **2-2-9-2 体動補正技術搭載頭部 PET の開発**

平成 21 年度から 23 年度までの 3 年間、NEDO の委託事業として『精神性疾患等の治療に貢献する次世代 PET 診断システムの研究開発』

【Development of the Next Generation PET Diagnostic System Contributing to the Treatment of Brain Diseases】を受託し体動補正機能付き頭部 PET 装置を開発した。  
(35-38)

この装置の特長は、従来から多用されてきた光電子増倍管を検出器とせず、半導体光検出器であるシリコン PM、MPPC(Multi Pixel Photon Counter)を用いて検出器部の小型化が実現した装置であること、1 秒間に 1000 コマの撮影が可能なインテリジェントビジョンシステムカメラ (IVS カメラ) を用いて検査中の被検者頭部の動きを計測し PET データを補正する体動補正機能が付いていることである。これにより従来検査中は頭部を固定することが必要であったが未固定の状態での検査が可能となった。また、仰臥位、座位のみならず立位も可能でありガントリー検出器下のスペースが自由に使用できるためトレッドミルやエルゴメータなどの運動器具を設置し、運動負荷中の頭部の動きを捉えながら PET データを補正することで今まで頭部固定により実現できなかった運動負荷を与えながらの脳機能を得る事が可能となった。

#### **2-2-9-2-1 仕様と補正方法**

開発した装置の仕様を表 2-2-9-2-1-1 に示す。(39, 40)

表 2-2-9-2-1-1 体動補正機能付き頭部 PET 装置 HITS-655K の主な仕様

Crystal material	: LYSO
Crystal pitch	: 1.2 mm
Number of crystals	: 655,360
Photo-detector	: MPPC
Number of MPPCs	: 40,960
Number of rings	: 168
Ring diameter	: 430 mm
Ring pitch	: 1.2 mm
Transaxial FOV	: 330 mm
Axial FOV	: 202 mm
Opening diameter	: 330 mm

今回採用した体動補正の方法は、被験者頭部に装着した4個のLEDマーカーを頭頂部方向から2個のIVSカメラによるステレオ法撮影で被験者頭部の動きデータを取得し、その時間変化データから四元数アルゴリズムにより位置補正を行いPETリストモードデータの並べ替えにより再構成画像の補正を行うものである。図2-2-9-2-1-2にIVSカメラとガントリー後方部から4個のLEDマーカーを撮影している様子を示す。(41, 42)

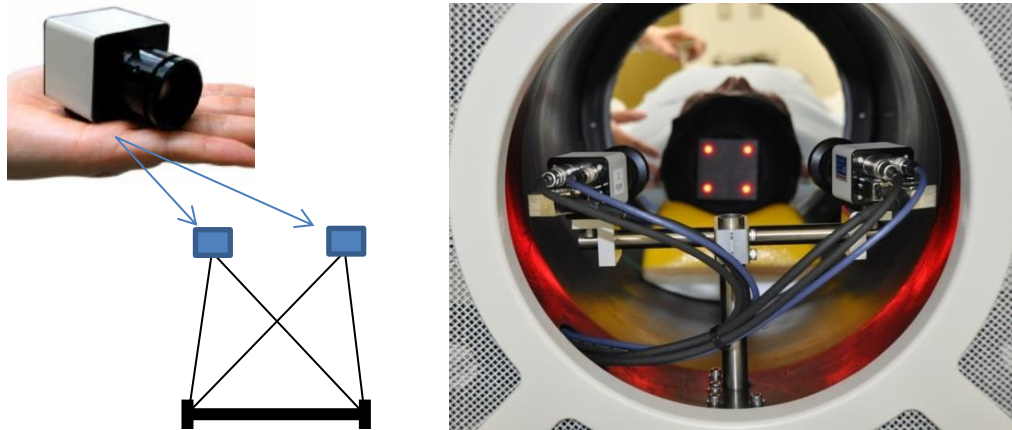


図2-2-9-2-1-2 IVSカメラと頭頂方向からの4個のLEDのステレオ法撮影

四元数による変位量の補正は人工衛星の姿勢制御などに用いられている方法で、3つのステップから成る。まず被検体の法線がZ軸と重なるように回転を補正[R1]し、次にXY平面上でZ軸中心に回転を補正[R2]した後、最後にXY平面内の平行移動による補正を行う手法である。

この手法の長所として、回転角の特異点を考慮する必要がなく、簡略化され高精度であること、回転の軸と角度がさえ与えられれば計算可能であることが挙げられる。

また、短所としては、直感的に分かりにくいことと、原点中心の演算であることが挙げられる。

### 2-2-9-2-2 評価と結果

最初に体動を計測する系とその値を補正する系の評価をおこなった。被験者頭部に LED マーカー帽を装着させエルゴメーターによる運動下での頭部動きの観察とそれの補正をおこない評価した。図 2-2-9-2-2-1 にはエルゴメーターによる運動中の頭部の動き X 方向 Y 方向 Z 方向それぞれの時間変化とそれを補正した結果を示す。



—: 補正前データ  
—: 四元数補正データ  
前後に 80mm 程度の動きが観察されたが、四元数により 0.1mm 程度の精度で補正されている。

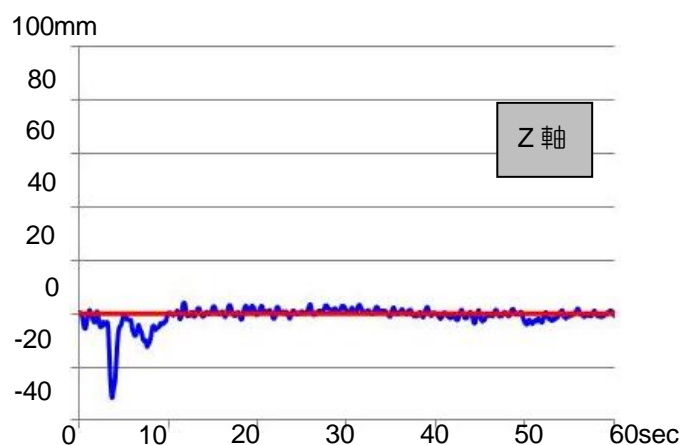
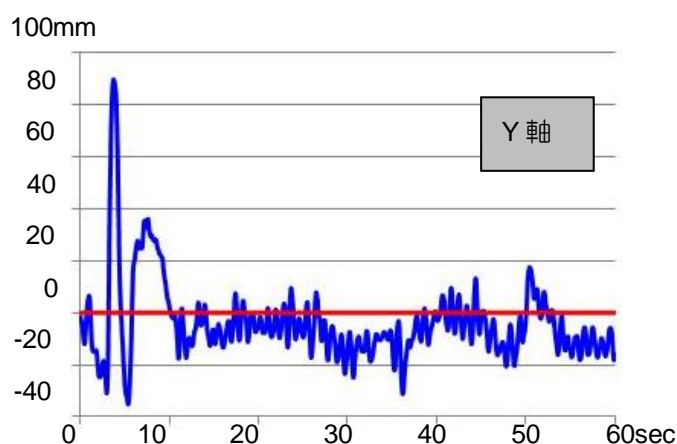
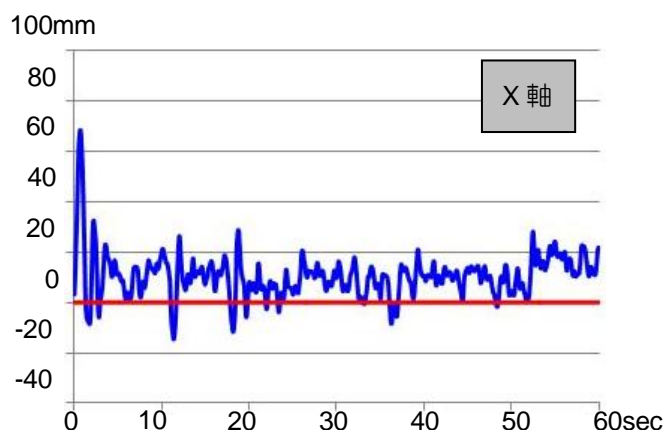
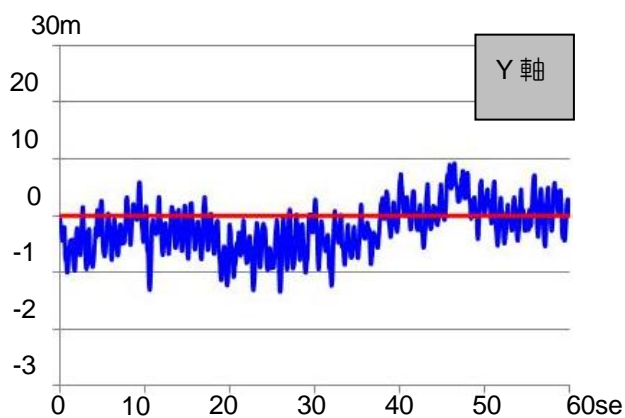
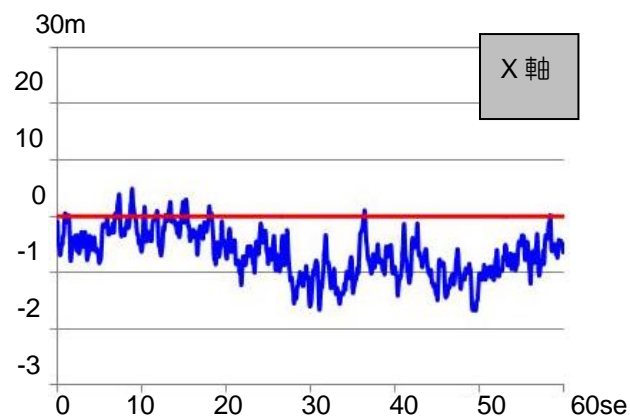


図 2-2-9-2-2-1 IVS カメラで測定したエルゴメーター運動中の頭部の動きと四元数による補正結果



次にトレッドミルによる運動下での頭部動きの観察とそれの補正をおこない評価した。  
 図 2-2-9-2-2-2 には同様にトレッドミルによる結果を示す。



—: 補正前データ  
 —: 四元数補正データ  
 上下に 30mm 程度の動きが  
 確認されたが、四元数補正  
 による位置補正精度は  
 0.1mm 以内であることが  
 確認された。

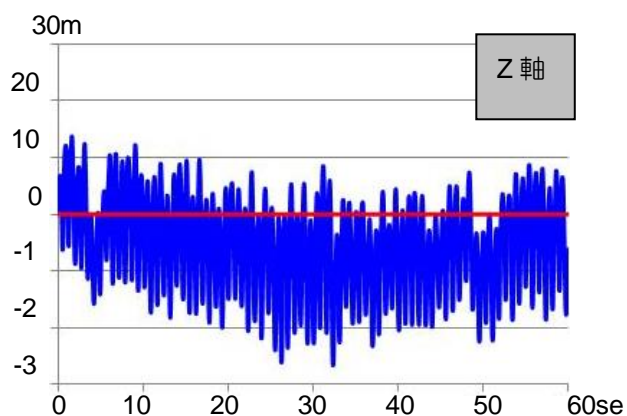


図 2-2-9-2-2-2 IVS カメラで測定したトレッドミル運動中の頭部の動きと四元数による補正結果

以上の結果から、それぞれの運動の特徴を捉えて頭部動揺の測定ができています。また、その補正も誤差 0.1mm 以内で実現していることが確認された。次に実際の PET 計測により評価をおこなった。最初に  $^{22}\text{Na}$  点線源による PET 再構成画像上での四元数位置補正精度の確認をおこない、面内位置精度 1Pixel(2.6mm)以下であることが確認された。次に XYZ ステージに装着した 3D ホフマンファントムを用いた評価をおこなった。各軸に対して図 2-2-9-2-2-3 に示す動きを与えながら PET 測定をし PET データの補正をおこない再構成画像を作成した。

図 2-2-9-2-2-3 に 3D ホフマンファントムによる再構成画像位置補正確認の結果を示す。

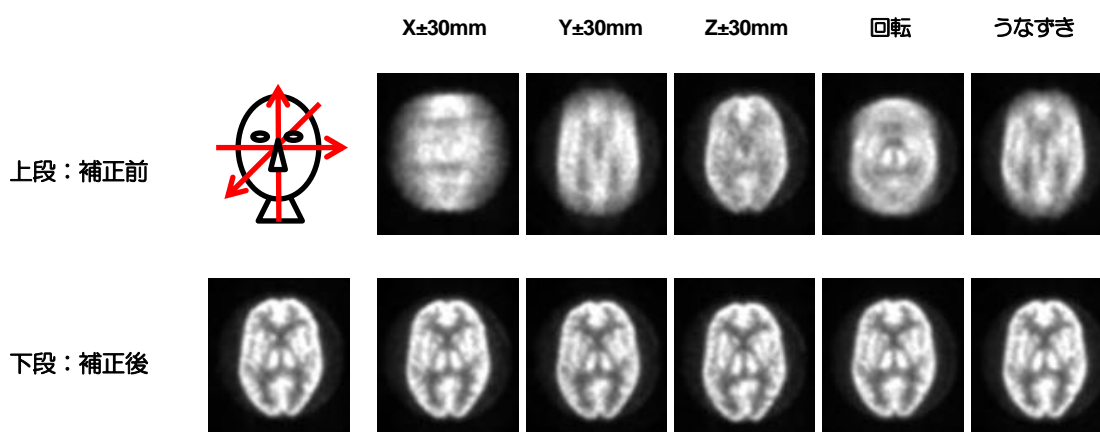


図 2-2-9-2-2-3 3D ホフマンファントムによる PET 再構成画像補正精度確認

以下は健常ボランティアによる評価である。

図 2-2-9-2-2-4 に健常ボランティアによる補正精度確認の結果を示す。

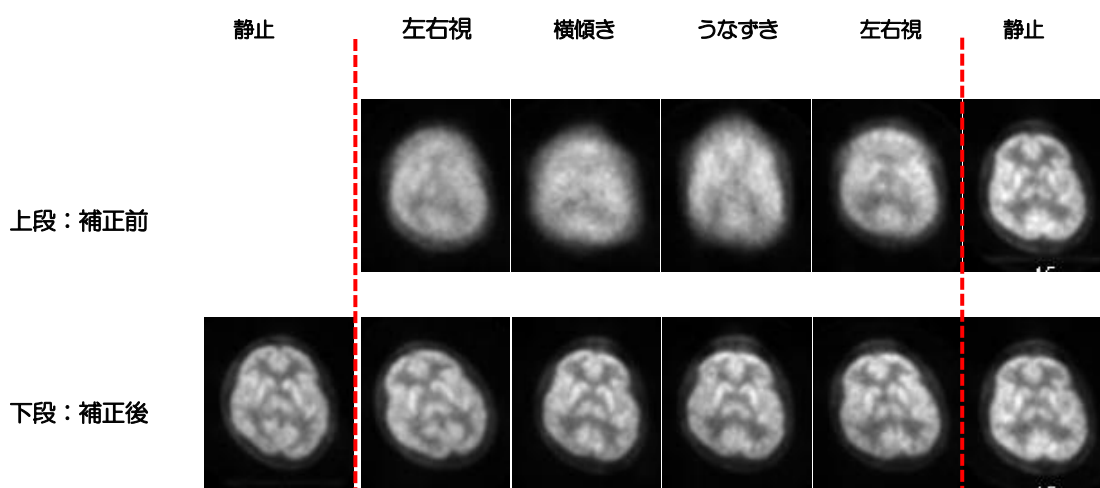


図 2-2-9-2-2-4 健常ボランティアによる PET 再構成画像補正精度確認  
両者ともに 1Pixel(2.6mm)以下の良好な体動補正が確認された。

図 2-2-9-2-2-5 に体動補正機能付き頭部 PET 装置 HITS-655K の外観と仰臥位（左）、座位（中）、立位（右）の検査風景を示す。

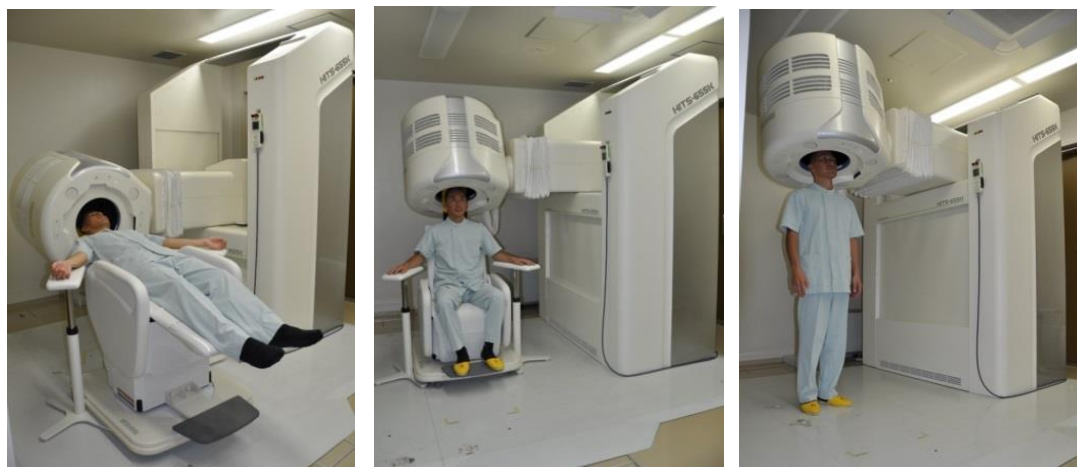


図 2-2-9-2-2-5 体動補正機能付き頭部 PET 装置の外観と検査体位

### **2-2-9-3 まとめ**

体動補正機能付き頭部 PET の開発をおこなった。IVS カメラと四元数の手法を取り入れた補正法により体動補正精度は 0.1mm 以内であり、PET 最高画像による体動補正精度は 1Pixel(2.6mm)以内と良好な結果であった。

本 PET 装置は当社で初めて半導体検出器 SiPM,MPPC(Multi Pixel Photon Counter)を使用した頭部 PET であり、浜松ホトニクス製 PET 装置に由来からネーミングされていた SHR(Stationary High Resolution)静止型高解像度 PET から HITS(Hamamatsu Intelligence Tracking Silicodetector)浜松体動追従補正型半導体 PET に変更した。

また、末尾の数字はシンチレータの数を表し 1986 年当時は 1200(SHR-1200)であったものが 2000,2400,7700,12000,22000,74000,92000 そして 2014 年には 655000(HITS-655K)まで増加し、大視野で高解像度の装置に変遷していった進化を読み取ることができる。

また、NEDO 委託研究の『精神性疾患等の治療に貢献する次世代 PET 診断システムの研究開発』が終了した際のプレス発表では NEDO,浜松医科大学、浜松ホトニクスが合同で東京霞ヶ関と浜松経済記者クラブにて同時に記者会見を実施し大きな反響があった。その時の新聞各社の記事を以下に示す。





図 2-2-9-3-2 は中日新聞 2013 年 9 月 6 日朝刊 1 面の記事である。(44)



図 2-2-9-3-2 中日新聞記事 2013 年 9 月 6 日朝刊

★HITS-655K 研究開発における貢献

- 体動補正 PET 装置手法の概念の特許化。(45, 46)
- NEDO 委託研究の体動補正技術研究開発の研究責任者。
- 体動追従型ガントリーの機構・制御設計。
- 人間工学に基づいたチェア・ベッドのコンセプト設計。

## 2-3 PET 診断センター設立と運営

「光科学技術で拓く脳・精神科学平和探求国際会議」の理念である脳機能の解明により、脳・精神科学分野の未知領域を明確にして、世界平和を探求しがんや認知症を激減させ健康長寿社会を実現させる目的を達成させるには、その活動拠点として PET を用いた臨床研究ができる施設が必要である。現在の日本の法律では民間企業（株式会社組織）による医療行為は認められていない。そこで臨床研究なども含む診療、検診が可能な組織として財団法人を設立し、その法人が PET などを用いた診療、検診、臨床研究可能な無床診療所を開設した。

### 2-3-1 運営における筆者の役割

PET 技術の急速な発展に伴い世界的に PET 装置が普及した。米国では「PET First」の思想が浸透し、がんの疑いがあればまず第 1 選択で PET 診断をおこなうのが常識とされている。米国では日本に比べて医療費が高額である。米国では予防的検診の概念が乏しく、症状が疑われた段階で初めて検査をおこなう考え方が主流であり、その時の第 1 選択が PET 検査である。

一方日本では症状が現われない段階で早期発見に PET を利用し、同時にほかの病気の検査までも幅広くカバーするような健康診断型の検査が急速に普及した。そのような中、開設された無床診療所は、PET 診断センターとして設立され運営を開始し、がんや認知症の早期発見に本当に PET が有用であるかを検証することを最初の目的としていた。このきっかけの 1 つは筆者の 1999 年の米国出張での PET First の状況に関する報告書である。当時の社長室の机の一角の書類群の中にこの報告書が積まれており社長室にて詳細な説明を求められた。その後 PET 診断センター設立の計画が立案された。立案当初は親企業の診療所として設立することで進んでいたがその後の調査によりその方法では一般に広く展開することや規模の大きな臨床研究などに支障があることが判明し断念した。最終的にこの組織はカーブアウト型企業内起業組織として設立、運営された。別組織ながら親企業とヒト・カネ・モノで緩やかに連携しながら医療行為を伴った検証、研究、事業展開が可能な組織である。この研究マインドを医療スタッフに持ち続けてもらうモチベーション維持も筆者が担当する運営業務の 1 つである。

設立、立ち上げ時の役割はゼロからの出発であり『何でも屋』から始まった。財団や診療所の許認可に関わる調整、設備やスタッフの調達、建物の設計に関わる建築士や建設業者との折衝などである。これまで立ち上げてきた動物 PET センターや浜松医療センター附属診療所などの建物設計時の設計士との調整などの経験が役立った。また、建物が完成し設備もスタッフも揃った後には番頭役として各メンバー間の調整役をおこなった。現在財団の理事兼事務次長兼応用研究開発担当長として浜松ホトニクスとの橋渡し役も含め関係各署の調整や外部との渉外・営業なども手掛けている。

また診断薬に関連した貢献としては浜松 PET 診断センターにおける放射線障害防止法及び医療法に対応し、それらに基づいた文部科学省など関係官庁との折衝・許認可の取得に関する指揮を行った。この施設は非密封の放射性同位元素を扱う。これらの管理は煩雑であり製造段階は放射線障害防止法により管理され、製剤となり被験者に投与された後には医療法の管轄となる。このような中、従来の施設ではこの放射性薬剤が床にこぼれたりした際の除染や拡散防止の意味で床材は全て滑らかな表面材質で、液体が浸み込まないよ

うな仕様が要求されていた。具体的にはポリウレタン樹脂の塗料で全面塗装をするなどである。実際このような床は無機質な実験室のような感じを与え、無床診療所のコンセプトで設計した施設には相応しくない。これを何とかしようと当時の文部科学省に何度も足を運び先方担当者と意見のすり合わせを何度もおこなうことで同じ法律下であっても主旨を曲げることなく解釈のシナリオを多少変更することで認められるに至った。これにより放射線管理区域内の通路や待機室、回復室など被験者が利用する区域の床はロボタイルといわれる絨毯風のもので設置された。放射線管理区域内でこれが許可設置されたのは本施設が日本初である。このような工夫により病院の検査室とは異なる上質な雰囲気の中でゆったりと受診できると受診者からの評判も良い。またこれを真似してロボタイル施工をした後発の施設も全国に多く存在する。これらの調整を現場担当者とともに筆者はおこなった。

設立後の運営に当たって、業態の異なる親企業からのメンバーと病院からの医療者が混在所属する無床診療所では各スタッフのマインドが異なる。親企業は研究開発型企業で基本的に従業員全員研究マインドがあり、今まで経験のない事柄も「できないと言わずにやってみろ」の精神で進んでいく気持ちを持ち合わせている。一方医療者はピラミッドの頂点に医師がいて、全て医師の命令により医療スタッフが動く事が組織化されている。医師からの命令があった場合それを各医療スタッフ個人がそれぞれ創意工夫をして患者に対してそれぞれが異なる対応するなどには絶対に許されない。これは病院では当たり前の方で医師の命令下でマニュアル通りの対応が要求されることにより現場でのミスを最小化できる世界共通の仕組みである。PET 診断センターで採用された医療スタッフは既存の中核医療機関に勤務していた優秀なスタッフが揃った。しかし、センターをゼロから立ち上げる経験はなく当初戸惑った様子であったが、建物の完成と共に自分達で作り上げるという士気が上がってきて皆が協力しながらスタートすることができた。筆者の役割の一番大切なところはこれらスタッフの様々な意見の調整をし、コンセンサスを得た上で実行するところである。また目的を達成するための研究の立ち上げも重要な仕事の1つである。PET 検診によるがん早期発見の実力を検証することが最初の目的であり、研究立案にあたり数理統計解析・医療統計解析の専門家を訪ね、今まで筆者が経験したことのない前向きコホート研究に関して知識を得ながら協力を要請した。また親企業に掛け合い大規模な集団の長期間追跡調査をおこなうに当たり倫理的側面での手続き、各事業部、関連会社に足を運んでコホート研究の説明をおこない希望する受診者 1500 名を集めた。親企業にはこれに関わる予算編成のお願いをし社内手続きをおこなった。がんの早期発見から開始した研究も認知症の早期発見に向けた取組みとしてデータベース構築の立案と初期データの解析や学会発表も手掛け、継続的な診断支援法の開発に向けた道筋を立てた。

### **2-3-2 背景**

高齢化先進国である日本の社会問題を解決すべく浜松の民間企業の取組みが検討を開始したのは 1990 年代後半である。その頃ちょうどその企業で働き盛りの中堅～ベテラン従業員のガンによる死亡が多発していたことが検討を開始したきっかけの一つである。各職場の要職に就いている従業員の死亡は本人家族にとっては当然であるが企業にとっても大きな痛手であり、それまでの投資が無駄になってしまうばかりか本来の計画を新しい陣容で達成させるのに多大な経費と時間が新たに必要となる。これは企業の競争力低下につながることを意味し、実際の体験として痛感した。



この企業はX線CTやPET装置など、世界中の医療機器メーカーが製造する装置に使用されている光検出器などを研究開発・製造販売するメーカーであり、これらの画像診断装置を組み合わせることで検診を実施することによりがんや認知症など昨今社会問題化している疾病の早期発見・早期治療が今以上に可能となり、そして問題の解決につながるのではないかと考えから、地方都市浜松の地からこれら複合的な検診の有効性や実力を検証して外に発信しようと計画されたものである。

### **2-3-2-1 設立**

それまで浜松医療センター附属診療所として浜松市に設備や建物を貸出し1996年から実施してきたがんや認知症、脳血管障害などの患者に対する診療に加えて、自覚症状の無い健常者を対象にした検診を行う施設を設立した。その目的は検診の実力を検証し、効果の実証を行うことであり光検出器関連の研究開発製造販売の企業である浜松ホトニクスが100%出資して医療行為、臨床研究が出来る公益性のある組織として2002年に『財団法人浜松光医学財団 浜松PET検診センター』（後に、一般財団法人浜松光医学財団 浜松PET診断センターに改組）を設立した。(47) ここでは【がんで亡くなる人、認知症などで寝たきりになる人を激減させて健康で長寿な社会を実現させるべく、これを遠州地域から始めよう！】を掲げて検診の実力の検証を開始し、目標を達成させる為の課題を明らかにしていくことを進めている。

このように企業が設立した病院は全国に64施設、診療所は全国に2191施設（2010年10月）存在するが、一般臨床ではなく実証研究・検証を目的とした診療や検診を実施している無床診療所は全国でも珍しく、恐らく全国初の施設であると考えられる。この研究マインドは従来の病院や診療所には無い大きな特長である。

### **2-3-2-2 運営体制構築**

財団の設立は初めてだったので民間コンサルタントに協力を要請し認可を得た。活動拠点が本拠地浜松のみであるため国ではなく静岡県での認可で運営が開始できた。拠点が他県にまたがる場合には国の認可が必要である。設立後無床診療所としてPET検診センターの設立には厚生労働省管轄の浜松市保健所、院内製剤に必要な非密封放射性同位元素を製造、使用する施設として文部科学省や原子力安全技術委員会による審査が行われ放射線障害防止法による管理が必要となる。また医薬品としてのPET製剤に関しては医療法による管理が行われる。

これらの許認可申請と並行し医療機器の選定と導入、医師、診療放射線技師、看護師、薬剤師など必要な医療スタッフ、そして検査助手、事務員、研究員などの間接スタッフなどを雇い入れ総勢40名体制の医療施設を立ち上げ、運営体制を構築した。

ゼロからの出発であったため組織の就業規則から何から何までが必要な状態であり、親会社である浜松ホトニクスの仕組みを一部参考にすることで実現できた。

### **2-3-3 保有する設備と扱える診断薬**

開設当初はサイクロトロン2台、<sup>11</sup>C合成装置、<sup>15</sup>O合成装置、<sup>18</sup>F合成装置がそれぞれ2台、全身PETが2台、頭部PETが1台、X線CTが1台、1.5T-MRIが1台、USが1

台の保有設備であったが、現在では TOF-PET/CT が 2 台、PET/CT が 1 台、3T-MRI が 1 台追加されている。

PET 検査には PET 本体に加えて、診断薬が必要である。これまで紹介してきた PET 装置に加えて、浜松 PET 診断センターにおいては、多くの種類の診断薬を扱うことができるように、体制を整えてきた。これは国際的に比較しても、極めて高いレベルで PET 施設運営を実現できたと評価できる。浜松 PET 診断センターの扱える診断薬、及び、可能となる検査についてまとめる。

日本核医学会 PET 核医学分科会の報告によると 2014 年 8 月 25 日現在の PET 検査が出来る国内の施設数（推定）は以下の通りである。

◆ 国内 PET 施設数（推定）

357 施設（2014 年 8 月 25 日現在）

サイクロトロンを保有する施設： 147 施設

デリバリー施設： 210 施設

引用元：日本核医学会 PET 核医学分科会ホームページ

URL:<http://www.jcpet.jp/1-3-4-1>

図 2-3-5-1 に示すように、PET 施設数は 2004 年から増えている。(48) しかし内訳を見ると、診断薬を自らの施設で合成するために必要なサイクロトロンを保有する施設数はそれほど増加していない。そのかわりに診断薬を外部から届けてもらう施設（これをデリバリー施設と呼ぶ）が急増していることがわかる。

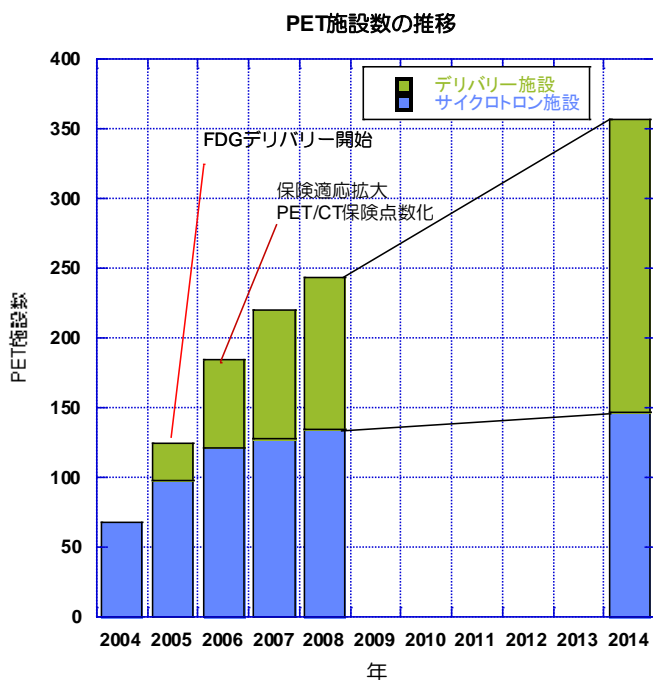


図 2-3-5-1 全国 PET 施設数の推移（インナービジョン資料を改変）

引用元：月刊インナービジョン 2009 年 10 月号特集 2

[http://www.innervision.co.jp/01inner/2009/pdf/iv0910\\_02.pdf](http://www.innervision.co.jp/01inner/2009/pdf/iv0910_02.pdf)

近年 PET や PET/CT 検査が普及した理由は、装置の性能向上の他に PET 製剤の保険適応や FDG（フロデオキシグルコース）のデリバリーシステムの構築、そして新しい診断薬の登場などが考えられる。現在  $^{15}\text{O-CO}_2, \text{O}_2, \text{CO}$  ガスによる脳循環代謝検査とがん診療に対する  $^{18}\text{F-FDG}$  検査が保険適応となっていて、これらは機能を観察できる PET ならではの検査である。また、現時点では保険適応にはなっていないものの、PET 検診は認知症や精神疾患の病態を解明する研究検査には無くてはならない存在となってきた。しかし、これらは院内製剤としての対応が可能なサイクロトロンを保有している施設にのみ可能な検査である。近年急増しているデリバリー施設で可能な検査は、 $^{18}\text{F}$  標識製剤である FDG による検査のみなのが実情である。極めて限られた検査しかできない。そのため今後他の診断薬の  $^{18}\text{F}$  標識化とデリバリー供給の開始に期待が集まる。勿論これらの保険適応への働きかけも重要な取り組みであると言える。

以下に浜松 PET 診断センターで可能な PET 診断薬と検査内容を示す。この様な多くの種類の検査が実施可能な施設は他施設に無い大きな特長と言える。

<u>PET 診断薬</u>	<u>検査内容</u>
$^{15}\text{O-H}_2\text{O}$	脳血流量
$^{15}\text{O-CO}_2$	脳血流量
$^{15}\text{O-O}_2$	脳酸素代謝量      脳酸素摂取率
$^{15}\text{O-CO}$	脳血液量
$^{18}\text{F-FDG}$	ブドウ糖代謝率
$^{11}\text{C-Methionine}$	アミノ酸代謝率
$^{11}\text{C-Choline}$	細胞膜リン脂質合成
$^{11}\text{C-PK11195}$	末梢性ベンゾジアゾピン受容体      ミクログリア
$^{11}\text{C-Flumazenil}$	中枢性ベンゾジアゾピン受容体
$^{11}\text{C-DPA-713}$	末梢性ベンゾジアゾピン受容体
$^{11}\text{C-CFT}$	ドーパミントランスポータ
$^{11}\text{C-CIT}$	ドーパミントランスポータ
$^{11}\text{C-Raclopride}$	ドーパミン D2 受容体
$^{11}\text{C-NMSP}$	ドーパミン D2 受容体
$^{11}\text{C-SCH23390}$	ドーパミン D1 受容体
$^{11}\text{C-FLB}$	ドーパミン D2 受容体（線条体外）
$^{11}\text{C-McN5652}$	セロトニントランスポータ
$^{11}\text{C-DASB}$	セロトニントランスポータ
$^{11}\text{C-3NMPB}$	ムスカリン受容体
$^{11}\text{C-MP4A}$	アセチルコリンエステラーゼ活性
$^{11}\text{C-PIB}$	アミロイド活性、アミロイド $\beta$ 蛋白(A $\beta$ )
$^{18}\text{F-Florbetaben}$	アミロイド沈着、アミロイド $\beta$ 蛋白(A $\beta$ )
$^{18}\text{F-2FA}$	ニコチンアセチルコリンレセプター
$^{11}\text{C-PBB3}$	タウ蛋白
$^{18}\text{F-BCPP-EF}$	ミトコンドリア

## **2-4 まとめ**

がんや認知症の早期発見に本当に PET が有用であるかを検証することを最初の目的として医学財団を設立し PET 診断センターの運営を開始した。

検証、研究、事業展開の実現にはその目的に合った仕様の PET 装置が必要である。筆者は生体機能情報取得のための PET 検査は、従来病院で行われている寝たままでなく、極力活動状態に近い形（自然体）で検査することが重要と考え、座位や立位の対応が可能な頭部 PET や動物用 PET を開発し、関連する特許を多数取得した。

これらの PET 開発と医学財団、PET 診断センターの設立により今まで医療機関との共同研究によりおこなっていた臨床研究が独自に可能となり、民間企業による臨床研究を目的とした別法人スタートは内外から期待された。



### **第3章 がんの早期発見**

本章では、PET を用いたがん早期発見への取り組みについて、まず、PET を使ったがん診断の原理を述べる。次に浜松 PET 診断センターによるがん検診の取り組みを説明し、浜松ホトニクス社員を対象としてがん早期発見の取り組みを述べ、具体的にがん検診によって得られたデータを示す。次に、その膨大な臨床データ蓄積が世界的にどのように評価されているかを述べる。

#### **3-1 背景**

医学の進歩により、早期発見と正しい処置さえ行えば、がんは治らない病気ではなくなってきた。がんの早期発見が重要である。しかし、がん早期発見の診断技術は確立しているものの、がん検診の受診のハードルが高い現状も指摘されている。費用負担の問題もあるが、病院以外で、がん検診を身近で行える仕組みが必要とされている。浜松 PET 診断センターはがん早期発見のための検診サービスを開始し、早期発見に貢献してきた。また、長年にわたって蓄積したデータは世界から高く評価されている。

##### **3-1-1 PET によるがん検診で筆者の果たした役割**

がん検診において、筆者は浜松 PET 診断センターの実質的な運営責任者としてこれまで携わってきた。PET 診断センターのすべての業務は医師、診療放射線技師、看護師、薬剤師など医療スタッフや事務局、検査助手など間接部門の協力を得て、筆者の指示のもとに実行されてきた。また、医療行為に対する指示命令及び責任は医師である院長にあるので運営にあたって院長との連携は非常に重要である。前向きコホート研究に関しては計画立案、数理統計学者との連携、プロトコル作成にはじまり、被験者募集から予算調達やデータ集計、解析、外部に対する成果発表まで首尾一貫して実施してきた。また、健康長寿社会の実現には重要な仕事である啓発活動、具体的には講演会や訪問によりこれらの成果を遠州地域の企業にも伝搬させ賛同する参加者を集めることも積極的におこなってきた。

##### **3-1-2 PET によるがん診断**

医療画像装置として普及している X 線 CT や MRI は、体内の形態情報を示す構造画像を示す。PET は診断薬を選択することにより、細胞の活動情報のような機能画像を示す。図 3-1-2-1 に、構造画像と機能画像の違いを示す。



図 3-1-2-1 構造画像と機能画像

機能画像を示すには、細胞機能に密接に関連した PET 診断薬を選択する必要がある。よく使われる診断薬の一つがフルオロデオキシグルコース (FDG) である。これは物理的にはフッ素 F の同位体をラベリングした診断薬とされるが、グルコースとして体内のブドウ糖の代謝を反映する。図 3-1-2-2 に FDG を用いた PET 診断の概略を示す。



図 3-1-2-2 FDG を用いた PET 検診

FDG を用いた PET 検診の流れは次の通りである。まず PET 計測に先立って、被験者に FDG を静脈注射する。注射された FDG は体内の血液循環によって、20 秒程度の時間で全身に運ばれる。一様に体内に分布した後、FDG は体内の部位に局在化して蓄積される。FDG は注射後に、その半減期に従って  $\gamma$  崩壊して、 $\gamma$  線を放出する。その放出された  $\gamma$  線を PET 装置にて計測して、画像にする。最終的に、FDG が多く蓄積している場所、つまり、ブドウ糖の代謝が盛んな部位の画像を得ることができる。

一方、がん細胞は、図 3-1-2-3 のような変遷をたどる。

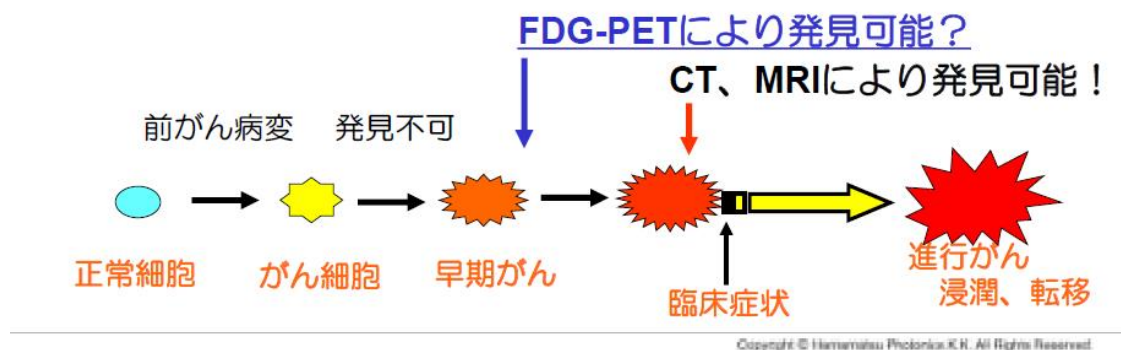


図 3-1-2-3 がん細胞の変遷

図 3-1-2-3 は、正常細胞ががん細胞になっていく過程を示している。がん細胞になってしまうと細胞の形態が変化するために、X 線 CT や MRI などの構造画像を示す装置で発見することができる。X 線 CT や MRI でのがん診断は、進行がんになる前を見つけることが期待されているが、構造画像を得る画像診断装置では、形態変化がおこる以前のがん細胞は発見することができない。また、装置の空間分解能よりも小さいがんは発見できない。

PET は、正常細胞からがん細胞へと形態が変化してしまう前に、がんを見つけることを可能とする。これは「正常細胞と比べて、がん細胞は 3～8 倍のブドウ糖を摂取する」という、がん細胞の特徴に基づく。

PET の FDG 検査によって、ブドウ糖が集積している部位が画像化できる。体内で周辺の細胞よりもブドウ糖が集積していることは、すなわち、その部位でブドウ糖の摂取が盛んに行われていることを意味する。ブドウ糖代謝が周囲と異なる部位を画像化することができるため、ブドウ糖代謝が活発におこなわれているがん細胞は形態的な変化が起こる前の早期段階での発見が可能となる。これは X 線 CT や MRI では実現できなかった、PET の長所である。

### 3-1-3 PET 検診の進展

図 3-1-3-1 に、浜松 PET 診断センターの開設からの受診者数推移を示す。

2006 年 3 月の読売新聞ショック（後述する）以降受診者数は僅かに減少したが翌年には回復し、浜松市内大手企業の従業員の PET 総合コースによる検診を開始したこともあり 2008 年から大幅に増加している。その頃からリピート率が 50%を超えるようになり固定化しつつある状況となった。

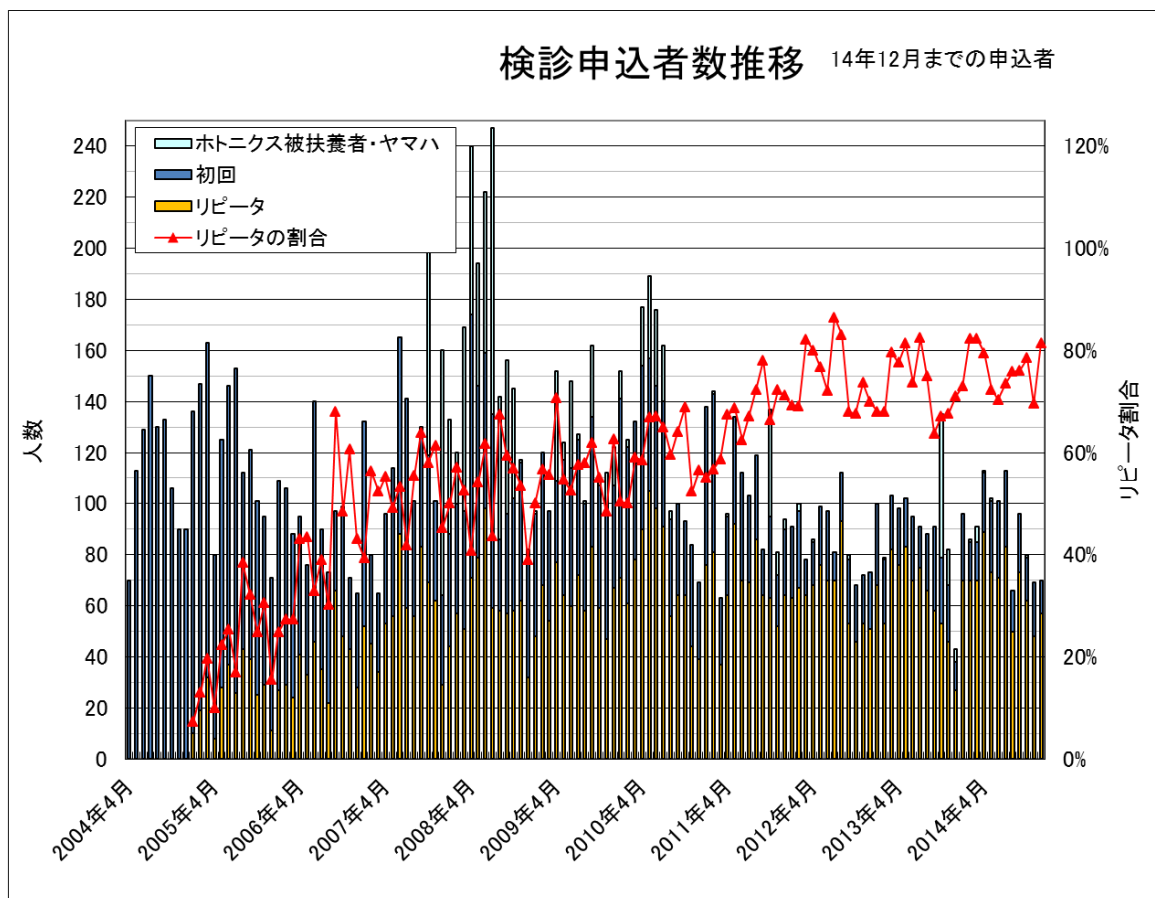


図 3-1-3-1 浜松 PET 診断センター受診者数の推移

検診を開始した 2003 年からの被験者推移と、その社会背景を順に説明する。

2003 年 8 月から研究検診を開始し、その後 2004 年 4 月からは一般の受診者を対象としたがん検診、PET 総合コースと PET 単独コースを開始した。それまで 1996 年から浜松医療センター附属診療所として患者の診療に PET を用いてきたが、静岡県内では初めて PET などを用いたがん検診施設として営業を開始した。

当初は浜松ホトニクスの多くの株主が遠州地域はもとより全国から集まり、受診するのに 3 カ月以上も待機となるような異常な状態が続いた。これは株主宛に送付される案内封筒に PET がん検診のパンフレットを同封し株主優待や株主割引の形で案内を行ったという理由もあるが、ホトニクスの光技術でがんを見付けるということに関心をもってくれた賛同者が大勢居たと言うことが伺える。

2004 年の FDG-PET のがん診療の保険収載もあり診療も検診もその頃から PET バブルと言われる時期が続いた。投資家が設立したセンターや病院の集客の為に PET 装置を導入する経営者など、検診内容や質を無視した本末転倒の考えの施設も含めて全国に普及していった。当然のことながら PET 画像を読影し診断する読影医が不足する状況となり、優秀な読影医の存在の有無によりその施設の診療レベルに差が付くような状況も散見された。幸か不幸かこれらの状況は一般受診者には分からないので大きな問題になるようなことなく自然淘汰されるに至った。

2005年から医薬品としてのFDG注射薬が各施設にデリバリーできる体制が整ったこともあり、今までサイクロトロンや合成装置を保有し、そして薬剤を合成できる技術者が居なければ検査が出来なかったものがPET装置を導入するだけで形としては検査が出来るようになったことから新規参入者が急増した。

2006年3月に、いわゆる“読売新聞ショック”が起こった。読売新聞が、国立がんセンターの行った精密検査の手法を取り入れたがん検診とPETがん検診の比較結果から、【PETがん検診に『?』85%を見抜けず！】というタイトルの記事を掲載し、(1)大きな波紋を呼んだ。この時期は前述の2004年のFDG保険収載、2005年のFDGデリバリー体制整備に続き、PET検診への新規参入者が増えていた。一部の新規参入者やマスコミが、PET検査は万能でがん早期発見の救世主！であるかの如く宣伝？したこともあり世の中に誤解を生じてしまった時期であった。この騒ぎを収めるかの如く現れたのが関係者の間で読売ショックと呼ばれる前述の新聞記事である。この記事を境に今度はPET検診バッシングが暫く続いた。当然受診者も減少し、しっかりとポリシーを持って運営している施設のみが生き残る結果となった。

2007年には読売ショックによる検診者減少は回復し、2008年から浜松大手企業のPET検診を引き受けたこともあり、検診者は大幅に増加した。

2009年から新研究検診（第Ⅱ期）が開始された。図3-1-3-2は新研究検診の参加者年齢構成を表している。がん罹患率は年齢と共に増加するが、がん年齢と言われる年代より少し若い40歳からの希望者を表示している。2009年11月から2011年10月まで実施した新研究検診では934名の受診者が登録され、平均年齢は約50歳であった。旧研究検診から引き続き受診している参加者に加え、新たに新研究検診から参加した受診者が150名弱登録されたが、この受診者数はまだ40歳からの対象者全体の約半分しか受診していない状況である。検診の早期発見の効果を有効なものにするには対象者全員の受診を目指すなどの受診率の向上が課題である。

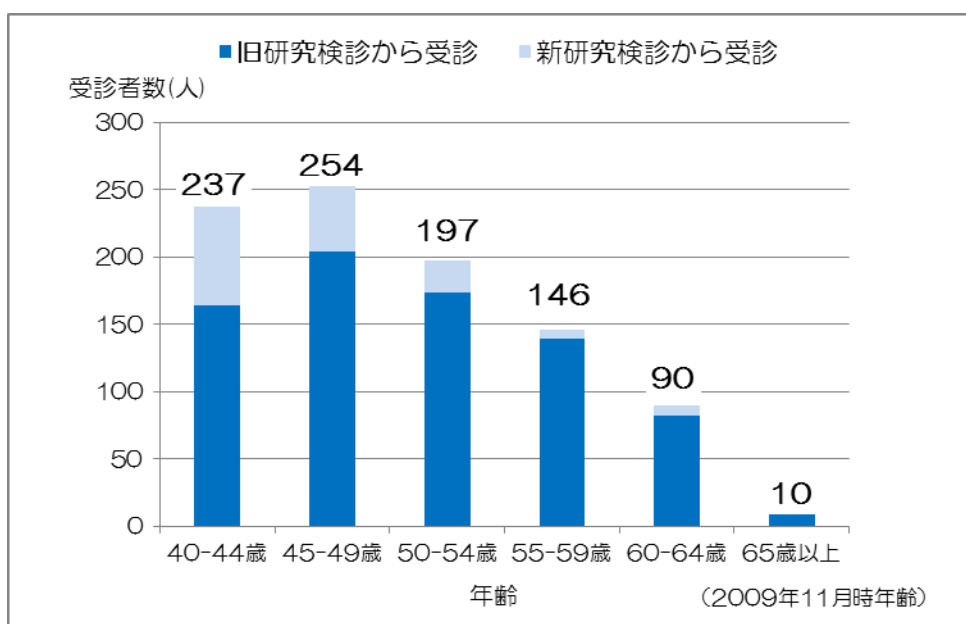


図 3-1-3-2 新研究検診の参加者年齢構成 (2009年11月～2011年10月)



### 3-2 コホート研究の目的

PET などを用いた複合画像診断によるがん検診の実力や効果を検証することを目的とした前向きコホート研究を開始した。

浜松光医学財団浜松 PET 診断センターと浜松ホトニクスとホトニクスグループ健康保険組合との3者共同研究の形で2003年から開始した。

浜松ホトニクス社は、【がんで亡くなる人、認知症などで寝たきりになる人を激減させて健康で長寿な社会を実現させるべく、これを遠州地域から始めよう！】という目標を掲げ、その目標を達成するための取り組みである。

浜松ホトニクス及びグループ企業（以下、所属企業）の従業員から公募した約1500名を対象に登録後5年に渡りPETなどを用いたがん検診とその後の追跡調査を継続する疫学研究で、PETがん検診としては世界初の前向きコホート研究である。(2)

図3-2-1に浜松PET診断センターの写真を示す。



図3-2-1 浜松PET診断センターの外観

### 3-3 対象と方法

PET研究検診は、2003年から2008年の旧研究検診（第Ⅰ期）を終えて、2009年からは検診実施間隔を2年に1回、期間を10年とした新研究検診（第Ⅱ期）を実施中である。前向きコホート研究である旧研究検診（第Ⅰ期）の概要を図3-3-1に示す。

## PETを用いたがん・認知症検診有効性の検証

浜松ホトニクス  
株式会社・関連会社

浜松光医学財団  
浜松PET診断センター

ホトニクスグループ  
健康保険組合

### 対象

- ホトニクスグループから35歳以上の従業員の希望者：約1200名  
【2003年登録後5年目までの6年間に計5回受診しその後追跡調査を実施】

### 目的

- PETがん検診を実施し、がんが発見されれば治療。この検診と治療を継続し、この集団におけるがんの罹患率、死亡率を分析。同時に経済的効果も検証する。
- 認知症診断用データベースの構築のため、年齢階層別の健常人頭部ブドウ糖代謝パターンのデータ取得。
- がん・認知症のプレスクリーニング法の研究・開発。

Copyright © Hamamatsu Photonics K.K. All Rights Reserved.

### 図 3-3-1 浜松 PET 診断センター-での研究検診（第Ⅰ期）の概要

図 3-3-2 に実施した検診項目を示す。

PETがん研究検診項目	
基本検査	問診・身長・体重・血圧・腹囲測定
画像診断	FDG-PET (頭部から骨盤部)
	X線CT (胸部・腹部)
	MRI (頭部・骨盤部)
	超音波 (腹部)
腫瘍マーカー	CEA・CA19-9・SCC・PSA (男性のみ)・CA125 (女性のみ)
大腸病変検査	便潜血 (2日法)
胃炎関連検査	ペプシノーゲン・ピロリ菌抗体
一般血液検査	ヘモグロビンA1c・GOT・GPT・ガンマGTP・ALP・LDH・コリンエステラーゼ・総コレステロール・中性脂肪・HDL・総蛋白(TP)・アルブミン・A/G・尿酸・BUN・クレアチニン・白血球数・赤血球数・ヘモグロビン・ヘマトクリット・血小板数・総ビリルビン・直接ビリルビン・アミラーゼ・空腹時血糖
研究用検査	尿・呼吸・固視微動・生活習慣や認知機能に関する質問

### 図 3-3-2 研究検診の検査項目

前向きコホート研究として計画された旧研究検診（第Ⅰ期）の、解析対象者は35歳以上のがん既往歴のない男女とした。追跡対象被験者は最終的に平均年齢47歳の1197名の集団となった。これらの被験者に対して登録後5年目までの計6年間に5回受診する形でその後の追跡調査を実施した。

対象者には予め研究検診の内容を説明書として配布し、受診当日の再度の説明と同意書への署名後に検診を開始した。検査内容は多項目であり、それらは問診票及び追加問診・身体測定（血圧、身長、体重）・頭頸部、胸部、腹部低線量ヘリカルCT検査・頭部、骨盤部MRI検査・腹部超音波検査・血液生化学検査・腫瘍マーカー検査・便潜血検査・全身FDG-PET（PET/CT）検査であった。FDGの投与量は健常者の検診であることを考慮し体重1kg当たり3MBqとし投与1時間後の全身PET画像を15分程度で取得した。患者を対象としたPETがん診療と比べるとFDG投与量は半分以下であり低被曝線量の検査を心掛けた。

### **3-4 結果**

#### **3-4-1 旧研究検診開始後3年間の集計(2003年～2006年)**

旧研究検診（第Ⅰ期）の最初の3年間に相当する、2003年開始時から研究検診3年目2006年12月までの集計結果を、初期集計として2009年にまとめた。この結果は2009年4月に米国腫瘍学会(American Society of Clinical Oncology)の論文(Journal of Clinical Oncology Vol 27, No 11, April 10, 2009)として公表した。

2004年8月から2006年12月までの集計では、22名の原発性がんが病理学的に確定診断された。その内19名は今回の研究検診により発見されたもので、発見状況の推移は初年度18名、2年目1名、3年目0名である。残りの3名は症状発症後に病院で確定診断を受けた。初年度の18名中、6名は甲状腺がん、4名は肺がん、3名は前立腺がん、3名は乳がん、1名は子宮内膜がん、1名は胸腺がんであった。

22名のうち12名はステージⅠの早期がんであり、11名はPETポジティブの結果であった。PETネガティブのがんはX線CTやPSA検査にて発見された。検診の感度と特異度の評価ではPET単独の成績は22例中11例がポジティブで感度50%であり、1175例中1095例がネガティブで特異度93.2%となる。PSAや他のモダリティーも含む検診システム全体の成績は22例中18例がポジティブで感度81.8%、1175例中963例がネガティブで特異度82.0%であった。ここでいう感度50%とはPET単独の結果集計ではがん22名中の11名のみがPETの結果が陽性であり残り半分の方はPETでは見つけることができなかった。また、特異度93.2%とはがんでない健常者1175名中の1095名がPETの結果が陰性であり残り80名の方ががんの疑いとなり不要な追加検査が必要であったという意味である。他のモダリティーも含めると感度は81.8%まで向上し、特異度は82.0%となった。この数字を「読売ショック」と同じような表現をすると、がんの集団の18.2%は見つけることができず、健常者集団の18%はがん疑いによる追加検査を受けることになる。となるが、がん検診の成績としてこの数字は総じて良い結果といえる。

これまでの結果からFDG-PET単独でのがん検診は不十分であり、FDG-PETを含む適切なモダリティーとの組み合わせにより多くの種類の早期がんを良好な成績で発見できる可能性を示した。しかしながら偽陽性の適切な評価の為には継続的な調査検討が必要である。



以上の結果をまとめて表 3-4-1-1 に示す。

表 3-4-1-1 開始後 3 年間の成績

	感度	特異度
PET 単独	50.0 %	93.2 %
検診全体	81.8 %	82.0 %

### 3-4-2 新旧研究検診 7 年間の集計(2003 年～2011 年)

浜松 PET 診断センター運営により、データは続々と蓄積される。2006 年までの成果まとめに続けて、2011 年までの 7 年間のデータをまとめて、成果を 2013 年 8 月に所属企業内向けに報告した。(3)

浜松 PET 診断センターの成果を、3-4-2-1 がん発生率、3-4-2-2 がんの種類とステージ、3-4-2-3 がんの発見区分、3-4-2-4 がんの種類別医療費、3-4-2-5 研究検診前と研究検診開始後のがん累計医療費、3-4-2-6 旧研究検診参加者のがん死亡率の順に示す。

#### 3-4-2-1 がん発生率

図 3-4-2-1-1 は、浜松 PET 診断センターでの新旧研究検診参加者のがん発生数と発生率を年代別に表したグラフである。2003 年 8 月から 2011 年 7 月までの研究検診受診者のがん発生数は 48 名であった。50 歳代後半からがん発生率が上昇していくのが分かる。

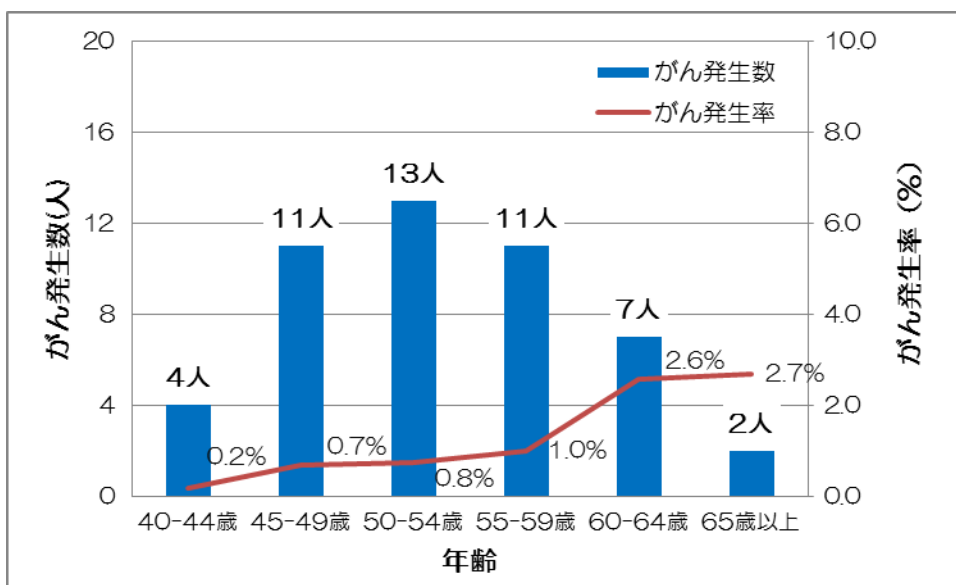


図 3-4-2-1-1 研究検診参加者の年代別がん発生数と発生率 (2003 年 8 月～2011 年 7 月)

一方、国立がん研究センターは年代別のがん発生率に関する統計を公表している。浜松 PET 診断センターの年代別がん発生と、国立がん研究センターが 2008 年に発表している年代別がん発生率と比較したものを表 3-4-2-1-1 に示す。

表 3-4-2-1-1 年代別がん発生率の比較

	40-44 歳	45-49 歳	50-54 歳	55-59 歳	60-64 歳	65-69 歳 (%)
国立がん研究センター調査※ 2008 年	0.18	0.29	0.42	0.65	0.89	1.24
PET 研究検診参加者	0.2	0.7	0.8	1	2.6	2.7

※独立行政法人国立がん研究センターがん対策情報センター

浜松 PET 診断センターの年代別がん発生率が、国立がん研究センター発表値と比較して高い値なのは、研究検診により今まで発見されないがんを積極的に発見した結果を示していることが示唆される。

図 3-4-2-1-2 に 2003 年 8 月から 2009 年 1 月集計時までのがん発生数の年別推移を示す。研究検診開始前の 5 年間の発生推移と比較することで研究検診の特長が明確になる。

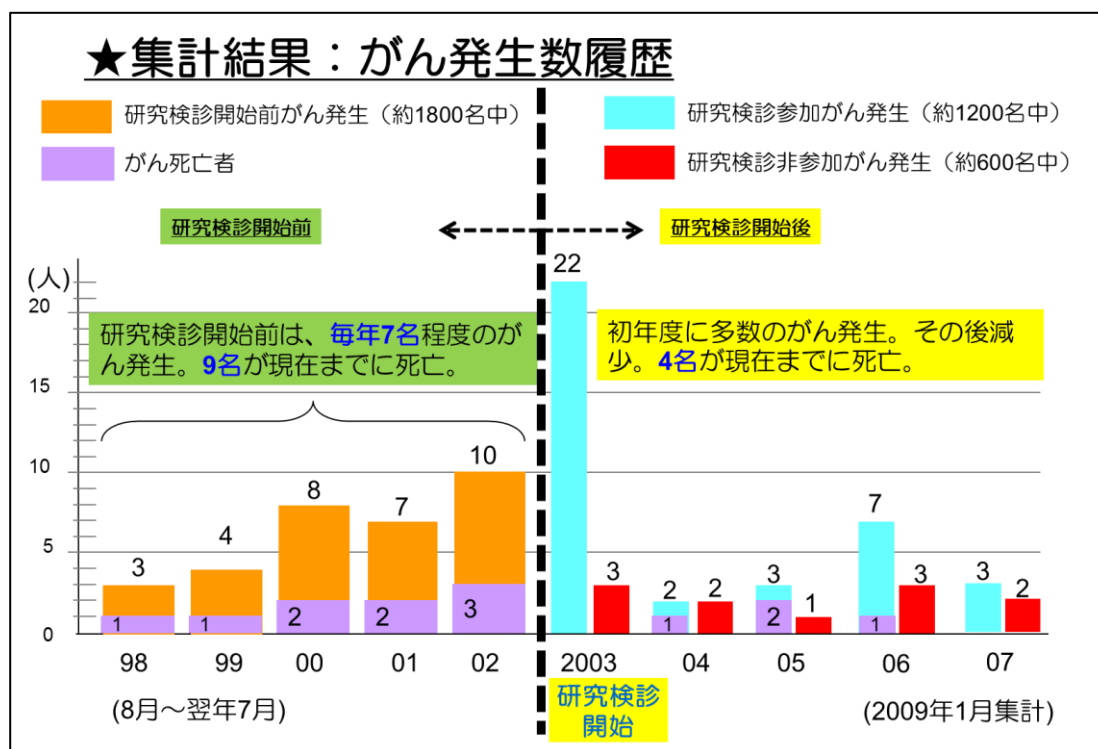


図 3-4-2-1-2 研究検診開始前後におけるがん発生数と死亡者数の推移

グラフ中の水色は研究検診参加者のがん発生を赤色は非参加者のがん発生を示し、薄紫色はがんによる死亡者を示す。オレンジ色は研究検診開始前のがん発生状況である。

研究検診開始前の 5 年間で観察すると、年平均 7 名程度のがん発生が確認されていた。これは職域検診や自覚症状から発見されたものである。PET などを用いた研究検診が開始された初年度に 22 名もの多くのがん発生がこの検診で確認され、その後発生数は落ち着

いている。研究検診により今まで発見できていなかった多くのがんが見つかった状況が見て取れる。がんによる死亡者数も9名から4名に半減している。

### 3-4-2-2 がんの種類とステージ

図 3-4-2-2-1 に、研究検診で発見したがんの種類、人数とステージ（進行度）を示す。がん発生 48 名のうち 33 名は研究検診で発見し、さらにその約 60%がステージ 0- I の早期の段階であった。

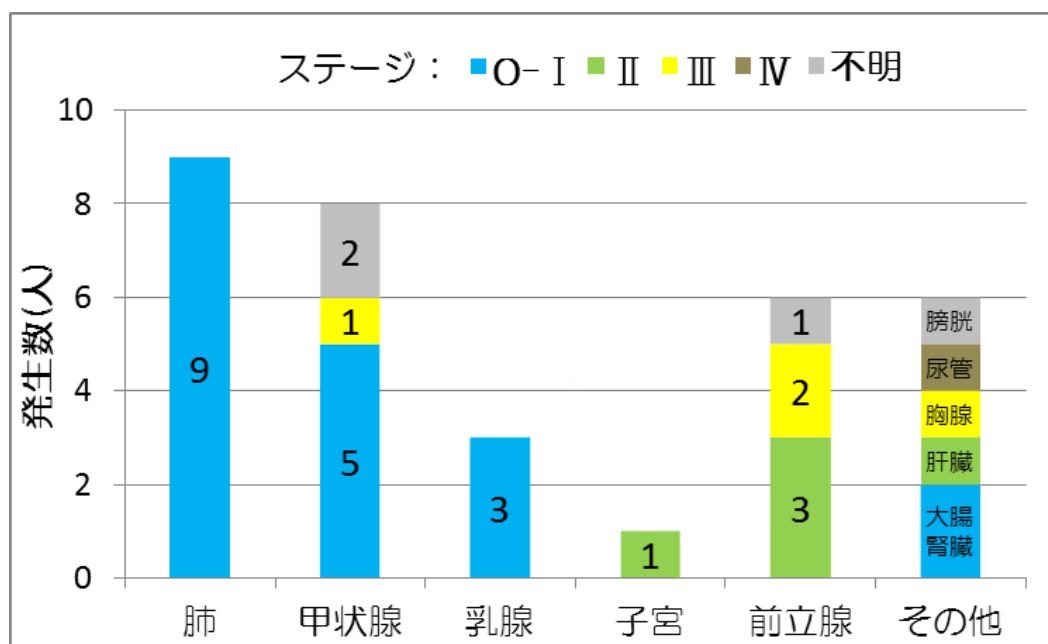


図 3-4-2-2-1 研究検診で発見したがんの種類とステージ（2003年8月～2011年7月）

### 3-4-2-3 がんの発見区分

図 3-4-2-3-1 に、これまでに発生したがんの発見区分を示す。青色が研究検診によるがん発見数、黄色が研究検診で発見できなかった数、緑色は研究検診に参加していない方の発見数である。2003年に研究検診を開始してから、研究検診に参加した中の48名以外にも、研究検診に参加しなかった中で20名、所属企業グループ従業員全体としては合計68名にがんが発生した。多くのがんが研究検診により発見されていることが分かる。また、乳腺、子宮、胃がんは毎年1回実施される職域検診などの定期的な健康診断や婦人科検診でも発見されている。このことから研究検診、職域健診、婦人科検診の併用受診が重要であると言える。

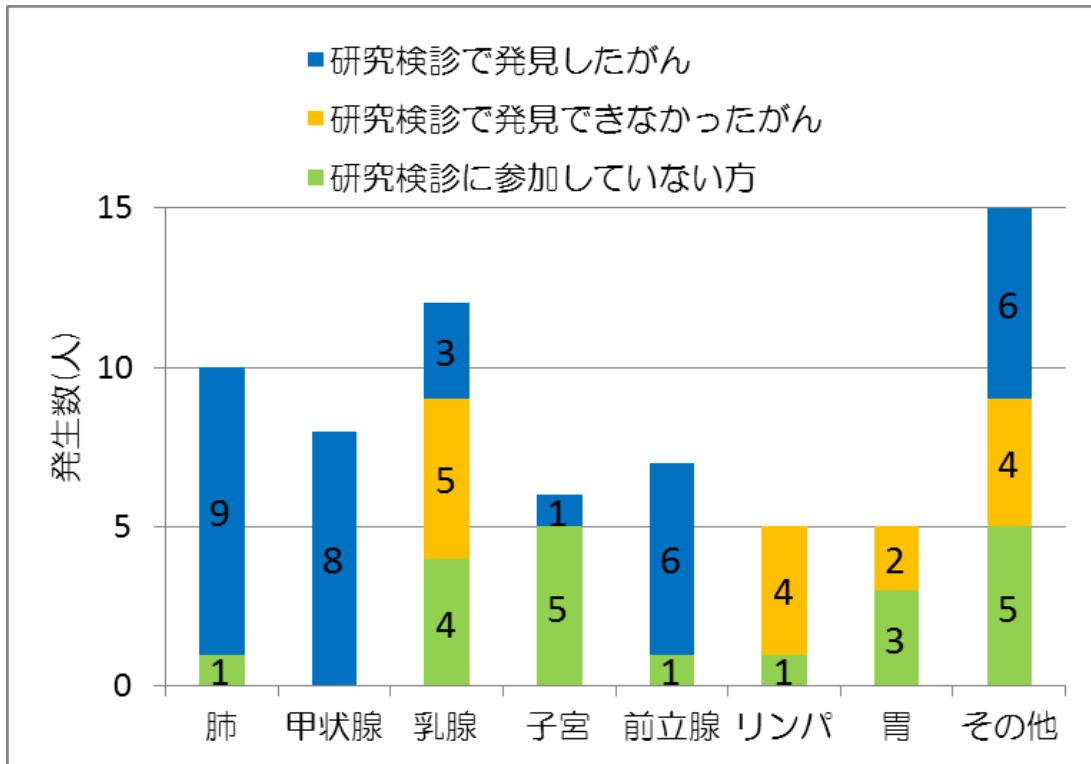
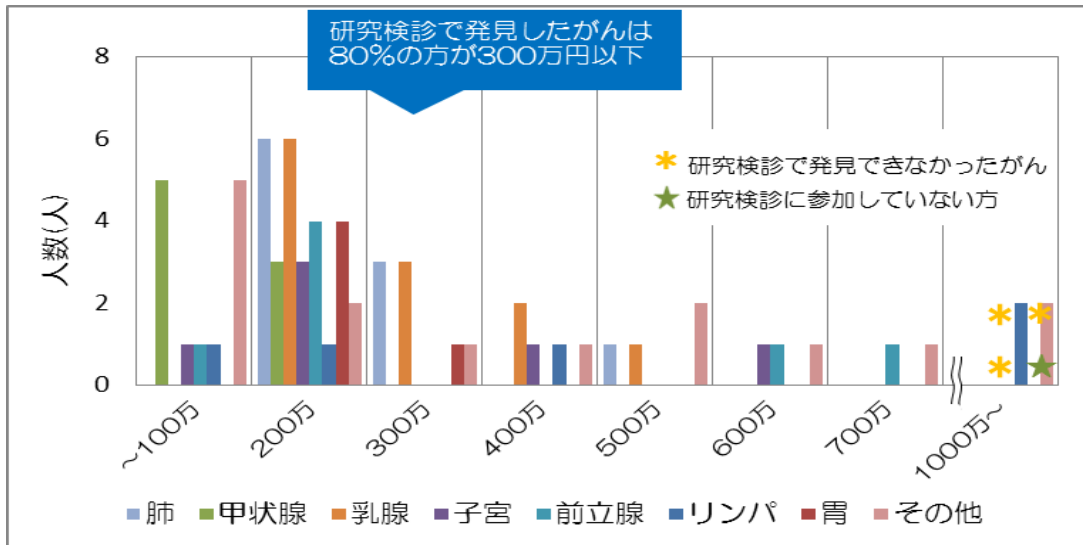


図 3-4-2-3-1 がんの発見区分 (2003 年 8 月～2011 年 7 月)

#### 3-4-2-4 がんの種類別医療費

図 3-4-2-4-1 に、がんが発生した 68 名の治療に掛かった医療費をがん種別に示す。健保組合により集計された医療費データから、がん治療に実際に掛かった医療費をがん種類別に算出した。また 1000 万円以上の医療費のがんに対しては発見区分も併記した。この医療費集計から研究検診で発見されたがんに関しては、約 80%が 300 万円以下の医療費であることが確認された一方、前立腺や子宮など 500 万円を超える医療費や研究検診を受診していても発見できなかった悪性リンパ腫や研究検診を受診していない方々に 1000 万円を超えるような高額な医療費が確認された。

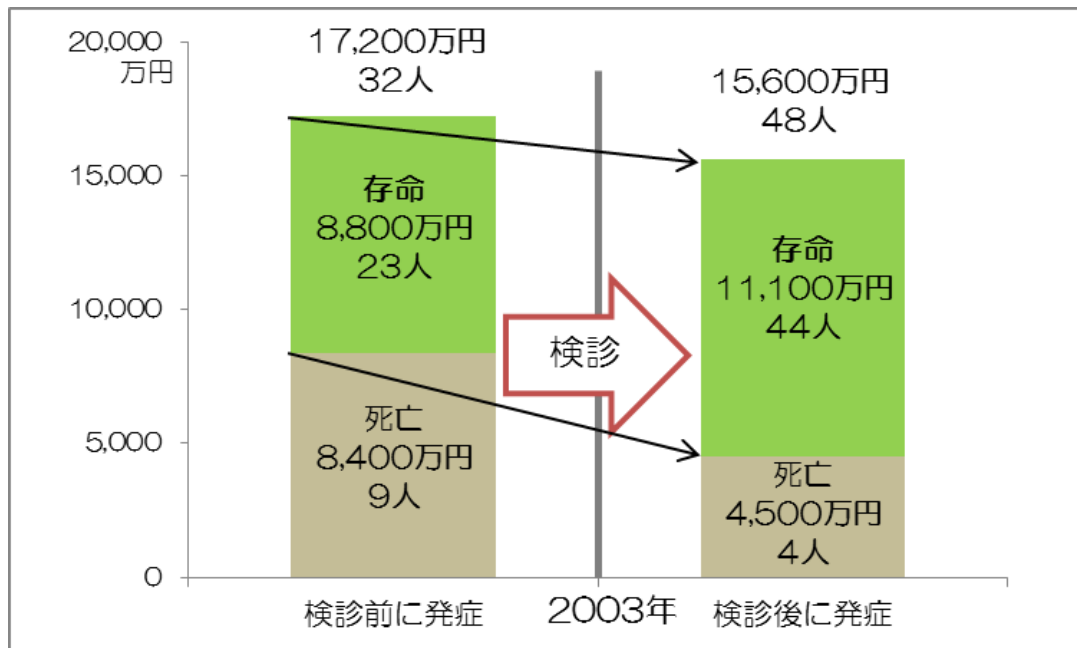


(医療費は、個人と健保が支払った総額)

図 3-4-2-4-1 がんの種類別医療費 (2003年8月~2011年7月)

### 3-4-2-5 研究検診前と研究検診開始後のがん累計医療費

図 3-4-2-5-1 に、検診開始前後の5年間に発生したがんの治療に掛かった医療費と発生人数を比較して示す。2003年の研究検診以降に発生したがんは、発生数が多いにもかかわらず、医療費と死亡数は低く抑えられていることが分かる。これは、研究検診でがんを早期発見し、早期治療を行うことができた結果を示していることが示唆されていると言えよう。

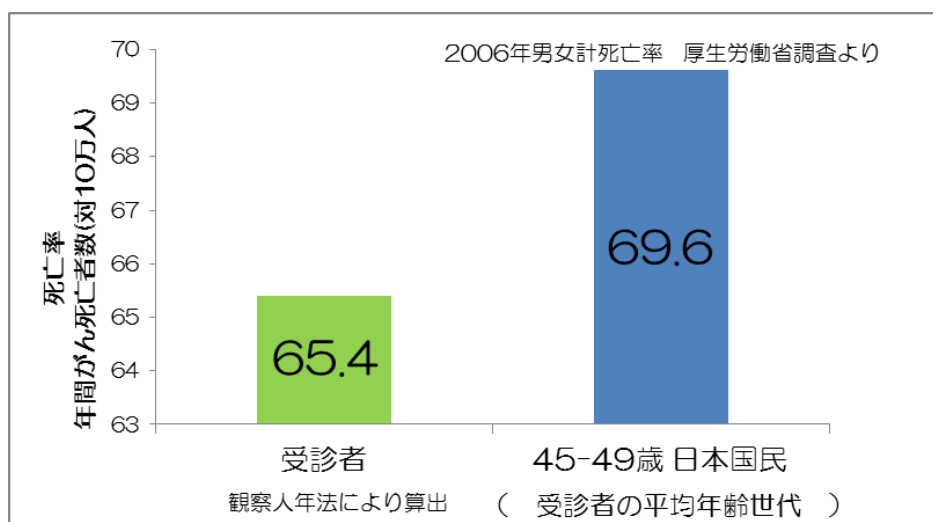


対象：1998年~2008年のがん発症者 発症から2012年7月までのがん医療費集計

図 3-4-2-5-1 研究検診前と研究検診開始後のがん累計医療費

### 3-4-2-6 旧研究検診参加者のがん死亡率

図 3-4-2-6-1 に、旧研究検診参加者のがん死亡率と、厚生労働省により発表された 2006 年の日本国民のがん死亡率を比較したグラフを示す。がん死亡率を 10 万人当りの年間がん死亡者数として表すと旧研究検診を受診した集団の死亡率は 65.4 である。この数字は旧研究検診参加者の追跡から得られたもので疫学、統計で用いられる観察人年の算出法で求めた。具体的には分母に追跡対象者数×観察年、分子にこの観察期間に死亡した追跡対象者数とし、この結果に 10 万人を掛けたものである。観察開始時期における対象者群の平均年齢が 47 歳であったので日本国民 45～49 歳群との比較をおこなった。国立がん研究センターが公表している人口動態統計によるがん死亡データによると、受診者の平均年齢世代である 45 歳から 49 歳では、死亡率が研究検診の中間時点の 2006 年時で 69.6 と示されており、旧研究検診受診者の方が低い死亡率であることが確認された。また、今回観察期間中に亡くなった方々の平均年齢は 60 歳を超えており、日本国民の同年齢群との比較をすれば 65.4 の倍程度の 100 名を超えた人数であることが確認されている。このように今回の取組みで観察された死亡率の結果から PET がん検診はがん死亡者数の低下に一定の効果があると考えられる。



※独立行政法人国立がん研究センターがん対策情報センター

図 3-4-2-6-1 旧研究検診参加者のがん死亡率 (2003 年 8 月～2009 年 7 月)

この結果の集計から検診感度や特異度、発見されたがんの種類、ステージ、治療に費やした医療費などを分析することで PET のがん早期発見に対する実力が分かる。更にこれらの結果を基にその後のホトニクスグループにおけるがんやその他疾患の罹患状況などを多角的に長期観察しながら、PET などを利用した複合画像診断法を用いたがん検診による早期発見、健康長寿に対する効果を検証することが可能となる。これらを外に公表しながら地域展開を推進し、そして最終的には厚生労働省も納得した形で全国に対してこの考え方の普及を目指すものである。

また、この研究検診と一般の受診者を対象とした PET 総合コースにより認知症や脳血管障害など脳疾患を対象とした年齢階層別脳データベースを構築することも目的の 1 つであ



る。このデータベースを基に脳疾患診断の精度向上や医師負担を減少させるなどの効率化を目指した診断支援方法の研究開発も並行して実施している。

### **3-5 考察**

#### **3-5-1 がん早期発見に関する国内外からの評価**

浜松 PET 診断センターによるがん早期発見の検証のための取組みは、世界初の前向きコホート研究であることや追跡調査がしっかり行われていることから、関係者からも注目された。ASCO 2010 にて発表した際のディスカッションで Dr. Barnett S. Kramer に指摘されたような検診の過剰診断による不必要な検査が増えるなどの弊害は現時点で確認されておらず、これは本手法が非常に多くの早期がんを発見し、死亡率を低下させる可能性があると言う、がん検診としての POC (proof of concept: 概念実証) が得られたと考えられる。

しかしながら、我が国ではがん死亡が減少する傾向にあるため、背景の死亡率減少との区別をつけるためにさらに大規模及び/又は長期追跡の研究が必須である。

Barnett S. Kramer は ASCO 2010 で、“Single-arm studies do not provide reliable evidence of benefit. RCTs provide the most definitive evidence.”と結論付けているが、RCT 試験を実施するだけで莫大な費用が必要であること、実地臨床で多数 PET 検診が行われており RCT を仮に実施した場合プロトコル不遵守の多発により臨床試験が破壊されてしまうことから、これを予防しようとすればさらに膨大な労力と資金と時間を必要とすると考えられる。したがって、それよりむしろレジストリを作り PET 検診の結果を大規模にモニターし、日本全土での検診結果を統合していくプロスペクティブ研究が日本では今後必要であると考えられる。

2006 年 3 月の株式会社 旭リサーチセンターによる ARC リポート (RS-840) 『PET 検診の実力と問題点』(4)によると、浜松 PET 診断センターの研究検診の取組みが以下の様にリポートされている。長くなるが関連部分の全文を、2カ所、引用する。

【FDG-PET がん検診ビジネスの発展は医学的な必要性だけでなく、無痛の生活を求める社会潮流に乗って、事業を拡大しようとする医療経営者の事業欲によって普及が進んできた側面もある。さらに普及を進め予防医療の中に定着させるためには、本来は FDG-PET がん検診の有効性を科学的に検証し、放射線被曝のリスク以上の価値があることを示す必要がある。】

【この課題の解明は民間の検査機関が単独で取り組める課題とは思えないが、浜松ホトニクス(株)が設立した浜松光医学財団浜松 PET 診断センターは、有効性評価の先鞭をつける臨床研究に着手している。～中略～ 診断技術は一定であるとすれば、発見率の経年変化は経済性議論に直結する問題であり、FDG-PET 検診は毎年受診すべき検査なのか、浜松 PET 診断センターの試験の結論が待たれる。なお 50 歳男性が年間がんにより死亡する頻度は、統計上年間 1,000 人に 1 人程度であり、6 年間の数字を積み上げても死亡例は 10 例程度に過ぎず、この規模の試験では明確になる結果は限られている。それでも非営利法人が、FDG-PET 検診の有効性を明らかにしようという機運が生まれた意義は大きい。

大規模な無作為化臨床試験あるいはコホート研究を実施し、死亡率の減少効果が確認されたがん検診方法には、便潜血反応による大腸がん検診、視触診+マンモグラフィによる乳がん検診、擦過細胞診による子宮頸がん検診、胃 X 線による胃がん検診、肝炎ウィルスキャリア検査による肝がん検診、および胸部 X 線と喀痰細胞診による肺がん検診などがある。これら有効性が認められた検診方法ではいずれも試験対象の部位や器官が絞り込まれているが、FDG-PET 検診の場合は FDG-PET とその他の方法と組み合わせたがんの『総合的』診断法である。この総合的診断法によるがん死亡率の低下効果を科学的に証明するためには、浜松 PET 診断センターの経験をベースにして公的費用を用いた大規模な多施設臨床試験へと進む必要がある。FDG-PET は総合的診断法の一構成要素であるので、FDG-PET の意義は、総合的診断法全体の有効性が認められた上で論じられるべきであるが、飛び抜けて期待とコストが高いだけに関心が集中する状況になっている。】

この ARC リポート報告からも世の中の先を行く我々の取組みが非常に大切であることと、更なる継続研究・検証・実証が重要であり、その結果により大規模に組織を動かし社会を変えていく可能性を秘めていることが伺われる。

また、浜松 PET 診断センター院長の西澤貞彦からは、環境と健康 Vol.23 No.1 Spring 2010 の特集 / 画像で病気を探るの中で『PET 検診でがんを探る』(5)と題して、がんの現状、一次予防、検診などのがんを巡る世の中の状況や今回の我々の取組みと結果を報告し、以下のように述べている。

「ここでは、全国の多くの施設が PET や PET/CT を用いてがん診療や検診を行っているが、検診に関しては有効性のデータがまだ無い。しかし現時点で全身のがんを効率よく探る検査法ということはできそうであることから、その必要性や精度・意義などについて述べている。また画像を用いることによる受診者への説得力から、生活習慣改善による予防と PET などの画像を活用した検診による早期発見、早期治療が個人でできるがん対策、生活習慣病対策として多くの方に実践して欲しいことである。」

### **3-5-2 浜松 PET 診断センター受診者の内訳と今後の課題**

図 3-5-2-1 に、浜松 PET 診断センターコース別受診者数の推移、及び初回/リピータ別の受診者数推移を示す。価格の点で人気のあった PET 単独コースは研究検診の集計結果を受け、総合的な検診としては PET 単独では不十分であるとの結論から 2010 年で廃止した。

2007 年～2010 年位まではリピータ率 50%前後を推移したが 2010 年で大手企業との契約が終了し、受診者が減少傾向となった。それを補うべく予てから研究していた脳グルコースデータベースを基に脳血管障害などの脳疾患を含む認知症の検診オプションを開始した。このコースにより空いていた予約枠も埋まる形になったものの検診の時間が総合コースよりも掛かることや価格が高額であることなどから元の受診者数を超えることは無い状況である。今後の課題としては新たなコース設定などによる新規顧客の開拓と、それに伴う受診枠増加に対応可能な医療スタッフ数の見直しがある。

## コース別申込動向

14年11月までの申込者 ホトニクス被扶養者・ヤマハ除く

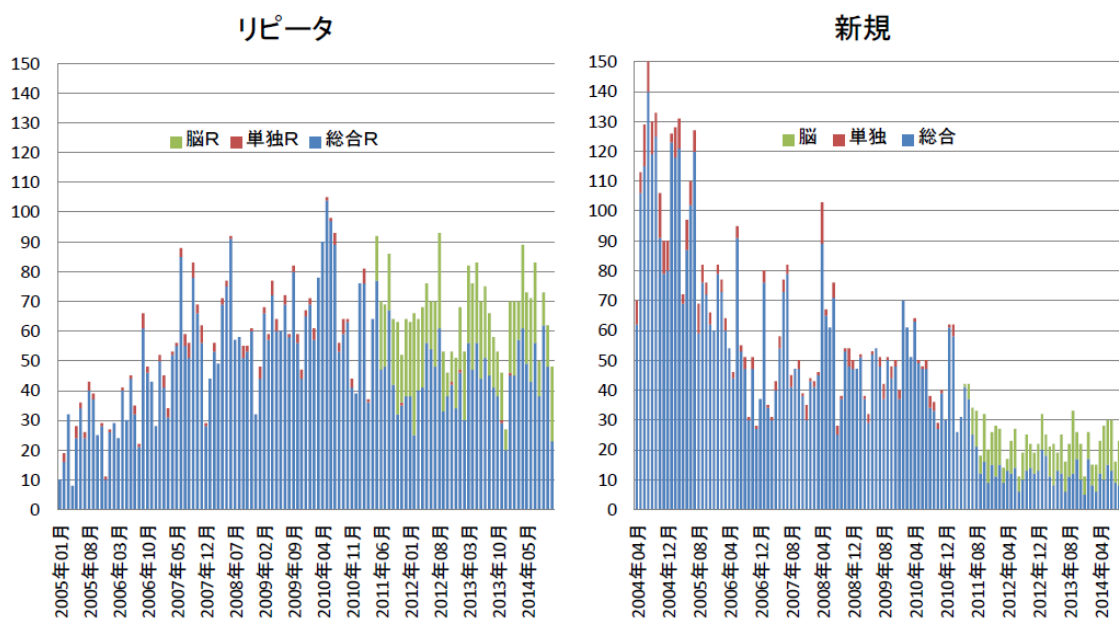


図 3-5-2-1 浜松 PET 診断センターコース別受診者数の推移

### 3-5-3 予防的アプローチの思想

PET 検診によるがんの早期発見は、予防的アプローチという思想につながる。その社会的な意義は大きい。

以下の数字は、Radioisotopes, Vol.62, No.8 545-608 August 2013 に掲載された日本アイソトープ協会の医学・薬学部会がまとめた第7回全国核医学診療実態調査報告書からのデータで全国の施設の PET 検査数である。(6)

[http://www.jrias.or.jp/report/pdf/7th\\_kakuigakujitaityousa\\_2013\\_62\\_08\\_08.pdf](http://www.jrias.or.jp/report/pdf/7th_kakuigakujitaityousa_2013_62_08_08.pdf)

平成 24 年（2012 年）6 月を対象にした 1 ヶ月間の検査数で、全国 295 施設から回答があった 266 施設のデータをまとめた。アンケート回収率は 90.2%となる。サイクロトロン保有施設は全体の約 46%、残りの約 54%が商業供給のみを利用するデリバリー施設であり、この年に初めてデリバリー施設が過半数を超えた。

全国で 1 ヶ月間に FDG-PET 検査は 45142 件実施され、この内の 87.6%に当たる約 40000 件が腫瘍検査であった。腫瘍検査の中の 82.0%の約 33000 件が保険診療で 16.6%の約 6600 件が検診であった。FDG 以外の薬剤では、 $^{11}\text{C}$ -メチオニンが年間検査数 3352 件となり 5 年前の 1.6 倍、 $^{11}\text{C}$ -PIB によるアミロイドイメージング検査が 5 年前の 6 倍以上の 695 件と急増した。

まとめると全国で実施される FDG-PET 検査数は年間 54 万件を超え、1 施設当たりでは FDG 保険診療が約 1500 件/年、FDG がん検診が約 300 件/年実施されていることになる。またメチオニンや PIB などの  $^{11}\text{C}$  薬剤の需要が伸びている。全国検査実態からも分かるように年間 54 万件ある FDG-PET 検査の約 80%弱が、がん患者に対する診療であり健常者

への検診は僅か 15%弱程度であることから、全国の病院など PET 施設はがん患者に対する保険診療中心の運営であることが一目瞭然である。

一方、浜松 PET 診断センターの検査実績全体を見ると、検診による検査件数は優に 23000 件を超え、年間検査数で比較しても全国平均の 3 倍以上と言う驚きの数字である。また、2012 年度からは浜松医療センター附属診療所の機能を吸収し検診に加えてがん患者や認知症・脳血管障害などの脳疾患患者の PET 診療を年間 1200 件程度実施している。

また、薬剤合成の工程では治験薬 GMP 体制を構築済みであり、製薬会社からの診断薬や治療薬の治験受託が可能な体制を維持していることも大きな特長であり、新しい治療薬や診断薬の創薬に欠かすことが出来ない治験関連業務からより良い社会への貢献が可能であると考えている。

これまで浜松 PET 診断センターは疾病の早期診断の重要性に着目し、PET などを用いた複合的な画像診断法を活用するなどこれらの実力の検証に努めてきた。これまでの結果からこの集団のがんの発見はその多くがステージ I 以下の早期であることや、がんによる死亡が減少し治療に関わる医療費も減少している途中結果が得られている。このことからこれら疾病の早期発見やそれを究極的に未病段階の異常や心身のバランスの不調発見に早めるような疾病の予防的思想を広める必要性を痛感した。また認知症や精神疾患の患者に対して今まで実現できていなかった検査や治療に関する『あきらめない医療』の必要性への確信を得た。

### **3-6 まとめ**

PET がん検診に対する前向きコホート研究による長期間追跡により、PET などを用いたがん検診が、多くの種類の早期の段階のがんを発見し、治療に関わる医療費が削減され、がんによる死亡者の減少に役立つことを対象とした集団にて検証し、示した。PET がん検診を前向きコホート研究として実施したこの取り組みは世界初であり、学会での発表や論文発表の後に大きな反響が寄せられ、これらの早期発見の取り組みをもっと推進させ予防的アプローチとしての拡大が重要であることを示した。

## 第4章 認知症の早期発見

本章では、PET を用いた認知症早期発見の取り組みについて、まず、PET を使った認知症早期発見の原理を述べる。特に認知症検診に応用できる研究に対しては、分子イメージングという領域の手法が活用されているため、その概略を紹介する。次に浜松 PET 診断センターによる認知症・脳血管性疾患検診の目的や方法を説明する。取り組みの結果として、大規模な年齢階層別脳データベースの構築とそれを応用した診断支援法(CAD)に関して述べる。

### 4-1 背景

認知症は、血管性認知症と変性疾患などの非血管性認知症とに大別できる。後者の代表的なものがアルツハイマー病である。近年の高齢化に伴い、認知症患者の急増が社会問題化しており、『がん』ばかりでなく認知症や脳血管障害などの頭部疾患に関連した PET 検査の要請も高まってきた。これは世界的に認知症人口が急増していることが背景となっている。世界の認知症人口は 2010 年に 3560 万人から 2050 年には 1 億 1540 万人に増加すると予想されている。この中でアルツハイマー型認知症(AD)が約半数、軽度認知障害(MCI)が約 2 割弱と言われており、近年、進行を遅らせることが可能な治療薬が複数承認されたこともあり家族や本人の生活の質の向上のために早期発見や早期介入が益々重要となってきた。認知症早期発見に対して、浜松 PET 診断センターの貢献は、世界から高く評価されている。

#### 4-1-1 認知症早期発見において筆者の果たした役割

がん検診時における役割と重複するが、認知症早期発見において、筆者は浜松 PET 診断センターの実質的な運営責任者としてこれまで携わってきた。PET 診断センターのすべての業務は医師、診療放射線技師、看護師、薬剤師など医療スタッフや事務局、検査助手など間接部門の協力を得て、筆者の指示のもとに実行されてきた。また、医療行為に対する指示命令及び責任は医師である院長にあるので運営にあたって院長との連携は非常に重要である。脳データベース構築のためのデータを取得する前向きコホート研究に関して計画立案、数理統計学者との連携、プロトコル作成にはじまり、被験者募集から予算調達やデータ集計、解析、外部に対する成果発表まで首尾一貫して実施してきた。これらの成果を遠州地域の企業にも伝搬させ賛同する参加者を集めることも健康長寿社会の実現には重要な仕事の一つである。また、脳のブドウ糖代謝のデータベース構築に関しては、第 51 回米国核医学会にて口頭発表し、その発表に対して、その年の SNM Image of the Year 2004 を受賞した。この受賞をきっかけにこの研究内容を後任の若手研究者に引き継ぎ、新たな診断支援方法の開発が実現した。

#### 4-1-2 PET による認知症早期発見

医療画像装置として普及している X 線 CT や MRI は、体内の形態情報を示す構造画像を示す。PET は診断薬を選択することにより、細胞の活動情報のような機能画像を示す。図 4-1-2-1 に、構造画像と機能画像の違いを示す。



図 4-1-2-1 構造画像と機能画像  
 (注：これは図 3-1-1 と同じ図である)

機能画像を示すには、細胞機能に密接に関連した PET 診断薬を選択する必要がある。よく使われる診断薬の一つがフルオロデオキシグルコース (FDG) である。これは物理的にはフッ素 F の同位体をラベリングし診断薬とされるが、グルコースとして体内のブドウ糖の代謝を反映する。図 4-1-2-2 に FDG を用いた PET 診断の概略を示す。



図 4-1-2-2 FDG を用いた PET 検診  
 (注：これは図 3-1-2 と同じ図である)

FDG を用いた PET 検診の流れは次の通りである。まず PET 計測に先立って、被験者に FDG を静脈注射する。注射された FDG は体内の血液循環によって、20 秒程度の時間で全身に運ばれる。一様に体内に分布した後に、FDG は体内の部位に局在化して蓄積される。FDG は注射後に、その半減期に従って  $\gamma$  崩壊して、 $\gamma$  線を放出する。その放出された  $\gamma$  線



を PET 装置にて計測して、画像にする。最終的に、FDG が多く蓄積している場所、つまり、ブドウ糖の代謝が盛んな部位の画像を得ることができる。同様の手法により、“ブドウ糖の代謝が盛んでない部位”も、画像としてとらえることができる。

また薬剤として、酸素 15 で標識した水を用いれば、血液循環の情報を得ることができる。これにより、“血液循環が低下している部位や逆に増加している部位”の画像を得ることができる。

#### **4-1-3 分子イメージング**

PET は放射性同位元素を使って、分子をラベリングし、その分子の画像を得ることができる。この技術が、近年では分子イメージングと呼ばれて、注目されている。

2009 年米国核医学会ハイライト講演での Dr.H.N.Wagner によると、『病気の分子学説』が昨今のトピックスである。分子のメッセージは身体の細胞の構造、機能の作成および細胞内、細胞間の情報伝達に関与し、またストレスに対する反応を決定する。そして細胞表面や細胞内の受容体分子がこれらのメッセージを正しく受け取らない場合、あるいは細胞がメッセージの受け取りに失敗した場合に病気が発生する。この分子の状態を調べる手法として分子イメージングがあり、PET や MRI がその代表的な手法である。脳機能の分子イメージングにおいて、精神活動を司る分子であるドーパミン、セロトニンの脳内受容体との結合、アルツハイマー型認知症におけるアミロイド蛋白やタウ蛋白の脳内分布やグルコース代謝の状況など PET によるイメージングが行われ病態解明などの研究が活発に行われている。この分子イメージングの発展には医学、薬学、工学、生物学、化学、物理学などの多くの分野の研究者間の連携が必要で、今後の連携による進展が非常に期待される、この技術により認知症などの根本治療を早期に導入する根拠を示し、また、治療後の脳リハビリテーションの効果を正確に描出することが可能となる。(1, 2)

認知症の診断において、血管性認知症であればその領域における血流や血液量、酸素代謝などに代表される脳循環代謝を調べることで状況把握が可能である。またこれらの血管性動態不良が原因で脳組織に障害がある場合にはブドウ糖代謝の減少が見られるはずである。またアルツハイマー型認知症であれば、その結果としての脳組織活動の低下状況はブドウ糖代謝の観察により把握できるし、原因を調べるにはアルツハイマー病の原因物質とされているアミロイドβ蛋白やタウ蛋白などが多く存在するはずであり、これらの生体イメージングが唯一 PET により可能である。

#### **4-2 目的**

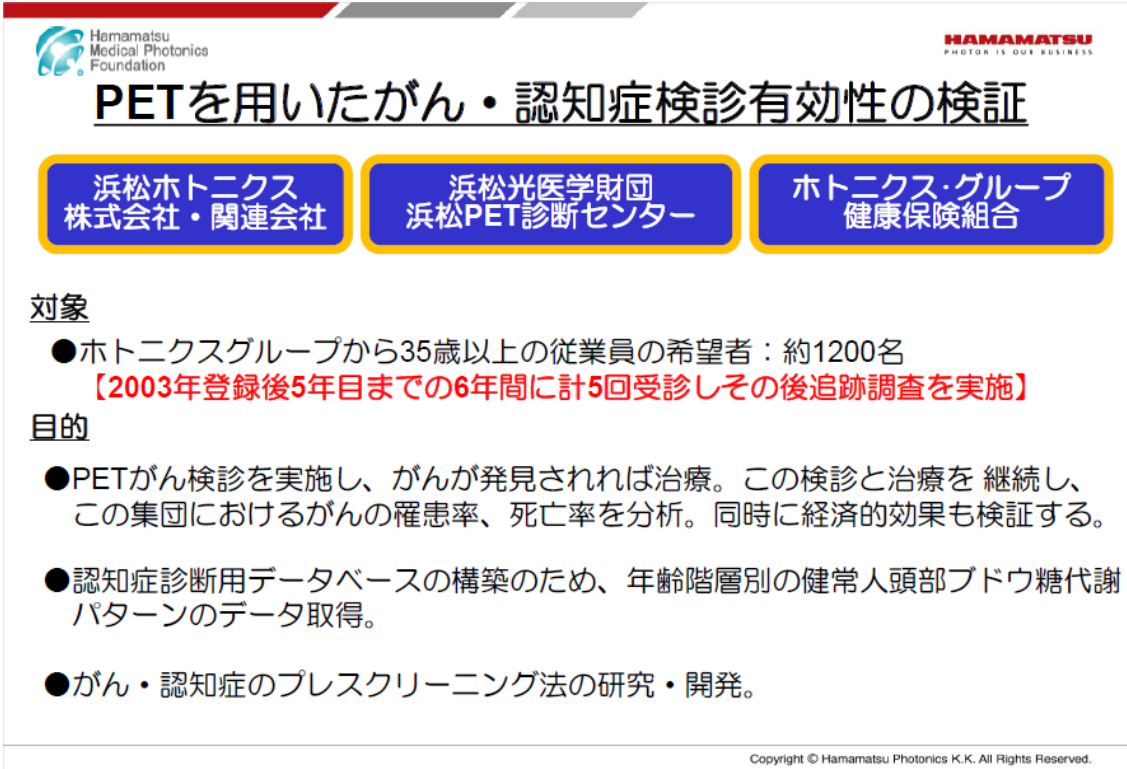
認知症や脳血管障害など脳疾患を対象とした高精度な診断支援法(CAD)の開発、実用化と、そのための年齢階層別脳グルコース代謝データベースを構築することが目的である。

【がんで亡くなる人、認知症などで寝たきりになる人を激減させて健康で長寿な社会を実現させるべく、これを遠州地域から始めよう！】の目標を達成する為に、浜松光医学財団浜松 PET 診断センターは浜松ホトニクスとホトニクスグループ健康保険組合との 3 者共同研究の形で 2003 年から PET などを用いた複合画像診断によるがん検診の実力や効果を検証するための前向きコホート研究を開始した。この仕組みの中で作成されたデータベー

スを基に脳疾患診断の精度向上や医師負担を減少させるなどの効率化を目指した診断支援方法の研究開発も並行して実施する。

### 4-3 対象と方法

図 4-3-1 に本研究検診の概要を示す。



The figure is a promotional flyer for a PET scan study. At the top left is the logo for Hamamatsu Medical Photonics Foundation. At the top right is the logo for HAMAMATSU PHOTONICS. The main title is "PETを用いたがん・認知症検診有効性の検証". Below the title are three blue boxes with white text: "浜松ホトニクス株式会社・関連会社", "浜松光医学財団 浜松PET診断センター", and "ホトニクス・グループ 健康保険組合". Underneath, there is a section for "対象" (Target) and "目的" (Purpose). The target section lists approximately 1200 employees from Hotonix Group, aged 35 and above, with a red note indicating a 5-year follow-up survey. The purpose section lists three goals: 1) Implementing PET scans to analyze cancer prevalence and mortality rates, and economic effects. 2) Constructing a database for cognitive disorder diagnosis to analyze brain glucose metabolism patterns. 3) Research and development of a prescreening method for cancer and cognitive disorders. At the bottom right, there is a small copyright notice: "Copyright © Hamamatsu Photonics K.K. All Rights Reserved."

図 4-3-1 研究検診の概要

(注：これは図 3-3-1 と同じ図である)

研究検診参加者と研究参加に同意が得られた一般の PET 検診受診者を対象に健常者脳グルコース代謝データベースを構築する。研究検診参加者は平均年齢 47 歳、1197 名の集団であり一般受診者は平均年齢 62 歳程度で参加人数は随時更新している。年齢階層別、性別に構築され 6000 例を超える健常症例をさらに拡大する。

この健常者データベースとアルツハイマー病などの疾患データベースを用いて診断支援法を開発、実用化する。疾患データベースの脳領域別の感度分布からの係数を活用しトータル Z スコアにより作成する。

### 4-4 結果

#### 4-4-1 脳グルコース代謝のデータベース作成

FDG-PET による脳グルコース代謝の画像データベースを年齢階層別に作成した。当初は研究検診参加者の平均年齢 47 歳 1197 名の脳グルコース代謝経時変化を調べる研究から開始した。研究検診開始時の約 550 名の脳グルコース代謝画像と MRI による脳萎縮を年

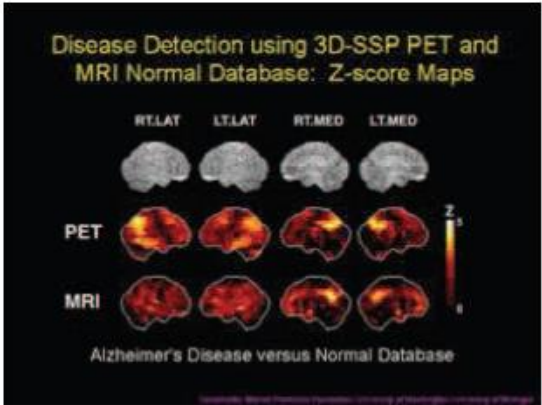
年齢階層別に比較することで健常者における年齢階層別の萎縮と脳グルコース代謝の関連を調べる為の基礎が確立された。

この取り組みの初期 550 名分の結果は 2004 年米国フィラデルフィアで開催された第 51 回米国核医学会にて口頭発表し、(3) その年の SNM Image of the Year 2004 を受賞した。

米国核医学会からの受賞に関して図 4-4-1-1 に Brain Imaging Council Newsletter の記事を、図 4-4-1-2 に SNMMI からのプレスリリースを、それぞれ示す。(4, 5)

**BRAIN IMAGING COUNCIL NEWSLETTER**  
September 2004

**Functional Brain Imaging**  
The Brain Imaging Council (BIC) was proud to recognize Michael Devous, Sr., PhD past president of BIC and the Society of Nuclear Medicine (SNM), as he presented the Kuhl-Lassen lecture at SNM's 2004 Annual Meeting this year in Philadelphia on the topic of functional imaging in dementia. Functional imaging in dementia continued to be a hot topic, as the Image of the Year selected by Henry Wagner, MD represented patients with dementia.



*2004 Image of the Year (courtesy of Dr. Hiroyuki Okada)*

The first course ever in Evidence-Based Practice in Functional Brain Imaging was given at SNM's 2004 Annual Meeting. The categorical seminar, sponsored by BIC, was well attended. A session on Imaging in Parkinson's disease was also well attended.

A collaborative effort with the European Association of Nuclear Medicine (EANM) resulted in a CME session in Helsinki, Finland, on Movement Disorders; John P. Seibyl, MD, current president of BIC, was a featured speaker. This also was a very well attended session.

Are you ready to read clinical PET for Alzheimer's disease or Frontotemporal Dementia? CMS has proposed for approval F-18 FDG PET for this indication in the U.S.A. beginning September 15, 2004. We in the SNM BIC are watching with great interest to see that the test is well utilized and well interpreted.

図 4-4-1-1 Brain Imaging Council Newsletter の記事

(図の下に、筆者氏名が明記されている。)

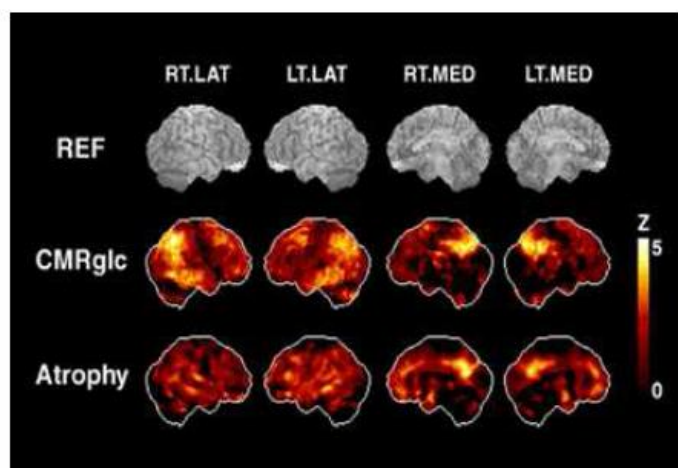
## News

### SNMMI Press Releases

[Back to SNMMI Press Releases](#)

July 5, 2004

## A Thousand Words: SNM Image of the Year Demonstrates Future of Medicine



The SNM Image of the Year for 2004 is actually a series of composite images that illustrates Dr. Wagner's vision of the future of health care.

The Society of Nuclear Medicine's 2004 Image of the Year reflects the theme of this year's meeting—creating lifetime images of health and disease. The Image of the Year is actually a series of images from a study done by Hamamatsu Medical Imaging Center, Hamamatsu, Japan; the University of Washington, Seattle, WA; and the University of Michigan, Ann Arbor, MI.

この脳データベース構築は当初 PET 研究検診参加者の脳グルコース代謝画像を切り出しておこなわれた。全ての参加者はデータベース構築に自身のデータが用いられるなどの研究内容に同意しており、投与量 3MBq/kg で静脈から注射された FDG 診断薬の 50 分間集積後のグルコース代謝画像から作成された。投与後の 50 分間の状態がデータベースの質を左右する大事な条件であり、安静室内の照明は通常より暗く設定し、基本的に安静閉眼の状態を保つように要請すると共に、その状態を観察した。得られた PET 脳グルコース代謝画像をミシガン大学の袁島教授が開発した 3D-SSP 法(Three-Dimensional Stereotactic Surface Projections)により解剖学的標準化し、脳表投影画像を作成した。このように作成された画像を性別、年齢別に集めてデータベース化した。初期の 550 名分のデータにより加齢と共に代謝が低下するパターンを可視化し健常者の加齢による代謝低下パターンとアルツハイマー病の進行度による代謝低下パターンを比較した。その結果、健常者の前頭葉内側部及び頭頂葉、前頭葉皮質が加齢と共に代謝低下していることが確認された。前頭葉内側部では 0.4%/year、頭頂葉、前頭葉皮質では 0.1~0.2%/year の代謝低下であることが分かった。これらの結果を米国核医学会にて口頭発表した。この内容が評価され、データベースを活用し PET 画像診断により認知症の予後評価が可能になるかもしれないと、将来の医療のあり方を示す 1 枚の結果であるとして SNMMI Image of the Year 2004 を受賞した。この受賞をきっかけに一般の受診者からも同意を得てデータベース構築を継続的に進めており、現在では 6000 例を超える健常人の性別、年齢階層別脳グルコース代謝データベースが構築できた。

#### 4-4-2 認知症診断支援法(CAD)の開発と実用化

年齢階層別に作成した脳グルコース代謝の画像データベースから派生して、このデータベースを活用した脳疾患診断支援法を開発した。3D-SSP 法による解剖学的標準化と脳表投影表示は直感的に代謝低下部位を示すのに役立つ。これに従来にない診断情報を加えることで、診断精度を向上させ医師の負荷を減らすための診断支援法とした。

具体的には、アルツハイマー病など疾患別に 3D-SSP による脳表投影画像を作成し脳機能地図の一つであるブロードマンの領域地図を用いて疾患別に代謝低下が起りやすい部位毎に感度分布  $S_n$  を求める。一方、健常者データベースからは性別、年齢をマッチさせた時の正常群との差を Z スコア値  $Z_n$  として求める。34 領域に分けた各ブロードマン領域の  $Z_n$  と  $S_n$  を掛け合わせた後に 34 領域分を加算することでトータル Z スコア値 TZ が得られる。このスコアを診断材料の一つとして活用することで診断精度向上につながることを確認された。これによりベテラン医師と経験のまだ少ない医師の間での意見の相違などの解消に役立つことが期待される。

この脳領域別の重み付け値を用いた高精度の脳疾患診断支援に関して特許を出願し、PLoS One に投稿した。(6-9) 現在ではこの手法も取り入れた脳オプションコースが設定され、がん検診に追加する形で一般の受診者に対しても脳血管検診、認知症検診が実施されている。このコースは受診者の人気も高く検診の枠は脳オプション枠から先に埋まっていく状況である。図 4-4-2-1 に脳疾患診断支援法(CAD)のアルゴリズムを示し、図 4-4-2-2 には脳オプションコースの内容を示す。



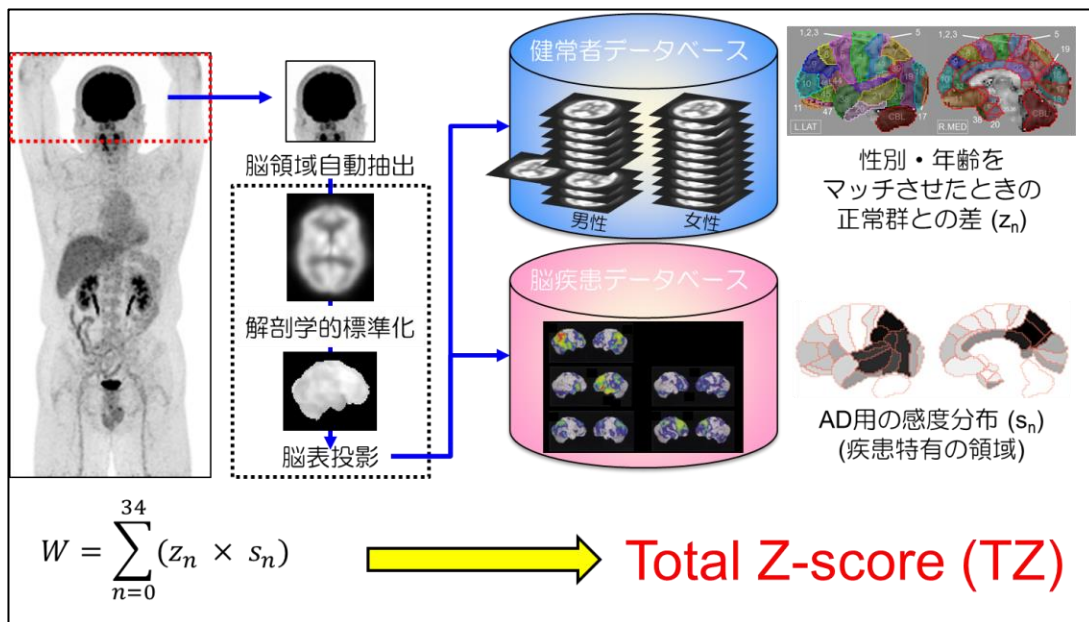


図 4-4-2-1 脳疾患診断支援法(CAD)のアルゴリズム

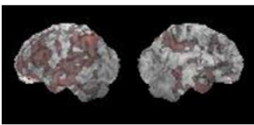
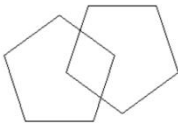
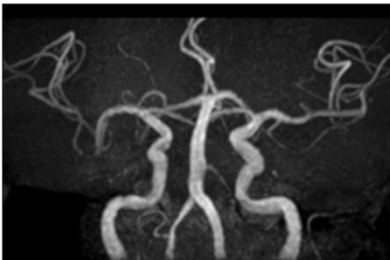
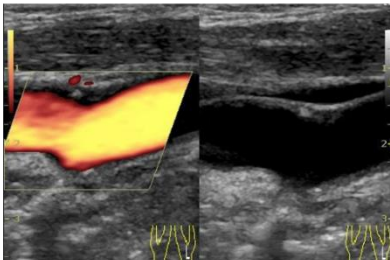
<p><b>■ PET画像解析</b> データベースマッチング 脳疾患診断支援</p> 	<p><b>■ MMSE: 神経心理テスト</b> 認知機能の簡易チェック</p> 
<p><b>■ MRA</b> 動脈瘤・梗塞や狭窄部位の確認</p> 	<p><b>■ 頸部エコー</b> 頸動脈の狭窄や石灰化を確認</p> 

図 4-4-2-2 脳オプションコースの内容

脳オプションコースには4つの検査項目が含まれ、PET画像では認知症のパターンを、MRIと頸部エコーでは脳血管と頸動脈の内皮状態を観察し、MMSE神経心理テストでは認知機能を調べる。



これらの報告のように、浜松 PET 診断センターではがん早期発見の取組みだけでなく認知症に関する病態研究やその他の脳血管障害などの脳疾患診断に関しても積極的に取組み、合成可能な PET 院内製剤の数も他の施設と比較して非常に豊富である。このことから多彩な検査が可能となり、特に脳研究分野の病態解明などに役立っている。

今後、これらの大規模なデータベースを活用しながら精度と効率の良い診断を継続し業務の拡大を推進していく。

#### **4-5 考察**

認知症早期発見を目的に今回グルコース代謝に着目した。これは脳組織が栄養源としてグルコースのみを用いることから、グルコース代謝が脳組織の活動とカップリングし、グルコース代謝を観察することで脳組織活動が観察できるからである。今回この性質を利用して大規模データベースを構築し、トータルZスコアによる診断支援法の開発・実用化に成功した。この手法を他の物質、例えばアルツハイマー型認知症の原因物質といわれているアミロイドβ蛋白やタウ蛋白に適用して新たにデータベースを構築する試みも既に開始している。このような取組みにより更に一歩進んだ高精度な認知症診断が PET により実現することが期待される。また、これを浜松の地から発信していくことで、がんと認知症の無い健康長寿の遠州地域の取組みが更に全国に拡大できるものとする。

#### **4-6 まとめ**

PET がん検診に対する前向きコホート研究による健常人における性別・年齢階層別脳グルコース代謝データベースを構築した。

この大規模年齢階層別性別健常脳データベース資産を活用し、別に構築された疾患脳データベースと合わせて脳領域毎の感度分布を用いたトータルZスコアの手法による脳疾患診断支援法の開発をおこない検診コースへの実用化を達成した。

このデータベースは健常人であるが故、大学病院や研究所では得ることが難しい有益な情報である。データベース解析法の発表により将来の医療を示す成果であるとの評価を受け SNMMI Image of the Year 2004 を受賞した。またそこから派生した認知症診断支援法の開発と実用化は学会で大きな反響を呼んでいる。

## 第5章 高周波領域非可聴音聴取による高齢者の脳賦活

本章では非可聴音による高齢者の脳賦活検証について述べる。高周波領域非可聴音を含んだ音は耳で聴き取ることができないが脳は反応しているというハイパーソニック・エフェクトの検証がこれまで若者を対象におこなわれてきた。本章ではこの現象が高齢者の活性化を実現するかに対する基礎的検討として高齢者を含む対象者によるハイパーソニック・エフェクト発現をPETやEEGの結果から考察する。

### 5-1 背景

ヒトの耳で感じることができる音域（可聴域）はこれまでの研究から一般に周波数帯域20Hzから20kHzまでとされており、加齢と共に可聴域が狭くなることが知られている。(1, 2) 音楽を提供するCD（Compact Disk）は、サンプリング周波数が44.1kHzであることから再生可能な周波数はその半分に相当する22kHzである。これはヒトの可聴域とほぼ合っている。しかしCDが普及した当初から今に至るまで、アナログ音源のファンは多い。アナログ音源の魅力の一つと言われているのが、可聴域を超える高い周波数域の音である。アナログ時代のレコードはサンプリング周波数のようなデジタル音源制作上の制限がなく、CDより広い周波数帯域の音を記録している。また最近ではDVD-Audio（Digital Video Disc-Audio）、SACD（Super Audio CD）、PC-Audio（Personal Computer-Audio）など従来のCDとは異なる方式の音源、装置が市販され高周波領域非可聴音の再生が可能となっている。

ヒトの可聴域を超える高い周波数音が生体に影響を与えるハイパーソニック・エフェクトに関する研究(3, 4)が様々進められてきた。特に2000年初め頃から精力的に報告されてきた大橋らの研究では、ヒトの可聴域を超える高周波音はインドネシアの民族音楽であるガムラン(5-7)や山奥深い森林など自然環境に存在する音などに多く含まれるとされ、これまでに若年者を対象としたハイパーソニック・エフェクトに関する検証がおこなわれた。これまでの先行研究により、脳幹部の血流増加、及び後頭葉における $\alpha$ 波の増強と、 $\alpha$ 波の増強が時間遅れで発生すること、また、高周波領域非可聴音は耳からの刺激入力ではなく身体全体で刺激を感じている可能性が若年者ボランティアによる検証として報告されている。(8-10)しかし、大橋らの報告は音源に関する観点から批判を加えることができる。大橋らは高周波域の音を採取するために熱帯ジャングルまで出かけた。また民族楽器ガムランに着目した。確かにこれらは高周波域の成分を多く含んでいるのであろうが、日常の研究生活ではなかなか出会えない体験であり、追実験を進めるのが容易ではない。また、ジャングルの自然の音を使っているために音源は限られてしまい、実験に最適な音源などを人工的に作り出すことができていない。また大橋らの実験被験者は若年者に限られており、中高齢者が検討されていない。

### 5-2 目的

本研究の目的は、ガムラン音楽以外の高周波領域非可聴音を含む音楽刺激により若中年者、及び高齢者に対してハイパーソニック・エフェクトが発現するかを調べることである。

これらの研究実施内容は、浜松ホトニクス研究倫理委員会並びに浜松市医療公社浜松医療センターにおける倫理委員会の承認の下、実施された。

### 5-3 対象と方法

本研究では今まで若年者のみで検証されてきたハイパーソニック・エフェクトが中高齢者に対して発現するかを調べるために、時間解像度に優れる脳波と空間解像度に優れるPETを用いて脳計測を行った。

最初にガムラン音楽以外の高周波領域非可聴音を含む音楽刺激システムを構築した。その高周波非可聴音を用いて、まず若中年者を対象に脳波計測の10-20法による $\alpha$ 波出現率とPETでの脳内賦活領域を調べて非可聴音の効果について過去の報告と比較検証した。次に健常高齢者を対象にPETで脳内賦活領域を検証することで、高齢者においてもハイパーソニック・エフェクトの発現を確認することとした。

#### 5-3-1 ガムラン音楽以外による高周波領域非可聴音実験システム

高周波領域非可聴音を含んだ音の音源提示をするにはその周波数に対応したアンプ、スピーカーなどが、またその性能を検証するにはその周波数帯域までの録音と解析が可能な装置が必要である。さらに、実験で用いるガムラン音楽以外の音源が必要である。

##### 5-3-1-1 録音・分析システム

本研究で用いた録音装置・周波数分析ソフトウェアの構成をTable 5-3-1-1-1に、そのブロック図をFig.5-3-1-1-1に示す。4Hz~100kHzの周波数に対応したマイクと、サンプリング周波数192kHzのA/Dコンバータ、解析ソフトを用いることにより96kHzまでの高周波領域非可聴音を録音し解析が可能である。

Table5-3-1-1-1 Configuration of recording devices and analysis software

品目	メーカー	型番	備考
★マイク・プリアンプ	Bruel & Kjaer	4939-B-002	4Hz~100kHz
★マイク用電源	Bruel & Kjaer	2804	
★A/Dコンバーター	MOTU	traveler	24bit 96kHz,192kHz
★PC	IBM	Think Pad R50e	CPU 1.60GHz 1GB
★録音ソフト	Apple	emagic Logic 5	platinum ver.5.0.1
	Wave Spectra	ver.1.3.1	
★解析ソフト	Adobe	Audition CS6	24bit 192kHz
	Math Works	MATLAB	

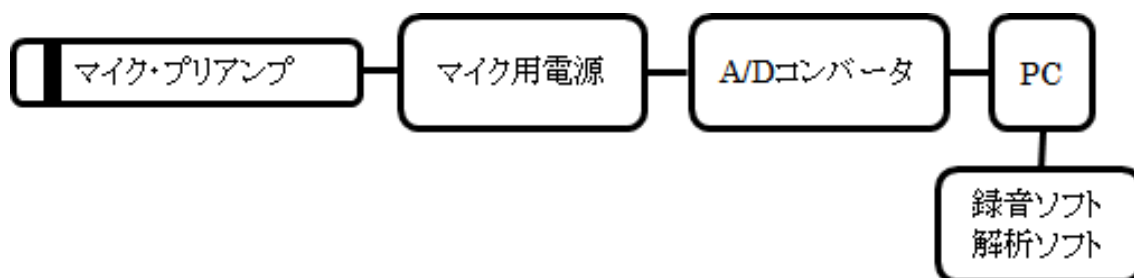


Fig.5-3-1-1-1 Overview of recording devices and analysis software

Each block corresponds to the list in the table 5-3-1-1-1.

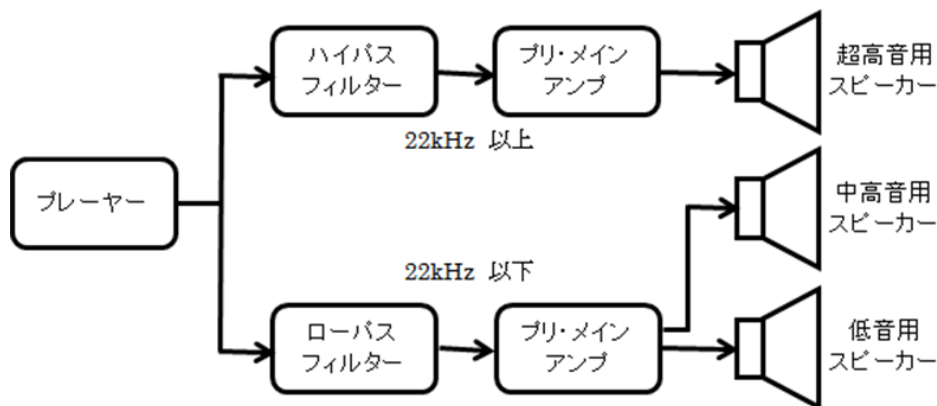
### 5-3-1-2 呈示装置

次に音源提示装置の特長を説明する。装置の構成を Table5-3-1-2-1 に、そのブロック図を Fig.5-3-1-2-1 に示す。特に高周波領域非可聴音を提示させる装置は、先行研究で論議されている非線形歪(11)が生じない工夫が必要である。本研究ではマルチチャンネルアンプ方式のバイチャンネル再生系(12)を採用しシステムを構築した。また、可聴領域と高周波非可聴領域を弁別する為に用いられるフィルターのカットオフ周波数は、一般 CD 音源との比較を考慮してサンプリング周波数 44.1kHz の市販 CD の規格と合わせることで、22kHz とした。全帯域周波数を含むフルレンジ再生による音源提示と、ローパスフィルターにより 22kHz を超える高周波領域非可聴音を排除したローパス再生、並びに 22kHz を超える高周波領域非可聴音のみのハイパス再生の 3 種類の音源提示が可能な装置である。

Fig.5-3-1-2-1 に示すブロック図中のハイパスフィルター直後のプリメインアンプと、ローパスフィルター直後のプリメインアンプとの作動状態の組み合わせにより 3 種類の音源提示が可能となる。全ての実験中でプリメインアンプの作動状況は被験者に対しても実験者に対しても分からないように第三者が扱う状況で実験を行った。実際にスピーカーから提示される音を聞いただけでは、フルレンジ再生かローパス再生かの区別は付かなかった。尚、本研究中ではハイパス再生のプロトコルは使用していない。

Table5-3-1-2-1 Configuration of Acoustic stimulation system

品目	メーカー	型番	備考
★プレーヤー	Pioneer	DV-S747A	4Hz～192kHz
	DENON	DVD-2910N	2Hz～100kHz
★周波数フィルター	NF回路ブロック	DV-04(CF-8BL)	カットオフ周波数 22kHz 8次バターワースアクティブフィルタ
★プリメインアンプ	DENON	PMA-2000IV-N	5Hz～100kHz(0～-3dB)
★低音用スピーカー	DENON	DSW-77XG-M	19Hz～200Hz
★中高音用スピーカー	DENON	SC-T77XG-M	27Hz～200kHz(22kHz以上カット)
★超高音用スピーカー	JBL	UT-40S	22kHz～70kHz



**Fig.5-3-1-2-1 Overview of Acoustic stimulation system**

Each block corresponds to the list in the table 5-3-1-2-1.

### 5-3-1-3 音源

実験に使用した音源は、入手が容易、かつ、種類が選択可能な市販の DVD-Audio とした。以下の市販 DVD-Audio に収録されている、宮川彬良作曲のウインドオーケストラ曲「シンフォニックパラダイス」を用いた。

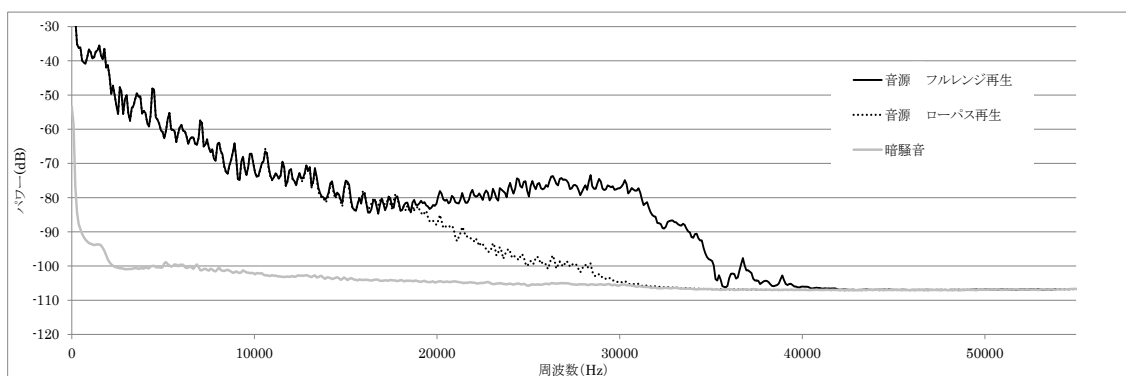
タイトル：これが DVD オーディオだ! 2001

メーカー：日本コロムビア（株）

ASIN : B00005HJQ9

EAN : 498800135679

先行研究で使用されているガムラン音楽は一般に普及しているとは言い難く、追実験には向かないとの考えから本研究では市販 DVD-Audio による歌詞などを含まない軽快な器楽曲を選んだ。音源の周波数特性と、提示音圧を Fig.5-3-1-3-1 に示す。



**Fig.5-3-1-3-1 Frequency characteristics of the sound source**

Low-pass cut-off frequency	: 22kHz
Attenuation characteristics	: Butterworth
Attenuation slope	: 48dB / oct
LAeq (2 minutes average)	= 79.6dB (A)

Solid and dotted lines show a full range reproduced sound and a low-pass reproduced sound, respectively. The gray one is a background noise.

Fig.5-3-1-3-1 の横軸は周波数、縦軸は相対パワーで黒実線がフルレンジ再生時の特性、黒点線がローパス再生時の特性、グレー線は測定時の暗騒音レベルを示す。ローパス再生時にはカットオフ周波数 22kHz、減衰勾配 1 オクターブあたり 48dB のバターワース特性のフィルターを用いた。このグラフは実際の実験で音源提示に用いた 2 分間全域の周波数特性である。また LAeq(Equivalent continuous A-weighted sound pressure Level)は、等価騒音レベルのことである。騒音のように不規則に時間的に大きく変動する音大きさを定量化するために、測定時間を決めて、その時間内の音のエネルギーを時間平均した値で定量化する。その時間平均した値が LAeq である。騒音レベルという名称を持つが、音エネルギーの定量化の目的で、LAeq を使った。また、ヒトの耳の感度は、音の周波数によって異なる。計測した物理的な音エネルギーを、ヒトが聞いている音の状態に近づけるために、周波数補正を行う必要がある。この周波数補正に使われる感度曲線のうち、A 特性と呼ばれる感度曲線が広く使われている。本研究では、被験者の耳から 1m の距離にスピーカーを設置した時に耳の位置で聞こえる音の大きさとして、LAeq が 80dB(A)となるように設定した。80dB(A)とは、A 特性で補正した音圧が、80dB であることを示す。通常の会話レベルが 50dB(A)程度の音圧であることから、音刺激のレベルが十分に保たれるように設定した。Fig.5-3-1-3-1 は LAeq (2 minutes average) = 79.6dB (A)と記載されているが、これは人間の聴覚特性補正を加えた A 特性音圧レベルを音源提示の 2 分間に渡り平均した騒音レベルが 79.6dB であったことを示す。

### **5-3-2 若中年者を対象としたハイパーソニック・エフェクト発現に関する検討**

平均年齢 30 歳代中頃の若中年者を対象としてガムラン音楽以外の音源によりハイパーソニック・エフェクトが発現するかを、脳波  $\alpha$  波成分比率の測定と PET による脳賦活検査により検討した。

#### **5-3-2-1 脳波 $\alpha$ 波成分比率の測定**

大橋らの先行研究では、ガムラン音楽を音源とする非可聴音刺激により、若年者の後頭部で、脳波  $\alpha$  波成分が増大したことが報告された。今回構築した音源提示システムを用いて、高周波領域非可聴音の有無による脳波の比較計測を実施した。先行研究との違いは被験者年齢層と音源提示システム及び音源である。

脳計測で最も歴史の深い計測システムは脳波である。最先端にイメージングデータが得られたとしても脳波は極めて重要であり、脳波データを示すことによって PET を使っていない研究者との議論が可能になる。実験対象、実験方法を以下に示す。

対象者は平均年齢 35.1 歳  $^{SD\pm 6.7}$  歳 (27 歳～45 歳)、男性 3 名、女性 4 名、合計 7 名の若中年者健常ボランティアとした。従来の脳波測定で報告されている 10-20 法の電極配置に従い脳波計測をおこなった。測定は基準電極を A1,A2 とし、サンプリング周波数 500Hz で実施した。

使用した脳波測定装置と解析ソフトウェアの構成を Table5-3-2-1-1 に示す。



Table5-3-2-1-1 Configuration of EEG equipment and analysis software

品目	メーカー	型番	備考
★脳波計	日本光電	EEG 1714	サンプリング周波数:500Hz
★電極帽	FMS	EASY-CAP	10-20法 21ch 基準電極:A1,A2 インピーダンス:10k $\Omega$ 以下
★解析ソフト	Math Works	MATLAB	閉眼計測
	I. Neural Comp., UC San Diego	EEGLAB	

Fig.5-3-2-1-1 に脳波測定模式図を示す。

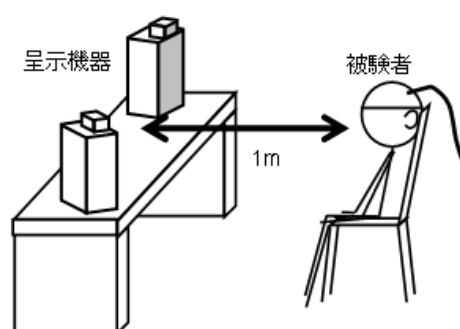


Fig.5-3-2-1-1 Experimental setting of EEG measurement

The impedance in the EEG electrodes was set below the 10k $\Omega$ , and the distance between the speakers and the examinee was 1 meter.

Fig.5-3-1-2-1 に示した音源提示装置スピーカーを脳波計ブース内に設置し、スピーカーから 1m の位置に被験者を座らせ安静状態を維持した。電極帽を被った状態での各電極のインピーダンスは 10k $\Omega$  以下とし、各被験者に対し全周波数帯域を再生させるフルレンジ再生音試聴時の脳波測定を 4 回、22kHz 以上の非可聴領域高周波音を削除したローパス再生音試聴時の脳波測定を 4 回、合計 8 回の脳波測定を実施した。それぞれの測定は 2 分間で次の測定までの間隔は 1 分とした。音源再生時の 2 分間は閉眼安静を維持し、インターバルの 1 分間は自由意志の開眼状態とした。各音源に対する高周波領域非可聴音の有無に関しては被験者にも実験者にも分からないように第三者が設定するダブルブラインドにより実施された。また、高周波領域非可聴音の有無の順番は複数回による慣れの影響を防止する意味でランダムに提示した。実際にスピーカーから提示される音を聞いただけでは、高周波領域非可聴音の有無の区別、つまりフルレンジ再生かローパス再生かの区別は付かなかった。

解析は 8~30Hz の脳波中に占める  $\alpha$  波(8~13Hz)の比率に注目し、被験者毎の 4 回の平均値を各条件で比較し 2 群間で t-検定を実施した。

### 5-3-2-2 PETによる脳賦活検査

脳波測定と同様の条件で、若中年者にハイパーソニック・エフェクトが発現するかをPET 脳賦活検査により調べた。

対象者は、平均年齢 36.8 歳<sup>SD±7.7 歳</sup>(27 歳～48 歳)、男性 3 名、女性 5 名、合計 8 名の健康ボランティアとした。ランダムな順番で、音源をフルレンジ再生及びローパス再生し、その時の脳血流画像を頭部 PET で取得した。Fig.5-3-1-2-1 に示した音響提示装置を PET 検査室に設置し、PET 装置の椅子に座った被験者の耳から 1m の位置にスピーカーをセットした。PET による脳賦活検査の様子を Fig.5-3-2-2-1 に示す。PET 測定は浜松ホトニクス製頭部専用 PET 装置 SHR-12000(13)を用いて脳血流による標準的な賦活検査に倣い<sup>15</sup>O-H<sub>2</sub>O ボーラス静注法(14)によりおこなった。使用した放射性薬剤は半減期約 2 分のポジトロン放出核種<sup>15</sup>O で標識した水で、PET 脳血流検査でよく用いられる。



**Fig.5-3-2-2-1 Experimental setting of PET measurement using PET**

The SHR-12000 Brain PET scanner was used in measurement of cerebral blood flow. Acoustic speakers were placed bilaterally one meter away from the subject.

Fig.5-3-2-2-2 に PET 測定プロトコルを示す。PET 計測開始 30 秒前から音刺激聴聞を開始し、185MBq (メガベクレル) の<sup>15</sup>O-H<sub>2</sub>O を肘静脈から注射により投与し 120 秒間を 1 スキャンとして PET 測定を実施した。PET データは 10 秒間を 1 フレームの計測とし、1 スキャンで 12 フレームのデータを取得する。各被験者に対し全周波数帯域を再生させるフルレンジ再生音試聴時の PET 撮像を 6 回、22kHz 以上の非可聴領域高周波音を削除したローパス再生音試聴時の PET 撮像を 6 回、合計 12 回の PET 脳血流撮像を実施した。それぞれの測定の間隔は前の測定の放射能の影響を考慮して減衰が十分であると考えられる約 5 半減期に相当する 10 分とした。各音源に対する高周波領域非可聴音の有無に関しては被験者にも実験者にも分からないように第三者が設定するダブルブラインドにより実施された。また、有無の順番は複数回による慣れの影響を防止する意味でランダムに提示した。



Fig.5-3-2-2-2 Protocol of the brain activation PET study

After a 10-minute transmission scan, a total of 12 emission scans each of which lasted for two minutes were performed with 10 minutes interval.

Fig.5-3-2-2-2 の Blank 計測とは、PET 装置の検出器などの感度補正のために PET 脳賦活検査当日の朝 120 分間 (7200 秒) おこなった計測である。次に被験者頭部の吸収補正のために被験者が PET 装置にセットされた後に 10 分間 (600 秒) の Transmission 計測をおこなった。Blank 計測と Transmission 計測を事前に行うことにより脳深部までのデータが定量性良く取得可能となる。これらの補正のための計測には外部線源としてゲルマニウム・ガリウム製の棒状線源が使われ、この線源を検出器リング内で回転させながら PET データを取得することにより補正データを算出する。放射性薬剤  $^{15}\text{O}\text{-H}_2\text{O}$  を静脈注射して脳血流画像を得るためのエミッション計測は 1 回 2 分間の測定とし、全部で 12 回繰り返す。この一連の脳賦活検査を被験者に実施した。この実験での PET 計測時間を、Table5-3-2-2-1 に示す。

Table5-3-2-2-1 PET measurement time of Brain activation study by the sound stimulus

計測モード	時間	備考
Blank 計測	120分	$^{68}\text{Ge}\text{-Ga}$ 線源使用
Transmission 計測	10分	$^{68}\text{Ge}\text{-Ga}$ 線源使用
Emission 計測-1	2分(10秒×12フレーム)	$^{15}\text{O}\text{-H}_2\text{O}$ 静注:185MBq
Emission 計測-2	2分(10秒×12フレーム)	二重盲検により高周波非
⋮	各回10分インターバル	可聴音有り無しとの音源
Emission 計測-6	2分(10秒×12フレーム)	をカウンターバランスを
⋮	各回10分インターバル	考慮し、それぞれ6回提示
Emission 計測-12	2分(10秒×12フレーム)	しながら脳賦活計測実施

Emission 計測後、60 秒間のデータが脳血流上昇を反映する。そのため、この 60 秒間のデータに対してフィルタード・バック・プロジェクション法 (FBP 法) による画像再構成を用いて、脳血流画像を作成した。1 名に対して各条件で 6 枚の画像が得られ、8 名分の各条件 48 枚の画像を用いて解析をおこなった。解析は脳統計画像解析手法の一つである SPM 法(15) ( **Statistical Parametric Mapping** 法)を用いた。SPM はロンドンのハーマースミス病院の K.Friston や R.Frackowiak らによって開発されたもので、市販の Matlab 上で

起動するソフトウェアであり、PET や機能的磁気共鳴イメージング (fMRI) などの脳の機能画像イメージングには不可欠なツールとなっている。SPM を使うことで、 $^{15}\text{O}\text{-H}_2\text{O}$  静注法による PET を用いた脳血流測定法に基づき、脳賦活検査のデータから有意な血流増加部位を統計学的に正しく導き出し、当該部位を表示することができる。SPM は最初のリリース以降数年一度バージョンアップを重ねているものだが、今回解析に使用したソフトウェアは 2003 年にリリースされた SPM2 であった。Unix プラットフォーム環境 Solaris の Matlab にて SPM2 を起動し、位置合わせ・解剖学的標準化・平滑化・統計処理の一連の解析プロトコル処理後、フルレンジ再生時の脳血流画像とローパス再生時の脳血流画像を用いて 2 群間の t-検定により高周波領域非可聴音を試聴した時の脳賦活領域を描出した。

### **5-3-3 高齢者を対象としたハイパーソニック・エフェクト発現に関する検討**

平均年齢 70 歳代後半の健常高齢者を対象としてガムラン音楽以外の音源によりハイパーソニック・エフェクトが発現するかを、PET による脳賦活検査によりおこなった。

#### **5-3-3-1 PET による脳賦活検査**

有料老人ホームに入居している平均年齢 77.6 歳  $\text{SD}\pm 4.1$  歳 (72 歳～88 歳)、男性 5 名、女性 10 名、合計 15 名の健常高齢者を対象とした。対象者全員に MMSE (Mini-Mental State Examination: 認知機能検査) を実施し、正常値であることを事前に確認した。MMSE とは 1975 年に米国のフォルスタインらが開発した認知機能を調べる質問セットで、見当識、記憶力、計算力、言語的能力、図形的能力などの 11 の設問からなる試験法である。30 点満点の試験法で一般的に 27 点以上が正常とされる。対象者の MMSE は 28.8 点  $\text{SD}\pm 1.1$  (27 点～30 点) であった。

これらの健常高齢者を対象に、若中年者に実施した Fig.5-3-2-2-2 記載の内容と同じプロトコルで、PET による脳賦活検査を実施した。

## **5-4 結果**

### **5-4-1 若中年者を対象としたハイパーソニック・エフェクト発現に関する結果**

平均年齢 35.1 歳  $\text{SD}\pm 6.7$  歳 (27 歳～45 歳)、男性 3 名、女性 4 名、合計 7 名の若中年者健常ボランティアを対象としたガムラン音楽以外の音源によるハイパーソニック・エフェクトの有無に関する、脳波  $\alpha$  波成分比率測定の結果と PET による脳賦活検査結果を以下に示す。

#### **5-4-1-1 脳波 $\alpha$ 波成分比率測定の結果**

市販メディア DVD-Audio によるウインドオーケストラ曲シンフォニックパラダイス音源を、非可聴音あり、非可聴音なしの 2 条件で試聴した場合の脳波計測を行い、脳波の  $\alpha$  波成分比率を測定した。Fig.5-4-1-1-1 に、非可聴音あり、なしの、標準化された  $\alpha$  波成分の比率を示す。7 名のデータを非可聴音のあり、なしで t-検定した。その結果  $p=0.0148$  で有意な差が認められた。

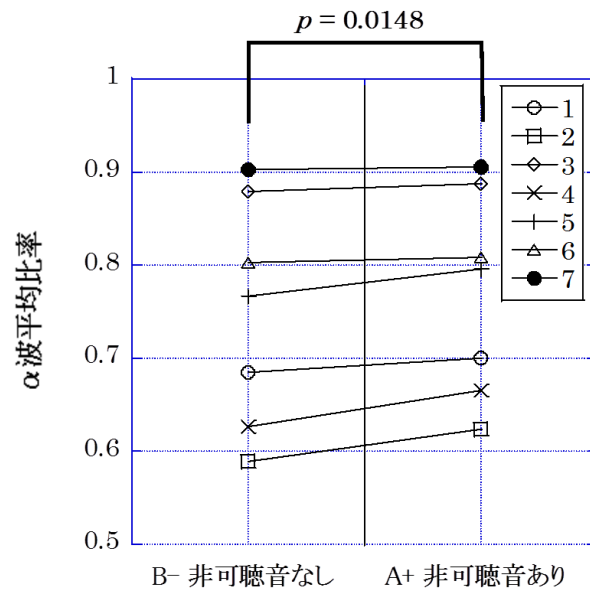


Fig.5-4-1-1-1 Average ratio of the occipital EEG alpha wave component during the sound stimulus

The amount of the occipital EEG alpha wave component relative to the resting level was significantly higher in the group with non-audible sound. ( $p = 0.0148$ )

Fig.5-4-1-1-2 に代表的な例として非可聴音ありとなしの状態での alpha 波成分のトポグラフィ画像を示す。カラーバーは alpha 波パワーを示し、スケールは  $0 \sim 100 \mu V^2$  で表示した。高周波領域非可聴音により後頭部の alpha 波成分が増大している。

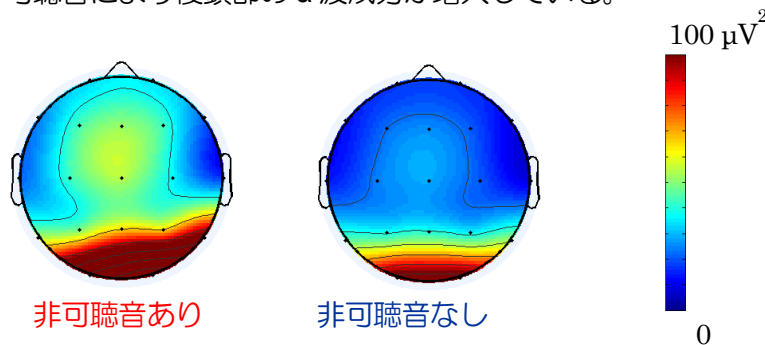


Fig.5-4-1-1-2 Topography of the occipital EEG alpha wave during the sound stimulus

Increase of alpha wave component in the occipital lobe by the high-frequency are a non-audible sound is shown in the topographic image.

非可聴音によって後頭部で alpha 波が増大するデータは、従来の研究知見と一致する。この脳波計測実験によって、ガムラン音楽以外の音源を使って非可聴音を提示するシステムがきちんと機能していることと、ガムラン音楽以外の音源による非可聴音刺激により、若中年者に対してもハイパーソニック・エフェクトが発現していることが確かめられた。

### 5-4-1-2 PETによる脳賦活検査結果

市販メディア DVD-Audio によるウインドオーケストラ曲シンフォニックパラダイス音源を、非可聴音あり、非可聴音なしの2条件で、脳波計測と同様に試聴させて、PETによる脳賦活検査を行った。Fig.5-4-1-2-1 に非可聴音による脳賦活部位をSPMで解析した結果の画像を示す。これは個人脳の表示ではなく、活動部位を一般的に知ることができるように標準脳にレジストレーションした脳賦活部位（脳血流上昇部位）が描出されている。カラーバーはt値を示し、スケールは0~5で表示した。SPM解析のパラメータは uncorrected  $p < 0.001$ 、 extent threshold  $> 20$  voxels とした。

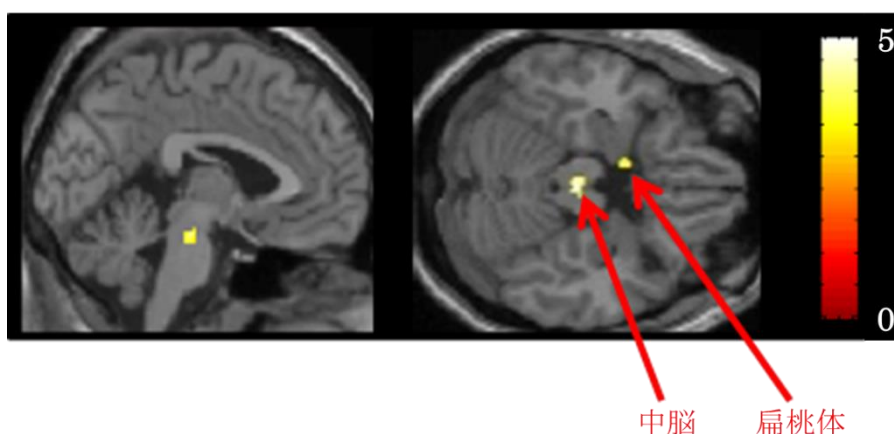


Fig.5-4-1-2-1 Brain activation by the hypersonic inaudible sound in younger subjects (Windorchestra symphony “SymphonicParadise”)

The midbrain and amygdala are activated during stimulation in younger person.

(Full range) — (Low-pass) ( uncorrected  $p < 0.001$ , extent threshold  $> 20$  voxels )

市販メディア DVD-Audio によるウインドオーケストラ曲シンフォニックパラダイス音源を試聴した場合に、脳幹中脳部に加えて扁桃体が賦活されていた。非可聴音によって中脳、扁桃体の血流増加が確認された。このデータは、従来の研究知見と一致する。このPETによる脳賦活実験によってガムラン音楽以外の音源による非可聴音刺激により、若中年者に対してもハイパーソニック・エフェクトが発現していることが確かめられた。

### 5-4-2 高齢者を対象としたハイパーソニック・エフェクト発現に関する結果

有料老人ホームに入居している平均年齢 77.6 歳  $SD \pm 4.1$  歳(72 歳~88 歳)、男性 5 名、女性 10 名、合計 15 名の健常高齢者を対象としたガムラン音楽以外の音源によるハイパーソニック・エフェクトのあり、なしに関する PET による脳賦活検査結果を以下に示す。

#### 5-4-2-1 PETによる脳賦活検査

市販メディア DVD-Audio によるウインドオーケストラ曲シンフォニックパラダイス音源を、非可聴音あり、非可聴音なしの2条件で、若中年者対象実験と同様にして、PETによる脳賦活検査をおこなった。Fig.5-4-2-1-1 に非可聴音による脳賦活部位をSPMで解析した結果の画像を示す。これは若中年者同様に、個人脳の表示ではなく、活動部位を一般的に知ることができるように標準脳にレジストレーションした画像である。市販メディア



DVD-Audio によるウィンドオーケストラ曲シンフォニックパラダイス音源により若中年者とほぼ同様に健常高齢者脳幹中脳が賦活されていた。

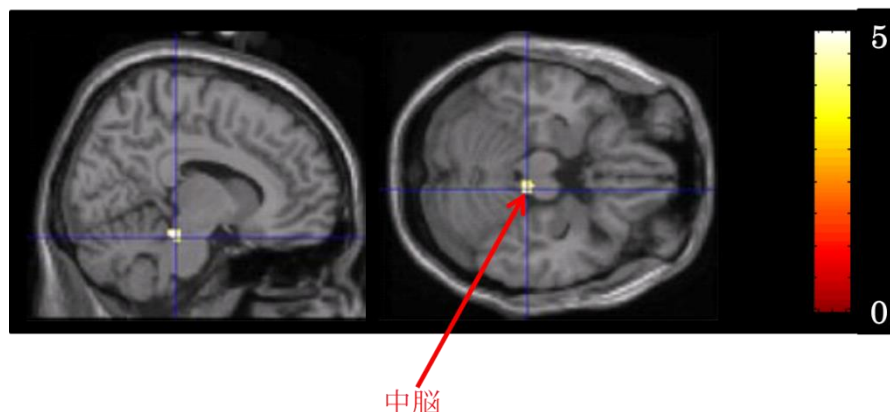


Fig.5-4-2-1-1 Brain activation by the hypersonic inaudible sound of source in elderly subjects

The midbrain in elderly subjects were activated with hypersonic inaudible sound stimulation (Full range) – (Low-pass) (uncorrected  $p < 0.001$ )

非可聴音によって中脳の血流増加が確認された。この PET による脳賦活実験によってガムラン音楽以外の音源による非可聴音刺激により、健常高齢者に対してもハイパーソニック・エフェクトが発現していることが初めて確かめられた。

### 5-5 考察

ガムラン音楽によりハイパーソニック・エフェクトが発現すると報告されているが、今回の検討からガムラン音楽以外の音源（高周波領域非可聴音を含むウィンドオーケストラ曲）にも過去の報告と一致して脳幹の神経活動を上昇させ、後頭葉での  $\alpha$  波を増加させる効果があることが示された。先行研究では若年者を対象に後頭葉での  $\alpha$  波を増加させる効果が示されたが、今回は年上の若中年者に対しても、非可聴音刺激が後頭葉での  $\alpha$  波を増加させることが初めて見いだされた。また、非可聴音刺激が脳幹での血流増加を引き起こすことを若中年者の PET によって確認し、さらに高齢者に対しても非可聴音刺激が脳幹での血流増加を引き起こすことが PET 画像により初めて確認できた。

今回検討した高周波領域非可聴音による共通の効果として脳幹部、中脳の賦活が確認されたが、これらの領域はドーパミン、セロトニン、ノルアドレナリンなど神経伝達物質の起核を包含している。特にドーパミンは意欲の調節に、(16, 17) セロトニンは意欲や情動の制御(18-20)に、アドレナリンは注意(21, 22)のコントロールに関わっているが、非可聴音はこれらの神経調節に何らかの刺激効果を示している可能性がある。実際にガムラン音楽での知見では 20kHz 以上の高周波領域音を含む可聴音（超高周波音）により脳幹、視床などから発する報酬系部位の賦活（血流増加）や脳波  $\alpha$  波の出現率の増加などの報告がある。大橋らの研究によると、この脳賦活は、脳深部に位置する脳幹、視床、視床下部、上部脳幹から大脳皮質の前頭部へと広がるモノアミン神経投射領域および後方部の頭頂葉内側領域の活動上昇を表している。モノアミン神経系は情動・感性にかかわる報酬系に属

し、美しさや快さを司る感性脳と、脳幹、視床下部は生体制御系である自律神経系、免疫系、内分泌系の中核として健康を司る生命脳を構成する。これらの基幹脳と言える部位の賦活により、提示された試聴音がより美しく快く聴こえた可能性がある。超高周波音はさらに、がん細胞に対する一次防御の主力となる血中 NK 細胞活性(Natural Killer 細胞; **NK**)、生体防御活性の強さと快適度の高さを示す免疫グロブリン A 濃度、精神ストレス対処活性の強さを示すクロモグラニン A 濃度が統計的有意に上昇し、ストレス指標となるアドレナリンの血中濃度が低下したと報告されている。(23)

また、これらに加えて被験者の快・不快などの感性反応を反映した微妙な音質差の弁別が可能で、可能な音量自己調整法による検証では、超高周波音提示は単独可聴音提示と比較してより大きな音量となるように被験者が自発的に音量を設定することが統計的有意に分かったとの報告(24)や、これらの結果並びに基幹脳の賦活とリラックス状態で多く出現する脳波  $\alpha$  波の後頭部での出現率は有意に相関しているとの報告もある。

これまでの検討では若年者を対象とした検討が主体で、反応性のよい若い脳の知見だった。今回はじめて平均が 75 歳以上という健常高齢者で検討したが、若年者と同様に脳幹領域に反応が見られたことは、この刺激が高次機能を司る新皮質というよりも原始的機能を司る古皮質への効果を示す物だと考えられる。さらに今回エントリーした高齢者の聴覚機能はオーディオメーターで測定した結果正常だったが、明らかに若年者よりも低下していることが確認されている。このような中で若年者と同様な反応を示したことは、この非可聴音は聴覚神経のみを経由する刺激ではないと想像される。このことは、2004 年に小川らが行ったイヤフォンタイプのヘッドフォンを用いた高周波領域非可聴音提示では  $\alpha$  波の増強が認められなかった報告(25)や 2006 年に大橋らが報告した可聴音をイヤフォンにて提示し、非可聴領域高周波音をスピーカーから体表面に提示した場合に  $\alpha$  波が統計的有意に増強された報告とも整合が取れる結果と言えよう。高齢者で脳波の検討はないが、これら過去の報告や今回の脳賦活の結果から、この非可聴音は年齢に影響されない刺激であると言えるだろう。問題は完全に聴覚を失ったヒトに対して同様なことが示されるかは今後の検討を期待したい。

今回の検証は PET、脳波など比較的大掛かりな装置により実施したが、前頭葉賦活などに着目した f-NIRS (機能的 near-infrared spectroscopy) などの光を用いて脳活動を計測する簡便な手法を評価し活用することで、日常生活を送る高齢者や認知症患者の日々の活性状態を知ることができると期待される。

## 5-6 まとめ

健常高齢者に対してハイパーソニック・エフェクトの発現が初めて確認された。これまでガムラン音楽と若年者により発現が確認されていたハイパーソニック・エフェクトの発現を、ガムラン音楽以外のオーケストラ音楽で若中年者や健常高齢者で以下のように確認した。非可聴音刺激による若中年者の後頭葉  $\alpha$  波の増加を確認した。非可聴音が若中年者の脳幹部を賦活させることを確認した。非可聴音が健常高齢者の脳幹部を賦活させることが確認された。脳幹部はドーパミン、セロトニン、ノルアドレナリンなど神経伝達物質の起始核を包含している場所であり、意欲の調節や情動、注意の制御に関わっている。この部位の活性はヒトが元気に活動する上で重要な役割を果たしていると考えられる。この結果は高齢者の脳活性化を表し、これにより元気老人創出の可能性を示した。

## 第6章 企業内起業組織と予防的アプローチに基づくヘルスケアサービスの推進

本章では、ヘルスケアサービスに向けた PET 診断センターの取組と今後の展開について検討する。まず、PET 診断センターを企業内起業ととらえて、その成功要件を分析する。PET 診断センターは、まず浜松地域から活動を起こすことを念頭において設立された。地域の医療、健康関係の組織の連携について、次に述べる。PET 画像が特に有効に用いられるのが、がん検診と認知症検診であるが、その基盤をもとにして、高齢者に対するヘルスケアサービスを画策している。そのための基礎検討データとして高周波領域非可聴音による音刺激に着目し、本章ではこの音刺激による高齢者の活性化を認知行動的な観点で検証した結果を述べる。これを広く展開することにより元気老人創出が実現できるものと考え

### 6-1 カーブアウト型企業内起業組織の成功の要件

企業組織の規模が大きくなるとお互いの眼が行き届かなくなる（コミュニケーションの不足）。自分がやらなくても誰かが何とかしてくれる（責任意識の欠如）。実際、やってもやらなくても会社全体として見た場合、違いがはっきり分からないので、やっても褒められない、やらなくても叱られない。もし、このような状況が長く続くと、やる気のない従業員の増殖といった事態を招く結果となる。（モチベーションの低下）

これが一般的な大企業にみられる所謂大企業病である。

このような状況を打破する方法の1つとして、組織規模を縮小化し、所属する各人にそれぞれ責任と権限を与えることが考えられる。小回りの利く小さな組織を親元となる組織の状況と、与えられたミッションを取り巻く状況を良く理解した経験豊富な人材に任せて少数精鋭で運営していく方法である。これは、例えば筆者の所属企業が創業以来採用している部門採算性と社内金券制度による方法と考え方が同じであり、大変良くできた制度である。これにより部門毎の経営状況と業務進捗状況がそこに所属する従業員全体に伝わることから前述のやってもやらなくても違いがはっきり分からないと言ったことにはならない。実際この企業は好調な業績を上げ続けている。

近年における少子化超高齢化は社会構造の大きな変化として様々な形で影響が表れている。医療技術の発達により国民寿命の延伸は目覚ましいが健康寿命が延伸した訳ではない。この短い健康寿命による高齢化の状況を打開すべく光技術を駆使し健康長寿の実現を目指し、国内労働生産人口の維持を目標に親企業からのカーブアウト型起業・企業内起業イノベーションとして新組織を設立し、予防医学分野における疾病早期発見の試みを実践している。ここでは従来の医療組織では活用されることが少なかったデータベースを活用した診断法などを用いながら差別化を積極的に取り入れた経営を進めている。今回この実践中のカーブアウト型企業内起業が成功するための要件を検討した。

図 6-1-1 は今回のカーブアウト型組織と親企業との関係図である。

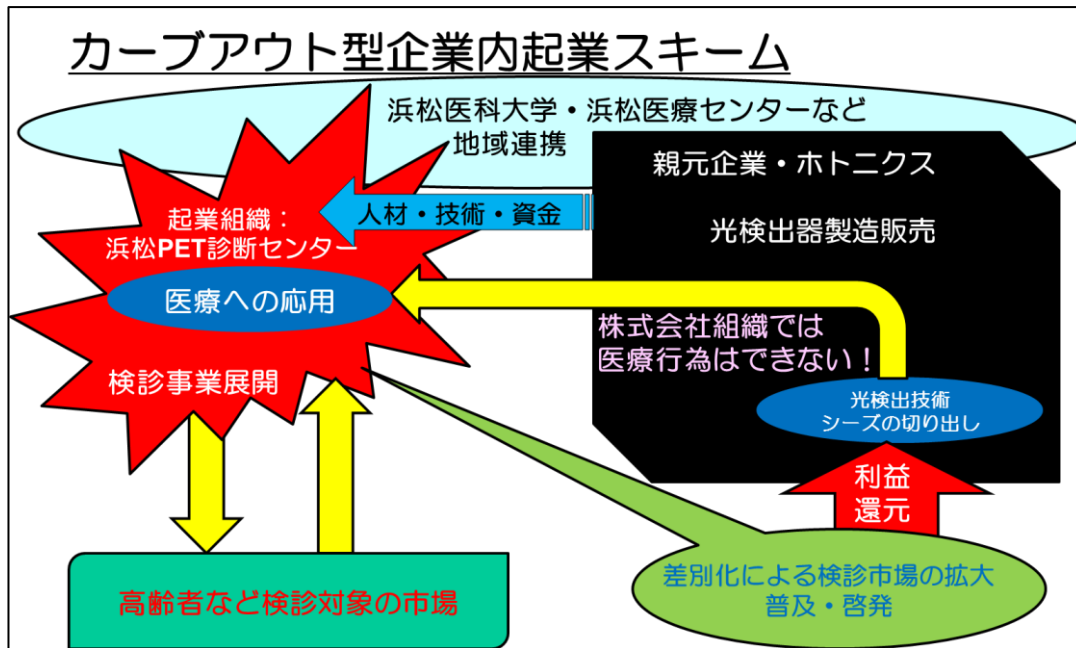


図 6-1-1 カーブアウト型組織と親企業との関係図

親企業は光検出器製造販売を業とし、PET 装置や X 線 CT 装置などに代表される医療機器への高いシェアを持っている。これらの医療機器を活用しながら健康産業創成を目指し疾病早期発見のための事業を進める場合、現在の法律では株式会社組織としては実現できない。そこで親企業が人材と資金を提供しシーズ技術としての PET 技術と共に新組織を財団法人という形で設立した。この組織では親企業の技術を実証させる形で検診事業を展開し早期発見の成果をあげている。これにより健康寿命の延伸が実現できる。また、医療機器の市場が拡大され親企業の売上増につながると共に従業員の健康も維持でき健康長寿社会が実現する。以上が新組織設立によってもたらされると考えられる成果のシナリオである。

親企業から派生してベンチャー企業を興す場合、資本関係を断ち切りスピンアウトして起業する方法、資本関係は保ちつつスピンオフして起業する方法や社内ベンチャーとして実施する方法など数々の手法が挙げられる。一方で最近カーブアウトと呼ばれる起業方法が注目されており、親企業との緩やかな連携を中心に双方のメリットを活かしながらイノベーションを起こす方法を言い、日本企業に適したベンチャー企業の創業方法であると言われている。(1) これは親企業が自社技術などシーズの一部を切り出しベンチャー企業において育て上げることを意味する。

新組織は一般財団法人として 2003 年から PET 装置、X 線 CT 装置、MRI 装置、超音波検査装置などの画像診断装置を多角的に用いた診断による健常人を対象としたがんや認知症の検診を実施する施設として医師、診療放射線技師、看護師、薬剤師、医療事務員や研究員など総勢 40 名程度の施設として運営されている。ここに設立前の準備段階から親企業で画像診断医療機器の開発を長年担当していた筆者が舵取り役として派遣されている。

今回この舵取り役としての役割と成功に向けた要件に関して考察した。カーブアウト型企業内起業に要求される成功とは単にこのベンチャー企業の永続的な利益と発展だけではない。このベンチャー企業の設立の趣旨に遡れば一目瞭然のことであるが、親企業のシーズを活用しながら資本関係も含めて緩やかな連携関係を保ちながら双方のメリットを活かしイノベーションを起こすという事から、ベンチャーの活動が親企業の利益にも繋がる事が可能な仕組みや組織構造であることが必要である。この為には親企業の技術背景や市場での位置関係などの一定の知識と実務経験のある舵取り役が企業内起業をする必要がある。また親企業における大組織故の問題点などを理解し、それをベンチャー企業の比較的軽いフットワークの組織の中で自らの権限で決定し実行しながら検証を進めていく形態が望ましいと考える。

図 6-1-2 は今回取り上げた親企業と企業内起業ベンチャーの関係を示す。親企業からの資金で企業内起業ベンチャーを開始し、光検出器を用いた医療装置などにより疾病早期発見の検診事業やそれらの啓発につながる研究を実施して業務拡大と共に社会に浸透していき、やがて医療装置の販売が好調に伸び結果的に親企業の光検出器の業務拡大につながるといった関係が構築されている。

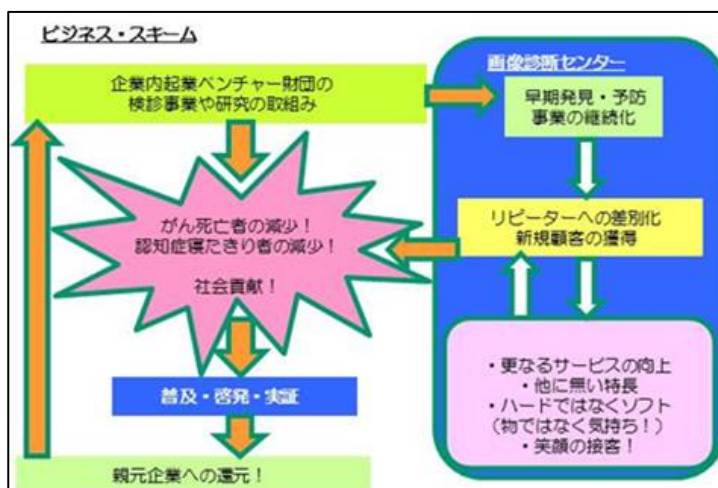


図 6-1-2 親企業と企業内起業ベンチャーの関係

水野らは(2)“産業創成のためのカーブアウト型起業の現状とその方向性”において『創業者は、技術者と経営者の両方を経験し、さらには、大企業とベンチャーの二つのマインドを理解できる立場にある』と説いている。これはまさに両組織双方のメリットを活用する上で必要なことであり橋渡しの役目を果たす人材であると言える。また、これと同時に顧客ニーズを敏感に感じ取るセンスも企業にとって大変重要であり、大組織の中におけるノルマなどから所謂『やらされている感』によるモチベーションの低下などの弊害は組織硬直化の一つの大きな原因である。これに関しても自ら起業して自らの権限で実行する企業内起業ベンチャーにおける小さな組織ではこれらは大きく改善されることが期待される。



また、内山らは(3)活力あふれる組織にするための研究の中で、現在の1部上場企業などの設立後間もない頃の事例を取り上げて、技術に詳しく尚且つ権限のある者が顧客ニーズの獲得の為に東奔西走し顧客との距離を短くすることが重要であるとした。その為には規模が拡大していくにつれ顧客との距離が遠退いてしまっていく大企業に対してはカーブアウト型起業が非常に有効であると述べている。

これらの成功に向けた要件の他に重要なことは競合との差別化である。画像診断を実施する仕組みとしてこの分野では大きく2つの流れがある。1つは病院内の組織として主にその病院の患者や受診者のみの画像診断を担当する病院系の組織、2つ目は特定の病院とは関係を持たない独立系の画像診断センターである。それらの組織はそれぞれ特徴があり優劣を付けることはできないが、共通の課題としては昨今の画像診断装置のデジタル化など急速なシステムの発展に伴い、病院内外の他組織との整合がとれていない状況が伺われる。以前は紙のカルテと画像フィルムによりその場で診断することが主流であったものが現在では電子カルテやフラットパネルモニターなど電子的方法により紙やフィルムのない運営が可能となっている。特に大病院など病院系組織ではこの電子化の流れが一部の部署に留まっていたり、全体の連携が難しい状況であることが多い。また独立系であっても自身はデジタル化されていても紹介先の病院での電子データの受け入れが上手くいかないなどの問題もあるようだ。合わせて画像の電子化による読影枚数の増加やそれに対応できる優秀な読影医の不足なども問題となっている。

図6-1-3は今回の企業内起業ベンチャーにおける画像診断システムを表す。各画像診断モダリティは医用画像標準規格であるDICOMフォーマット(Digital Imaging and COmmunication in Medicine)により上位サーバー間での情報がやり取りされ遠隔地であっても読影や検索などの作業が秘匿性を維持したままスムーズに対応可能となっている。また特長の1つとして柔軟な出力体制が挙げられる。連携先の病院の事情に合わせた形でデジタル出力とアナログ出力の両方に対応可能なシステムとすることで迅速な連携が実現されている。その他に他病院などに先駆けて図6-1-4に示すようなデータベースを活用した脳画像診断支援システム(CAD)を導入した。これらはストレージサーバーシステムに組み込む形で使用可能であり正確な診断をスピーディーに医師の負担を増やすことなく実現できる。(4)

これらの実現の背景として第1に挙げられるのは親企業から派遣されたイノベーター達がこれらの技術的対応やシステム全体を構築するのに必要な知識及びマネジメントが可能であったことがある。一般の病院や独立系のセンターではこれらの案件は全て業者任せで市販品のラインナップの組み合わせで実現する方法が一般的であり、このようなやり方では使い勝手の良いシステム構築には程遠いと言えるであろう。



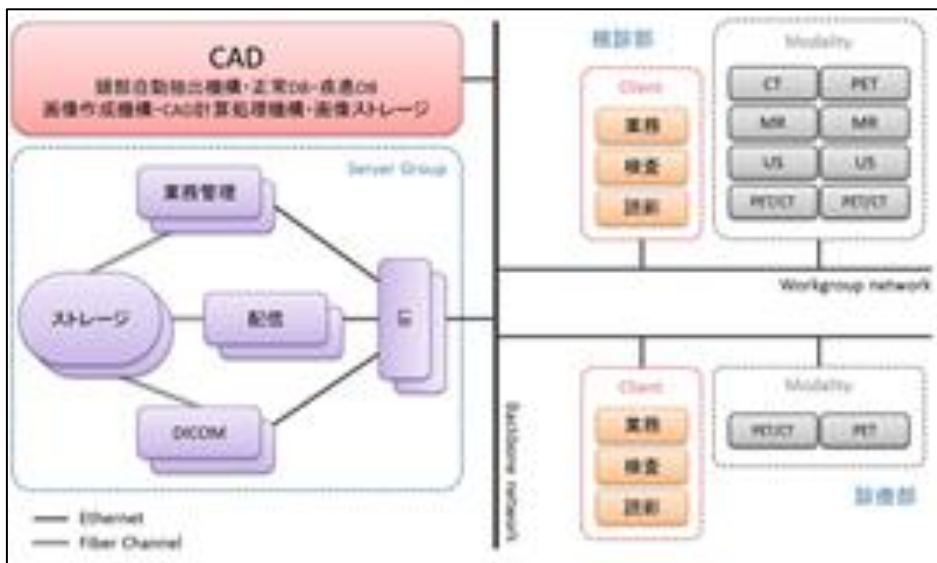


図 6-1-3 企業内起業ベンチャーにおけるペーパーレスフィルムレス画像診断システム

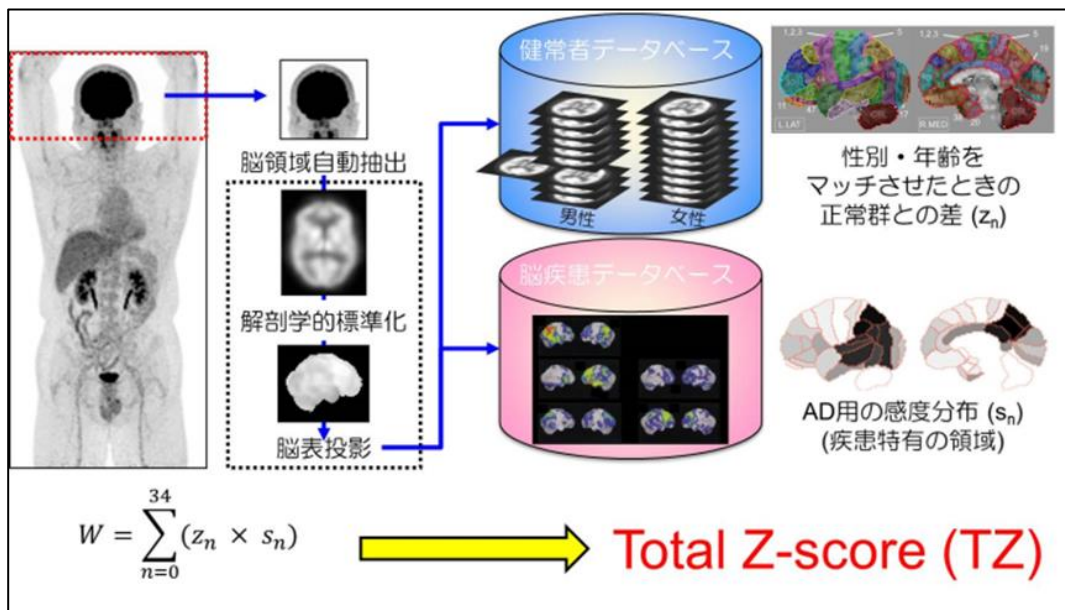


図 6-1-4 データベース診断法による組み込み型脳画像診断支援法 (CAD)  
(注：これは図 4-5-1 と同じ図である)

今回、光検出器製造メーカーを親企業とする企業内起業ベンチャーが運営する画像診断センターの取組みを例にイノベーターの役割と成功に向けた要件の考察を行った。富樫らが(5)“中小企業における研究開発によるイノベーションの研究”において『1社のみで全てを完結しようとせず、内部に権限のある人材を外部と連携をさせることが自社のイノベーションに有効であると考えられる』と述べている。

筆者は、さらに追加してその人材が技術的、管理的背景を持ち合せた経験者であることがスピード感のある目標達成には不可欠であると考え。

舵取り役が現状の自社や市場の問題点を把握し解決に向けた方策の立案と対応、そして軽快なフットワークで顧客のニーズ・ウォンツを的確につかむことにより、個々の顧客に合ったサービスの提供をタイムリーに行うことができる。

また、日々これらの問題意識を持ちながらの行動を心掛けることにより顧客のニーズを先取りした提案型のビジネスが可能となる。これが顧客満足度、そして従業員満足度向上につながり『やらされている感』が少ない健全な職場環境と共にそこから画像診断市場の拡大、そして光検出器の市場拡大につながり、本来の親企業への利益還元まで実現できるイノベーションが達成可能である。

## 6-2 PET 診断センター（企業内起業組織）の地域連携の重要性と実績

PET 診断センターは、まず浜松地域から活動を起こすことを念頭において設立された。地域の医療、健康関係の組織の連携について述べる。

前向きコホート研究、PET 検診事業、技術開発、ヘルスケアサービス、どの分野を取ってもその関係者だけの努力で実現できるものは無い。地域との連携があって初めて役立つものになる。地域社会に貢献するものはやがてより広い社会に広まる。いくら良いものであっても小さな集団の自己満足だけでは成功しない。リスクもベネフィットも相互に分け合えるような体制を構築することが事業展開を継続する上で非常に重要である。

例えば、施設で発見されたがん疑い病変は近隣の実績のある総合病院、又は被験者が希望する総合病院などで確定診断及び治療が行われる。その際に確定診断詳細結果、治療内容などの診療情報が施設に報告されなければ先に向けた分析ができない。またこれらに費やした医療費に関しても健康保険組合からのレセプト集計情報により算出される。検診にて発見された時期から経年的に観察を継続し予後の状況調査も必要である。また、検診で異常が認められなかった集団に対してもその後の状況調査は重要で、これを実施することにより偽陰性の状況が初めて判明することになる。

このように前向きコホート研究では地域医療機関ばかりでなく健康保険組合、受診者本人も含む多くの協力者が必要である。そして、この研究により得られた知見を広めようとした場合、地域の企業や自治体に向けた情報発信が必要でありこれが可能なネットワークが重要となる。このような連携があって初めて健康長寿地域に向けて進むことが可能となる。

以下に現在、カーブアウト型企業内起業組織である浜松 PET 診断センターで実施している事業、業務内容と地域組織との連携状況に関して示す。

★実施事業	・業務内容	連携組織
★コホート研究	・プロトコル解析 ・医療費調査 ・追跡調査	神戸 TRI 健康保険組合 本人、家族
★検診、診療事業	・読影	京都在住の遠隔読影医

	<ul style="list-style-type: none"> <li>・面談</li> <li>・血液検査</li> <li>・確定診断、治療</li> </ul>	浜松医大、京大などの内科医 埼玉の検体検査業者 浜松医療センター 浜松医大、聖隷病院など
★技術開発	<ul style="list-style-type: none"> <li>・企業検診</li> </ul>	浜松地域企業 Y 社 E 社 R 社
	<ul style="list-style-type: none"> <li>・産学官</li> <li>・出口戦略</li> </ul>	浜松医大、静岡大学など NEDO, NIBIO など 治験機関、PMDA パートナー企業
★ヘルスケアサービス	<ul style="list-style-type: none"> <li>・検証、実証</li> <li>・機器開発など</li> <li>・サービス提供</li> </ul>	浜松近郊有料老人ホーム N 社 W 社 浜松近郊ベンチャー企業 自治体、老人ホームなど

このように様々な業務と連携が実在するが、連携元と連携先そしてその連携による受益者の3者の笑顔（ベネフィット）が長続きの秘訣である。その為には内容に見合った適正なコストによる連携が必要であり、現在の PET 検診は地域の一般受診者に広めるには高過ぎる。しかしながら現在行われている一定の効果が確認された方法、内容をそのまま安価に実施するのはたとえ受診者数が増加したとしても困難である。解決に向けた課題として、例えばその前段階における安価なスクリーニングにより高リスク者のみ PET 検診に進む形で大人数を対象にトータルでコストを合わせるなどの会員制の仕組みなどが考えられる。(6) 具体的にはスクリーニングの技術開発とその仕組み作りが課題である。

技術開発における連携に関して前述の体動補正機能付き頭部 PET 装置の開発が新聞記事として取り上げられた。このプロジェクトは産学官連携により精神疾患や認知症などの患者を対象に今まであきらめていた検査、治療を新たな技術開発により克服しようと、NEDO 委託研究として浜松医大、浜松ホトニクスが実施したもので、プロジェクト終了から1年以上経過した2014年11月27日の静岡新聞朝刊に産学連携による大きな成果であるとの記事が掲載された。図 6-2-1 に 2014 年 11 月 27 日朝刊の記事を示す。(7)

2014.11.27(静岡)

# ものづくりで医療革新

がんの早期発見に役立つPET(陽電子放射断層撮影装置)診断。受診時は長時間寝たまま体を動かすことができない。その常識を覆す次世代の頭部用PETが昨年、浜松で産声を上げた。

開発したのは、共同研究などで30年来の結びつきがある浜松医科大学と浜松ホトニクスだ。小型センサーと高感度カメラが頭部の動きを捉えて修正するため、座位や立位での測定を可能にした。体勢維持が難しい認知症や精神疾患患者の負担を軽減し、巨大機器の小型化も実現した。大学内の研究機関「メディカルフォトニクス研究センター」で臨床研究

## 産学連携

### 地域と共に 40年 浜松医科大

が進む。養島伸生センター長は「寝たままでは分からない脳の状態を把握でき、より正確な診断が可能になる。認知症治療薬の開発にもつながる」と期待する。2004年の国立大学法人化以降、一層の独自色を打ち出そうとする大学側と、新分野参入を狙う地元中小企業との連携が加速している。11年に

は浜松商工会議所や行政と協力する「はままつ医工連携拠点」が始動した。同商議所の医工連携研究会には自動車部品関連など125社が加盟。担当者は「取引先の海外移転を受けて新事業を模索する企業も多い」と話す。ただ、医療分野特有の製造許可や品質管理規格の取得など敷居は高い。

は技術が集積している。医療現場のニーズを具現化するには、地域企業との連携が最適で最短の道と地域の優位性を強調する。大学や病院内に企業関係者を招いて臨床のニーズを提供し、参入を促す。

大学院大と「光の先端都市」を目指す提携を結んだ。15年に静岡大浜松キャンパスに完成する新拠点で「10、20年後の未来の生活を豊かにする研究」(養島センター長)が始まる。例えば、鏡に体を映すだけで健康状態が分かる技術。遠隔地にいる家族の体の状態を把握し、あたかもそばにいるかのように感じられる技術。胸躍る医療革新の種が浜松の地で芽吹こうとしている。

連携拠点の事務局を担う産学官共同研究センターの山本清二センター長は「医療機器を世に出すのは医大の使命。浜松には技術が集積している。医療現場のニーズを具現化するには、地域企業との連携が最適で最短の道と地域の優位性を強調する。大学や病院内に企業関係者を招いて臨床のニーズを提供し、参入を促す。大学院大と「光の先端都市」を目指す提携を結んだ。15年に静岡大浜松キャンパスに完成する新拠点で「10、20年後の未来の生活を豊かにする研究」(養島センター長)が始まる。例えば、鏡に体を映すだけで健康状態が分かる技術。遠隔地にいる家族の体の状態を把握し、あたかもそばにいるかのように感じられる技術。胸躍る医療革新の種が浜松の地で芽吹こうとしている。



実用化に向けた臨床研究が進む頭部用PET装置＝浜松市東区の浜松医科大産学官共同研究センター・サイクロロン棟

メディカルフォトニクス研究センター 1989年に浜松ホトニクスの寄付で開設した研究室が発展、2011年に前身組織を改組する形で発足

した。光電子技術を活用して医学の可能性を探る「光医学」の基礎研究や実用化を見据えた応用研究を担う施設として、七つの研究室で構成する。



対象者は第5章で示したPET脳賦活検査を実施した高齢者被験者と同じである。有料老人ホーム入居の平均年齢77.6歳<sup>SD±4.1歳</sup>(72歳~88歳)、男性5名、女性10名、合計15名の健常高齢者であり、その15名を、ランダムに以下の2群(A+とB-)に分けた。2群に分けられた各群での年齢と、事前に実施したMMSEのスコアはそれぞれの群で大きく掛け離れていないことを検証実験開始前に確認した。

A+ (非可聴あり) グループ：高周波領域非可聴音を含む音楽を聞かせるグループ、開始時の平均年齢77.8歳<sup>SD±5.1歳</sup>(72歳~88歳)、男性3名、女性5名、合計8名、開始時のMMSE：28.6点<sup>SD±1.3点</sup> (27点~30点)

B- (非可聴なし) グループ：高周波領域非可聴音を含まない音楽を聞かせるグループ、開始時の平均年齢77.4歳<sup>SD±2.9歳</sup>(74歳~83歳)、男性2名、女性5名、合計7名、開始時のMMSE：29.0点<sup>SD±0.8点</sup> (28点~30点)

### (方法)

長期間に渡る高周波領域非可聴音試聴による日々の変化を調べる方法として、毎日の試聴時間、出来事、気分、行動などを記録する鑑賞時間記録表と毎月1回実施する行動調査アンケート並びに標準的な気分評価法であるPOMS(Profile of Mood States)を用いた。

POMS (Profile of Mood States) は心理分野において標準的に活用されている気分評価試験法で緊張・抑うつ・怒り・活気・疲労・混乱の6因子が同時に測定できるテストである。性格傾向を評価するのではなく、その人の置かれた条件の下で変化する一時的な気分、感情の状態を測定することができる。1981年に米国P. M. McNairらにより開発されその後1983年に米国ケンタッキー大学のShelly L.らによりPOMS-SFが発表された。日本では1994年に横山和仁らにより日本語版が発行されその後質問数が65問から30問となった日本語版POMS短縮版が作成され現在普及している。

また、開始時、1年後、終了時の3回に渡って認知機能評価のための神経心理テストの一つであるMMSE(Mini-Mental State Examination)を調査し変化の有無を確認した。

被験者には毎日15分以上の音源試聴と毎月1回の1時間の音楽鑑賞会への参加を要請した。

2グループとも17ヶ月間毎日15分以上の音楽試聴刺激を与え、精神活動や日常行動に関する鑑賞時間記録表などへの自己回答により日常行動の情報を取得した。継続的な音楽試聴刺激に用いた音源は市販のSACD音源(8)15種類で、クラシック音楽を中心に高周波領域非可聴音が含まれている録音(DSD録音)を選択して使用した。日々の音楽試聴は提供した15種類の中から被験者自身が自由に選んでおこなった。

使用した音源のリストをTable6-3-1-2に示す。



Table6-3-1-2 List of Acoustic stimulus sound source

	タイトル	レーベル	型番
1	リファレンス・SACD Vol.1 クラシック篇	EXTON	OVGS1
2	DUPRE・FRANCK・WIDER	TELARC	SACD-60516
3	Turina and Debussy	TELARC	SACD-60574
4	GUSTAV MAHLER / Symphony No.5	TELARC	2SACD-60569
5	Music of Hovhaness	TELARC	CD-80530-SA
6	ベートーベン:交響曲第5番・第6番	Sony	SRGR 728
7	ニューイヤール・コンサート2001	ワーナーミュージック	WPAS-10021
8	ベートーヴェン:交響曲第1番&第2番	ワーナーミュージック	WPAS-10003
9	セル/J.シュトラウス2世 ワルツ[美しく青きドナウ]	ソニーミュージック	SRGR-752
10	児玉麻里/ショパン:ピアノ協奏曲第2番	Penta Tone	PTC5186026
11	マルクッチ/感動のタンゴ	CHANNEL CLASSICS	CCS SA17202
12	フランク・シナトラ/ライヴ・アット・ザ・サント	ワーナーミュージック	WPAR-10052
13	ホロストフスキー/ナポリ民謡	DELOS	DS3290
14	[タイタニック]オリジナル・サウンドトラック	ソニーミュージック	SRGS-4559
15	波多野睦美/美しい日本の歌	エイベックス	AVAL-25401

15名の各被験者居室に音源提示装置を設置しA+グループにはフルレンジ再生が、B-グループにはローパス再生がされるように設定した。検証実験終了時まで各被験者には試聴音楽に高周波領域非可聴音が含まれているか?含まれていないか?について分からない状況下で実施した。

各グループの被験者は毎日就寝前にその日の鑑賞時間、時刻、気分の良し悪し、出来事や感想などの主観評価を鑑賞時間記録表に記入した。集計は後述のアンケートと同様におこなった。

毎日の音楽試聴に加え月に1回、各グループ毎に全員がホールに集まり全員で同じ曲を鑑賞する音楽鑑賞会を1時間実施した。鑑賞会の前後では、気分(緊張、抑うつ、怒り、活力、疲労、当惑)評価の為にPOMS検査(9)を実施し、気分の作用する要因(生活・体調・音楽体験など)を調査する為のアンケートを鑑賞会後に実施した。毎月1回開催される鑑賞会は同じ場所、同じ時間帯、椅子などの配置も同じとし、被験者に提供する検証実験環境としては極力変化の無いように細心の注意を払い実施したが、17か月の間には四季折々の変化や個人個人の生活の変化など毎回均一化のコントロールができないパラメータも多々あることから、今回の検証はこれらを全て受け入れた形で15名による2グループ間での気分評価、行動評価などの比較を実施した。

#### (POMS 評価)

今回、日本語版 POMS 短縮版を用いて被験者のその時の気分に関する30の質問に「まったくなかった【0】」から「非常に多くあった【4】」までの5段階のいずれかを選択することで以下に示した6つのカテゴリーからなる因子別に2グループ間の気分プロフィール評価をおこなった。

1. T-A：緊張－不安（Tension-Anxiety）  
「気がはりつめる」「不安だ」などの9項目から構成される。  
得点が高い場合、より緊張していることを示す。
2. D：抑うつ－落込み（Depression-Dejection）  
「ゆううつだ」などの15項目から構成される。  
得点が高い場合、より自信を喪失していることを示す。
3. A-H：怒り－敵意（Anger-Hostility）  
「怒る」「すぐけんかしたくなる」などの12項目から構成される。  
得点が高い場合、より怒りを感じていることを示す。
4. V：活気（Vigor）  
「生き生きする」などの8項目から構成される。  
この項目は他の5尺度とは異なりポジティブな項目であるため、  
この得点が高いと活気が失われていることを示唆す。
5. F：疲労（Fatigue）  
「ぐったりする」などの7項目から構成される。  
得点が高い場合、より疲労感を感じていることを示す。
6. C：混乱（Confusion）  
「頭が混乱する」などの7項目から構成される。  
得点が高い場合、より混乱し、考えがまとまらないでいることを示す。

6つのカテゴリーのそれぞれの素点合計は20点満点である。それぞれのカテゴリーで第1回目の素点合計を基準に各回の変化量をグループ毎に集計し平均と標準偏差を求めた。解析は第1回目を基準として17回分の各6項目に関する素点の変化を2群間で検討した。欠損値は補間し、中途辞退者は解析から除外した。最終的にA+グループ7名、B-グループ5名のデータを用いて解析した。

#### （行動アンケート）

毎月1回の鑑賞会終了時のアンケートでは、この1か月間に対して、聞いた音楽や鑑賞会時に提示された音楽についての嗜好や病気・体調不良の有無、そして買い物などの外出回数その他、映画鑑賞など積極的な外界へのアプローチの頻度、嬉しい出来事、悲しい出来事などの有無を調査した。解析は個人毎の集計の後にグループ毎にまとめグループ内の全体に対する比率を算出した。鑑賞時間記録表に記載された鑑賞時間はグループ毎に平均時間を算出し比較した。

### 6-3-2 結果・POMSによる気分プロフィール評価

気分評価の質問紙法として POMS により気分と感情を測定した結果、毎月の音楽鑑賞会の前後により A+非可聴音ありグループにて活力の低下防止 Fig.6-3-2-1 と怒りの抑制 Fig.6-3-2-2 が確認された。また、これらは長期間に渡り継続していることも分かった。A+ と B- の 2 グループ間の検定では、3 か月目から  $p < 0.05$  で有意な差が認められた。

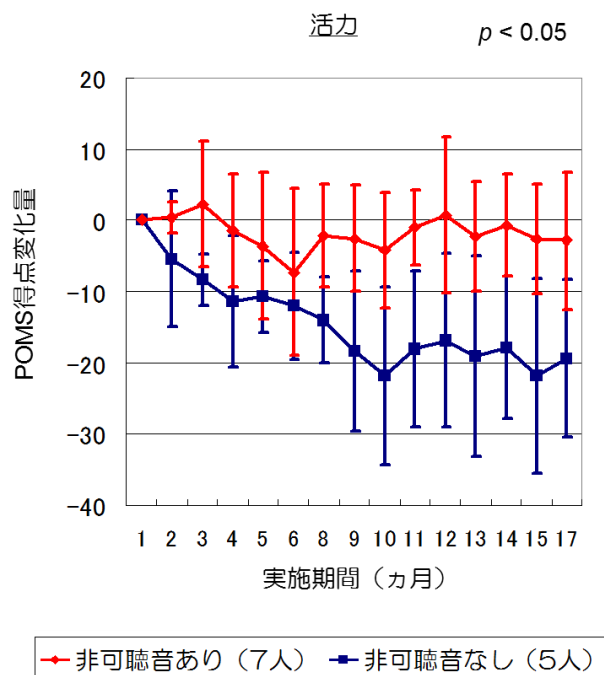
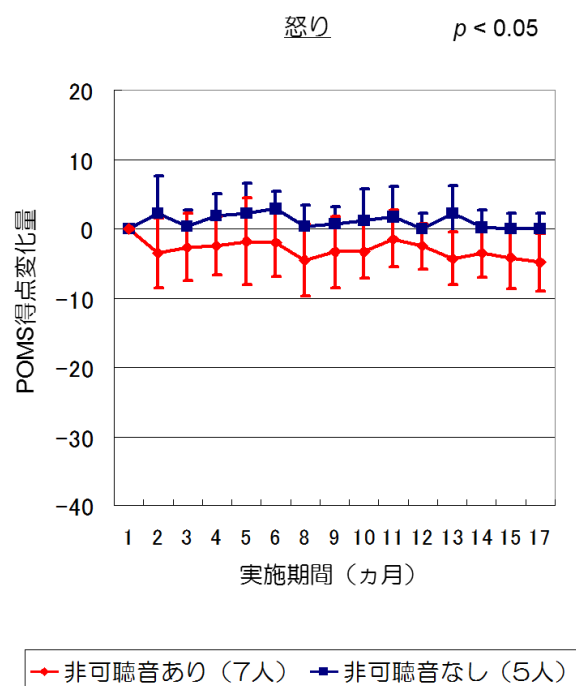


Fig.6-3-2-1 Changes in mood (vigor) by POMS

The vigor score in A+ group maintained during the experimental period, while the score in group B- decreased gradually. This condition was significantly different ever after 3 months.



**Fig.6-3-2-2 Changes in mood (anger) by POMS**

The level of anger in A+ group kept significantly lower than that in Group B- ever after two months.

健常高齢者が高周波領域非可聴音を含む音楽を長期的に聞き続けることによる POMS 気分プロフィール評価では、6つのカテゴリー中、1. T-A: 緊張—不安 (Tension-Anxiety)、2. D: 抑うつ—落込み (Depression-Dejection)、5. F: 疲労 (Fatigue)、6. C: 混乱 (Confusion) の4項目では2群間で変化は見られなかった。3. A-H: 怒り—敵意 (Anger-Hostility) では、A+群は毎月一定の低いスコアを示し、4. V: 活気 (Vigor) では、A+群で「生き生きする」気分が毎月ほぼ維持できていることに対しB-群では毎月低下している。

以上から高周波領域非可聴音を含む音楽を長期的に聴取することが高齢者の活力低下の防止と怒りの抑制の効果があることが初めて確認された。

### 6-3-3 結果・行動アンケートによる評価

毎日記録する鑑賞時間記録表や毎月の音楽鑑賞会時のアンケート結果を2群間でまとめた。Table6-3-3-1に、それぞれのグループアンケートの聴衆時間、外出頻度に関する回答、MMSEの点数の推移、嬉しいと感じた出来事の有無の回答、悲しいと感じた出来事の有無の回答を示す。

Table6-3-3-1 Summary of questionnaire in two groups

グループ	聴取時間	外出頻度	MMSE変化	嬉しいと感じた出来事の有無	悲しいと感じた出来事の有無
A+	平均約40分	増えた: 53% 減った: 4% 変わらない: 41% 分からない: 2%	終了時平均 28.6 $SD \pm 1.0$ 変化無し	有った: 81% 無かった: 15% 分からない: 4%	有った: 14% 無かった: 83% 分からない: 3%
B-	平均約30分	増えた: 24% 減った: 10% 変わらない: 61% 分からない: 5%	終了時平均 29.0 $SD \pm 1.1$ 変化無し	有った: 55% 無かった: 37% 分からない: 8%	有った: 25% 無かった: 65% 分からない: 10%

健常高齢者が高周波領域非可聴音を含む音楽を長期的に聞き続けた場合、非可聴音を含まない音楽を聴いたグループと比較して、毎日の平均聴取時間が10分程度長いことが確認された。これは先行研究の若年者を対象とした高周波領域非可聴音を含む音楽はより心地良く感じられ、自ら大きなボリュームに設定したりより多く聞きたがる結果とも一致する。また行動パターンでは買い物などの外出回数が増えた人がA+グループでは50%を超えていた。また嬉しいと感じた出来事が有ったと感じる人がA+グループで80%程度確認できた。一方、検証実験開始時と終了時の18か月間のMMSEの変化は両グループともに認められなかった。このように実際の行動変化の結果からも高周波領域非可聴音による脳幹部の賦活が生き生きとした積極的活動に寄与していることが示された。

#### 6-3-4 高齢者認知精神活動評価のまとめ

健常高齢者に対し高周波領域非可聴音を含む音刺激の継続的な試聴により怒りの抑制と活力の低下の防止がPOMSにより初めて確認された。

また、買い物などの積極的外出行動や前向きな感受性など心身が活性化された状態が保たれることを初めて示した。

これまでの高周波領域非可聴音によるハイパーソニック・エフェクトへの懐疑的な解釈を覆し、高齢者への効果的な脳刺激法として位置づけることができた。

高周波領域非可聴音を含む音刺激により高齢者の脳幹部が賦活されることは、脳幹部に多く存在する各種神経核が刺激を受け神経伝達物質の放出が高まっているとも考えられる。この仮説により心身が活性化された効果が説明できる。神経核の刺激によるドーパミン、ノルアドレナリンなどの放出により意欲や覚醒が向上しセロトニンによる気分の安定が保たれるなどヒトにとって前向きで心地よい状況が維持していることが考えられる。このことは実際に脳内のこれら神経伝達物質の状況を調べることで今後証明されると期待される。

また、これらのビジネス展開を有利に進めるために必要な、他との差別化が可能な技術の特許取得した。CD、ラジオ、テレビなどの一般の音響ソースを活用して高周波領域非可聴音を付加して提示する技術、(10) 並びに被験者の精神身体状態に合致した高周波領域非可聴音を組み合わせることでその時々で異なるレシビが提供できる音響呈示システム(11, 12)の2つである。

図 6-3-4-1 に脳活性に関する仮説・脳幹の特徴を表した模式図を示す。

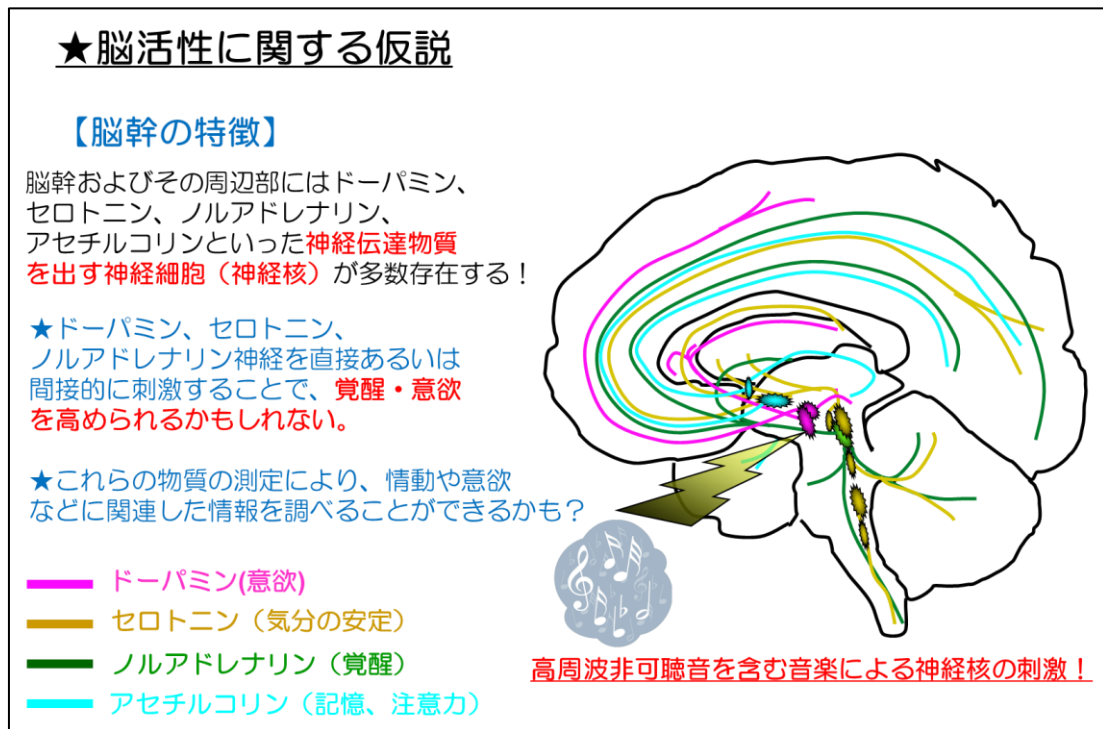


図 6-3-4-1 脳活性に関する仮説・脳幹の特徴

#### 6-4 ヘルスケアサービス推進に向けて

PET 診断センターの展開として、ヘルスケアサービスをどのようにして実現していくか、ビジネス構想を述べる。

筆者は 12 年前、親企業の光検出技術、PET 計測技術などを活用する形で疾病の早期発見の実力を検証しようと財団設立・建物・設備・医療スタッフなどの調達、官公庁への折衝と手続きなど全ての業務に関与しながら今まで組織を運営してきた。親企業と医学財団の両方に籍を置き、医学財団の事業進捗や経営状況を親企業との調整の上で次の計画を立案予算化するカーブアウト型組織は、継続的な事業展開により検診における一定の成果が表れてきた。これまでメインの検診業務として前向きコホート研究の他に一般受診者向けの PET 総合コース、PET 総合コース+脳オプションコース、肺がん CT 検診コースの 3 つを中心に展開してきた。これと並行して本業であるがん検診以外の成果と今後の展開を広める目的で脳を中心とした様々な研究検査、製薬会社からの治験薬製造受託や治験などを実施してきた。これは他施設と比較すると多岐に渡る業務内容といえる。しかし、財団設立の趣旨を振り返り、その目標の達成のためには更なる前進が必要である。

前述の疾病予防、未病段階の異常発見や心身バランスを整え元気にするヘルスケアサービスの展開が将来的な新たな集客と目標達成につながると考えている。これまでのメインの業務はカーブアウト型企業内起業の仕組みで実施してきたが、上記のような新たな取り組みには今以上に小回りの利く柔軟な組織で行うことが望ましいと感じる。例えば親企業内の社内ベンチャーの組織でやる気のある若者を中心に現存のカーブアウト型企業内起業組織と連携しながら問題を解決していくことである。



図 6-4-1 にこの仕組みの概念図を示す。

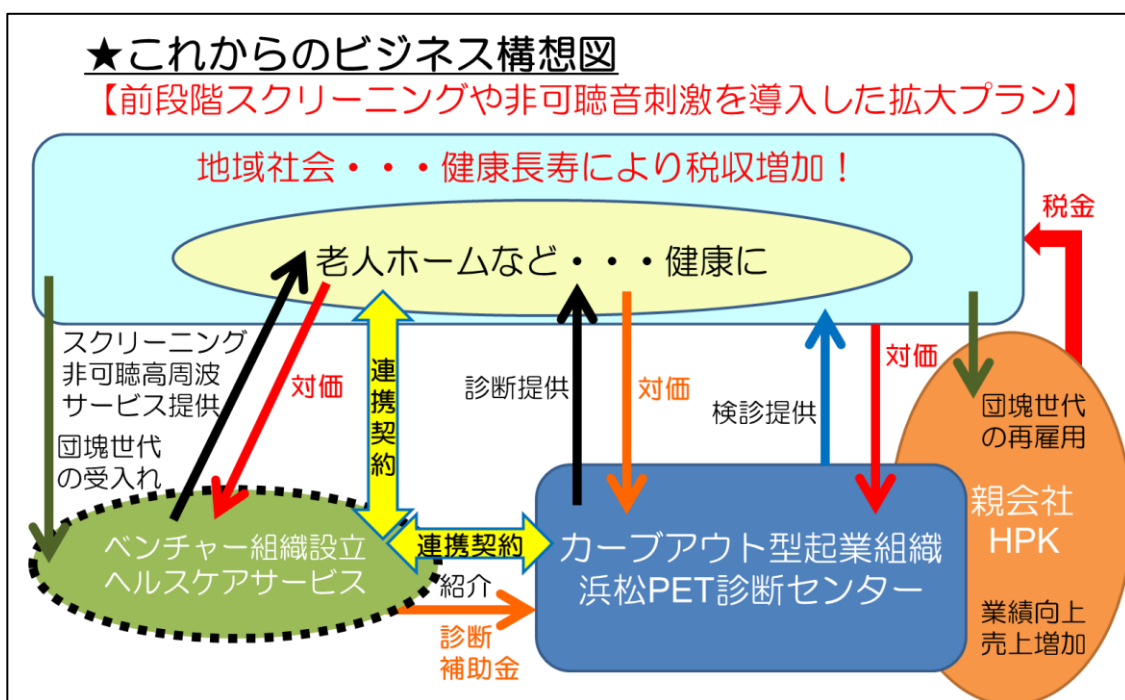


図 6-4-1 新たなヘルスケアサービスの展開

これまでのカーブアウト型組織は親企業との緩やかな連携の上で検診事業を中心に医療フィールドでの確実な展開を進める。一方、多少研究的要素が含まれるような内容に関しては別途小回りの利くベンチャー組織を立ち上げトライアンドエラーによって死の谷を克服すべく一気にダーウィンの海を目指す。これには強力な舵取り役が必要であり、やる気のある若手と一丸となって推進するのが成功への早道と考える。

早期発見のための検診事業の先の展開で、予防的アプローチとして考えられるテーマは3つある。

1つ目は今回検証された高周波領域非可聴音を含む音刺激による高齢者の活性化のビジネス展開である。特別に努力することなく活力の維持が可能で自身の意欲も向上する方法は高齢化社会の中で元気老人を創出するのに適した方法で今後活躍すると期待される。

2つ目はPETのように確立された診断手法とは現時点では言えないが被曝することなく簡単に現場での脳活動が測定できる近赤外光を活用したNIRS技術の展開である。この技術を老人ホームなどで活用し脳リハビリプログラムの個人別効果検証を科学的におこなうことが目下の目標である。NIRSのデータが生体の血中ヘモグロビンなどに着目した血行動態であることは既知であるが、その情報から各人の脳や筋肉の活動状況や健康状態を把握するまでには他の情報との照合などによりエビデンスを得ることが大切である。これらを地域の施設などとの連携により小回り良く推進していく。またその先の展開ではこれを予防的アプローチに応用し日々のデータ蓄積と診断アドバイスをクラウド技術の活用により実施することである。

3つ目は本研究のPET 検診の内容から得られる恩恵を多くの人に爆発的に広めるための前段階スクリーニング法の展開である。一定の効果があると検証できても価格が高いままでは多数に適用できない。簡便な手法で安価に多数の検体を測定することでハイリスク群の選別をおこなう。具体的には前段階スクリーニングにより対象者を10%程度まで絞り込むことを考えている。この仕組みを会員制ビジネスとして多くのスクリーニング受診者からの資金により、ハイリスク選別された人のPET 検診が安価に実現する仕組みを展開することだ。親企業では尿や呼気、固視微動の測定により前段階のスクリーニングが可能か研究を進めている。また、最近ではアミノ酸に着目して複数のアミノ酸情報を血液検体の計測により取得し各アミノ酸の相互関係を調べて健康状態を判別し先の病気のリスクを予測する手法も市販されている。このような方法を活用することも視野に入れ多くの人を比較的安価にスクリーニングし、そこから集まった資金を一部活用して残り10%のハイリスク群のPET 検診を賄う仕組みだ。このような仕組みを浜松市民対象に展開したと仮定すると、平成24年度国保分の年間がん医療費55.3億円の内6.6億円の医療費が削減される計算だ。この額は国保分だけなので実際にはこれ以上の削減が期待される。この金額に見合う前段階スクリーニングの仕組み構築が必要である。

- ① 高齢者に対する高周波領域非可聴音による脳活性化サービス。
- ② 近赤外光 NIRS 技術を老人ホーム現場で実証検証すること。またその先にあるクラウド技術と併用した高齢者健康情報管理による予防的アプローチ。
- ③ PET 検診の前段階のスクリーニングによる地域連携多数検診。

これらの3つは全て健康増進に貢献できる技術・仕組みであり、これを小回りの利く小さな組織から始めてヘルスケアサービスとして推進することにより多くの元気老人の創出が可能となる。

## 6-5 まとめ

カーブアウト型企業内起業組織として設立したPET 診断センターを例に成功に向けた舵取り役の役割に関して以下のように考察した。

- ・親企業と新組織間のインターフェース

親企業の技術背景や市場での位置関係などの一定の知識と実務経験のある舵取り役が中心となり問題意識を常に意識し新組織のやりくりをおこなうことが大切である。

- ・他との差別化

検診に特化したスループットの高い装置やフルデジタルによる画像読影システムやそれに内蔵させた認知症診断支援ソフトウェアなど自作のシステムにより差別化に貢献している。

- ・地域との連携

地域の医療機関も含め他業種との連携が円滑な運営には大切で特に地域企業や自治体を巻き込んだ展開が地域の健康長寿社会実現のために重要な要素である。

予防的アプローチの1つとして高周波領域非可聴音を含む音刺激の長期間聴取による高齢者の活性化を認知精神活動の切り口で検証した。その結果、

- ・高齢者を対象にした非可聴音による認知精神活動の向上が初めて確認された。

POMS 気分評価による怒りの抑制や活力低下の防止効果などが明確になり、実際の行動評価においても買い物回数など自分から何か目的を持って外に出掛けることも増加している状況が確認できた。

このことは、自ら積極的に物事を考え、行動を起こす基になる部分であり、所謂『ボケ防止』につながる作用があると期待でき、『元気老人創出』の重要な要素の1つである。

今後の高齢化社会の問題解決に向けて早期発見の活動に加えて、このような内容を含むヘルスケアサービスを提供しながら定期的な脳検診を実施する。これにより各個人の状況変化を定量的に捉え、必要であれば更なる対応を加えていく形の会員制ヘルスケアサービスにより、がんと認知症の恐怖から解放され明るく伸び伸びとした人生を送ることが可能となる。高齢者自身やその家族、そして社会全体と浜松 PET 診断センターも含めて Win+Win+Win の継続的な関係が構築できるものとする。

- ・ヘルスケアサービスを推進する上のビジネス構想としてカーブアウト型企業内起業組織と、より小回りの利く新たなベンチャー組織の連携による方法が好ましいと考え概念をまとめた。

今後、これらを実用化させるためにはある一定期間高齢者を対象として評価検証の為にフィジビリティスタディーが必須となる。その為には外部の協力が必要で、浜松近郊で老人ホームなどの業務をしている同じ志を持った経営者がいる老人施設組織と今回連携契約を締結し今後の事業を推進していく予定である。

以下にカーブアウト型組織と老人ホーム組織の連携契約に関する新聞記事を示す。いずれも地域貢献を目指した活動として好意的に受け止められている記事であり、周囲から期待されていることを確信した。

図 6-5-1 中日新聞記事 2015 年 1 月 21 日朝刊、(13) 図 6-5-2 静岡新聞記事 2015 年 1 月 21 日朝刊、(14)

図 6-5-3 日経新聞記事 2015 年 1 月 26 日朝刊、(15) 図 6-5-4 朝日新聞記事 2015 年 2 月 3 日朝刊、(16)である。

## 認知症予防で 共同研究契約 浜松光医学財団など

浜松光医学財団（浜松市浜北区）と脳リハビリネットワーク（西区）、ウェルネスパートナー（北区）は二十日、認知症の予防や進行を抑える脳活性化プログラムの共同研究をするため、連携基本契約を結んだ。

財団は浜松ホトニクスが設立し、陽電子放射断層撮影装置（PET）などの光技術を用いた脳の画像診断を実施している。脳リハビリネットワークとウェルネスは市内で老人ホームやデイサー

ビスセンターなどを経営し、体操やゲームを通じた脳活性化プログラム―金子式脳リハビリシステム―を利用者に行っている。共同研究では脳リハビリを受けている各施設の希望者を対象に、PETなどを使って脳の状態を調べ、脳

リハビリの効果を検証するとともに、より有効なプログラムの開発を目指す。脳の診断ではPETのほか、磁気共鳴画像装置（MRI）や近赤外線で血行動態を調べる装置を使い、三月から一年かけてデータを集積する予定。

図 6-5-1 中日新聞記事 2015 年 1 月 21 日朝刊

# 認知症予防へ共同研究

## 浜松光医学財団 測定法確立を目指す 施設運営2社

浜松光医学財団（畫 啓子社長）の2社が、制プログラムの開発を（馬明理事長）と、浜松 認知症予防や早期発見 市内で高齢者施設を運 のための共同研究に乘 営する「脳リハビリネ り出した。

「脳リハビリネ」は、20日に連携契約を締 結し、「ウェルネ」は、早期診断の測定 法確立、予防や進行抑 止を目指す。

財団はがんや認知症 の早期発見を目指す、 浜松PET診断センタ ー（浜松市浜北区）を 運営している。脳リハ

ビリネットは認知症予 防や進行抑制のため独 自のプログラムを取り 入れ、定期的な認知症 テストで効果を測定し てきた。

共同研究では、2社 が運営する「サイバービ ス」や老人ホームなどの 利用者の中から約20 0人にプログラムを実 施。

財団が近赤外光を用 いた測定機器で脳の状 態をチェックし、効果 を検証する。

清水孝俊社長は「こ れまで利用者の様子や 定期検査でプログラム の効果を判断してきた が、科学的な実証を得 て応用発展させたい」と期待を込めた。

図 6-5-2 静岡新聞記事 2015年1月21日 朝刊

# 認知症測定などで連携

## 光医学財団 脳リハビリネットと

浜松光医学財団（浜松市）は介護施設運営の脳リハビリネットワーク（同）と認知症対策で連

携する。脳リハビリネットは介護施設運営の脳リハビリネットワーク（同）と認知症対策で連携する。脳リハビリネットは、近赤外線装置を用いて、施設にいなから、近赤外線装置で脳の血液内のヘモグロビン量を無料で測定する。光医学財団は浜松市内で運営する施設で陽電子放射断層撮影装置（PET）などを用いた認知症検査も手がけている。PETなどの検査で得られる脳の状態の詳細なデータと、ヘモグロビン量のデータを関連づけることで、将来的には近赤外線装置だけで、認知症の進行度合いや脳の活性化の状態などを手軽に測定することを目指す。脳リハビリネットは現在、関連会社も含め、浜松市内で6つのグループホームや有料老人ホームを運営する。施設の利用者を対象に、認知症の予防や進行抑制のため、脳

の活性化を目的とした様々な訓練も手がけている。将来的に光医学財団のデータを生かし、一段と効果のある訓練手法の開発などにつなげる。

図 6-5-3 日本経済新聞記事 2015年1月26日 朝刊



## 認知症改善へ血流研究

浜松ホトニクス、介護施設と共同で

認知症の進行を遅らせ、効果的な予防策を探る取り組みが光センサー大手・浜松ホトニクス(浜松市)の機械を使って浜松市内の介護施設で始まる。脳内の血のめぐりを調べ、施設で利用者が楽しむゲームや計算が脳の活性化にどれだけ効果があるかを「見える化」して検証する。脳機能から認知症を診断する方法の開発にもつなげるねらいだ。

浜松ホトニクスがつくる「浜松光医学財団」と、老人ホームやデイサービスを手がける会社「脳リハビリネットワーク」(浜松市西区)が発表した。

脳が活動するときの血液の動きの変化を近赤外光をあてる浜ホトの機械を使って調べ、PET(陽電子放射断層撮影)でも脳の様子を調べる。

同ネットワークの施設では認知症の改善や予防に力を入れてきたが、脳の活性化を期待するゲームや計算の効果が実際にどれだけあるか、把握ができていなかったという。測定は希望者を対象に3月から始める。1年で約200人のデータを集める構想で、認知症に限らず、脳の働きを活発にするプログラムも探りたいという。

図 6-5-4 朝日新聞記事 2015年2月3日 朝刊

## 第7章 おわりに

本章では PET 診断センターの運営や取組みをまとめ、がん対策、認知症対策、高周波領域非可聴音研究成果を基にしたヘルスケアサービスの推進が健康長寿社会実現に向けた『元気老人創出』にどのように貢献していくかについて今後の展望を述べる。

### 7-1 本研究の結論

『がんで死なない、認知症で寝たきりにならない健康長寿な遠州地域社会の実現』に向けた本研究の結論を、筆者がおこなったこと、わかったこととして以下に示す。

#### 1. PET 開発

- PET 計測時の座位計測を初めて可能とした。PET 体動補正機能の実証をおこなった。

#### 2. 臨床研究組織の設立

- カーブアウト型組織として財団法人を設立し、構想、許認可業務など中心的役割を果たした。

#### 3. 臨床研究

- PET がん検診の実力を検証することを目的に前向きコホート研究を立案し初めて実行した。
- 認知症診断に向けた脳グルコース代謝性別年齢階層別データベース構築概念を推進した。
- 脳データベースを活用し認知症早期診断と医師の負荷軽減と診断精度向上の両立を目指したトータル Z スコアによる診断支援法の開発と検診業務での実用化を推進した。
- 高齢者を対象に高周波領域非可聴音を含む音楽刺激による脳賦活検証をおこなった。

#### 4. ビジネス展開

- カーブアウト型組織として財団法人と PET 診断センターの継続的な運営をおこなった。
- ヘルスケアサービス展開に向けたビジネス構想を概念化した。

その結果、以下のことが達成された。

1. 前向きコホート研究の成果として対象とする集団において早期の段階でのがん発見が可能であり、がん死亡者が半減していることやがん治療に関わる医療費が約 10%減少していることがわかった。
2. ガムラン音楽に依存しない高周波領域非可聴音を含む音楽刺激により高齢者の脳幹部が賦活していることを初めて示した。
3. 上記音楽の継続的な聴取により高齢者の認知精神行動が向上することを初めて示した。
4. ヘルスケアサービス推進のため有料老人ホーム組織との連携契約を締結した。
5. 脳診断法の先駆的取り組みが将来の医療を表すとされ米国核医学会で受賞した。
6. これらの成果のヘルスケアサービス推進に向けた元気老人創出の方向性を示した。

### 7-2 まとめ

本研究では、少子高齢化に伴う、医療費高騰、税収減少という日本社会が抱える問題を解決すべく、予防的アプローチを推進する立場から検討を進めた。この研究の目的は、がんで亡くなる人と、認知症で寝たきりになる人を激減させ健康長寿な地域社会実現を目指す

すこと、医療費高騰と税収の減少に対処すべく企業内起業組織のイノベーションにより、ヘルスケアサービスを推進することである。

本研究により PET などを用いた画像複合診断法によりがんの早期発見が可能で、治療に関わる医療費の削減も対象とする集団で確認された。また、高齢者の活性化が高周波領域非可聴音により達成できることが初めて示された。これらをヘルスケアサービスとして推進することにより寝たきりにならない元気で働くことができる老人を世の中にたくさん送り出すこと、すなわち元気老人の創出が達成され豊かな健康長寿社会が実現できる。またこれの事業化に向けた取組みはカーブアウト型組織との連携でより小回りの利くベンチャー組織からスタートするのが好ましいと構想をまとめた。

がんで死なない、認知症で寝たきりにならない健康長寿社会の実現に向けた取組みは短期間で達成できるものではない。装置開発は 1980 年代後半から 2000 年代前半に掛けて実施されたものが多く、認知症や精神疾患に特化した体動補正機能付き頭部 PET の開発などは在学期間中（2012 年～2014 年）におこなった。座位計測に着目した認知症診断にも有用な特長ある装置や検診に特化した高いスループットの装置により円滑な臨床研究や事業の推進が達成できた。

また疾病早期発見のための医療行為・臨床研究が可能な組織をカーブアウト型企業内起業として設立したのは 2002 年である。この組織により検診業務や臨床研究の一つである前向きコホート研究が可能となった。これは PET 検診の実力検証のために立案したもので世界初の PET 検診前向きコホート研究であった。これにより多くの種類の早期の段階のがんを発見し、治療に関わる医療費が削減され、がんによる死亡者の減少に役立つことを、対象とした集団にて検証し示した。

この長期研究の中で糖代謝に着目した健常人脳データベースを年齢階層別に構築した。健常人であるが故、大学病院や研究所では得ることが難しい有益な情報である。データベース解析法の発表により将来の医療を示す成果であるとのことから SNMMI Image of the Year 2004 を受賞し、その後診断支援法の開発が実現した。このデータベース資産を活用し脳疾患診断支援法の開発と検診コースへの適用を実現させた。

また、高齢者の活力低下などが引き金となり認知症の状態へ進行することを予防的アプローチとして防止することを目指し高周波領域非可聴音刺激による検証研究を実施し健常高齢者の脳幹部の賦活を初めて確認した。また長期的聴取により認知精神活動の状況が高まり積極的な外出や感受性に变化してきたことが行動調査にて確認された。脳幹部はドーパミン、セロトニン、ノルアドレナリンなど神経伝達物質の起始核を包含している場所であり、意欲の調節や情動、注意の制御に関わっている。この部位の活性はヒトが元気に活動する上で重要な役割を果たしていると考えられる。この結果は高齢者の脳活性化を表し、これにより元気老人創出の可能性を示した。

これらの新知見を地域連携により推進し、ヘルスケアサービスの展開と拡大を図ることを目指す。今までカーブアウト型組織により早期発見を目的とした検診事業を展開してきたが、高齢者の活性化を対象としたヘルスケアサービスの展開ではさらに小回りの利くベンチャー組織により推進するのが好ましいと考え、ベンチャー組織の概念をまとめた。

この取り組みにより寝たきりにならない働くことができる元気な老人を世の中に沢山送り出すことが可能となり、それにより豊かな健康長寿社会が実現する。過去の成果を活

用し新組織の立ち上げにより早期発見のための検診事業と予防のためのヘルスケアサービスを将来に向けて推進していく。

### 7-3 今後の展望と課題

PETなどを用いた複合的な画像診断法による検診によってがんの早期発見が可能となり対象とした集団において死亡率の低下や治療に関わる医療費の低減が明らかになった。また認知症診断に有効なデータベース解析法による診断支援法の開発、実用化によるこれらの疾患の早期発見の仕組みは整った。高周波領域非可聴音研究では高齢者の脳幹部の賦活と長期的聴取による認知精神活動の向上が確認され、この成果がこれからのヘルスケアサービス展開の重要な要素となる。これまでの早期発見のための検診事業の先の展開として考えられるテーマは3つある。

1つ目は今回検証された高周波領域非可聴音を含む音刺激による高齢者の活性化のビジネス展開である。特別に努力することなく活力の維持が可能で自身の意欲も向上する方法は高齢化社会の中で元気老人を創出するのに適した方法で今後益々重要な要素となることが期待される。

2つ目はPETのように確立された診断手法とは現時点では言えないが被曝することなく簡単に現場での脳活動が測定できる近赤外光を活用したNIRS技術の展開である。この技術を老人ホームなどで活用し脳リハビリプログラムの個人別効果検証を科学的におこなうことが目下の目標である。NIRSのデータが生体の血中ヘモグロビンなどに着目した血行動態であることは既知であるが、その情報から各人の脳や筋肉の活動状況や健康状態を把握するまでには他の情報との照合などによりエビデンスを得ることが大切である。これらを地域の施設などとの連携により小回り良く推進していく。またその先の展開ではこれを予防的アプローチに応用し日々のデータ蓄積と診断アドバイスをクラウド技術の活用により実施することである。

3つ目は現在の検診の内容から得られる恩恵を多くの人に爆発的に広めるための前段階スクリーニング法の展開である。簡便な手法で安価に多数の検体を測定することでハイリスク群の選別をおこなう。この仕組みを会員制ビジネスとして多くの人からの資金によりハイリスク選別された人のPET検診が安価に実現する仕組みを展開することだ。

これらの3つは全て健康増進に貢献できる技術・仕組みであり多くの元気老人創出に向けて展開を推進する。これを最初は小回りの利く小さな組織で開始させ徐々にヘルスケアサービス事業として展開し、新たな光産業の創成に寄与したいと考える。

## 【参考文献】

### 【第1章の参考文献】

1. 将来推計人口と高齢者の割合 総務省平成24年度版情報通信白書. 総務省ホームページ 国立社会保障・人口問題研究所資料, 2012.
2. 国民医療費の年次推移(平成22年度2010年度分). 厚生労働省ホームページ, 2010.
3. 年齢階級別一人当たり医療費(平成23年度2011年度分). 厚生労働省ホームページ, 2011.
4. 年間がん罹患者数 国立がん研究センター資料. 朝日新聞デジタル版 2014年5月16日, 2014.
5. 日本人の死亡原因順位. In: 厚生労働省ホームページ, ed., 厚生労働省ホームページ. 厚生労働省ホームページ, 2009.
6. 認知症患者数 平成25年 厚生労働省資料. 読売新聞医療サイト: YomiDr 平成25年 厚生労働省資料, 2013.
7. 介護費用と保険料の推移. 厚生労働省 ホームページ, 2012.
8. がんの病期別「5年生存率」. 全国がんセンター協議会報告資料, 2004.
9. 科学的根拠のあるがん検診. 独立行政法人国立がん研究センターがん情報サービスホームページ, 2011.
10. がん検診の受診率の推移(平成16年度、19年度). 厚生労働省健康局がん対策推進室資料, 2007.
11. 子宮がん、乳がん受診率国際比較. がん対策推進企業アクション資料, 2009.
12. B SW. Audible Frequency Ranges of Music, Speech and Noise. J of the Acoustical Society of America. 1931; 3: pp. 155-66.
13. G B. Experiments in hearing. McGraw-Hill. 1960.
14. Oohashi T, Nishina E, Honda M, et al. Inaudible high-frequency sounds affect brain activity: hypersonic effect. Journal of neurophysiology. 2000; 83: 3548-58.
15. R N. Rupert Neve of Amek Replies. Studio Sound & Broadcasting Engineering. 1992; 3: pp. 21-22.
16. Krueger DW, Gee KL, Grimshaw J. Acoustical and vibrometry analysis of a large Balinese gamelan gong. The Journal of the Acoustical Society of America. 2010; 128: E18-13.
17. Jones ME, Gee KL, Grimshaw J. Vibrational characteristics of Balinese gamelan metallophones. The Journal of the Acoustical Society of America. 2010; 127: E1197-202.

18. 大橋力. インドネシアの打楽器オーケストラ”ガムラン”. 日本音響学会誌. 1998; 54 巻 9 号: 664-70.
19. Yagi R, Nishina E, Honda M, et al. Modulatory effect of inaudible high-frequency sounds on human acoustic perception. *Neuroscience letters*. 2003; 351: 191-5.
20. Oohashi T, Kawai N, Nishina E, et al. The role of biological system other than auditory air-conduction in the emergence of the hypersonic effect. *Brain research*. 2006; 1073-1074: 339-47.
21. Oohashi T NE, Kawai N, et al.,. High frequency sound above the audible range affects brain electric activity and sound perception. *Audio Engineering Society 91st Convention*. 1991; Preprint 3207.

【第 2 章の参考文献】

1. M.E.Phelps EJH, N.A.Mullani, M.Ter-Pogossian, . Application of Annihilation Coincidence Detection to Transaxial Reconstructed Tomography. *JNM*,. 1975; Vol.16: 210-15.
2. 野原功全、富谷武浩、田中栄一、他、. 多結晶同時計数型ポジトロンカメラの試作. *Radioisotopes*, . 1978.; 27:: 572-77, .
3. N. Nohara ET, T. Tomitani, et al.,. Positologica: A positron ECT device with a continuously rotating detector ring. *IEEE Trans NuclSci*. 1980; ,27:: 1128-36.
4. I.Kanno JU, S.Miura, et al.,. Headtome: A hybrid emission tomography for single photon and positron emission imaging of the brain. *J Comput AssistTomogr*. 1981.; , 5:: 216-26.
5. Y. Hirose YI, Y. Higashi, et al.,. A hybrid emission CT-Headtome II. *IEEE Trans Nucl Sci* 1981.; 29:: 520-23,.
6. 田中栄一. 日本におけるポジトロン断層 (PET) 装置の研究開発のあゆみ 初めての PET 画像から 25 年目を迎えて. In: 医用画像工学仮想博物館, ed., 医用画像工学仮想博物館. 医用画像工学仮想博物館: 医用画像工学仮想博物館, 2004.
7. 浜松ホトニクス株式会社. 脳・精神科学平和探求研究会プレスリリース. In: 浜松ホトニクス株式会社, ed., マインドブレイン, 2014.
8. Okada H. Computed Tomography Apparatus 9002735.0. In: K.K. HP, ed., UK Patent. UK, 1990.
9. Okada H. COMPUTED TOMOGRAPHY APPARATUS 4,961,208. In: K.K. HP, ed., United States Patent. USA, 1990.
10. 岡田裕之. CT 装置 特公平 8-4586. In: 浜松ホトニクス株式会社, ed., 特許公報. 日本, 1996.



11. Yamashita T, Uchida H, Okada H, Kurono T, Takemori T, Watanabe M, Shimizu K, Yoshikawa E, Ohmura T, Satoh N, Tanaka E. DEVELOPMENT OF A HIGH RESOLUTION PET. IEEE Transaction on Nuclear Science. 1990; Vol.37,: 594-99.
12. 山下貴司、岡田裕之. シールドコリメータ 平 5-43425. In: 浜松ホトニクス株式会社, ed., 実用新案公報. 日本, 1996.
13. 内田博、岡田裕之、佐藤伸弘. ポジトロン CT 装置のスライスコリメータ 平 5-55827. In: 浜松ホトニクス株式会社, ed., 特許公報. 日本, 1993.
14. Okada H. HOUSING OF RADIATION DETECTOR 5,030,830. In: K.K. HP, ed., United States Patent. USA, 1991.
15. 山下貴司、内田博、黒野剛弘、吉川悦次、岡田裕之、田中栄一、野原功全、富谷武浩、山本幹男、村山秀雄. ポジトロン CT 装置 平 5-51110. In: 浜松ホトニクス株式会社, ed., 特許公報. 日本, 1993.
16. Watanabe M Uchida H, Okada H, Shimizu K, Satoh N, Yoshikawa E, Ohmura T, Yamashita T, Tanaka E. A high resolution PET for animal studies. (SHR-2000). IEEE Trans Med Imaging 1992; 11(4): 577-80.
17. 佐藤伸弘、内田博、岡田裕之. シンチレーション検出器 実公平 6-5660. In: 浜松ホトニクス株式会社, ed., 実用新案公報. 日本, 1994.
18. 岡田裕之、山下貴司. ポジトロン CT 装置の動物固定装置 特公平 6-41977. In: 浜松ホトニクス株式会社, ed., 特許公報. 日本, 1994.
19. 山下貴司、岡田裕之. ポジトロン CT 装置の小動物固定装置 特公平 6-7161. In: 浜松ホトニクス株式会社, ed., 特許公報. 日本, 1994.
20. Watanabe M, Okada H, Shimizu K, Omura T, Yoshikawa E, Kosugi T, Mori S, Yamashita, T. A high resolution animal PET scanner using compact PS-PMT detectors. Nuclear Science, IEEE Transac. 1997 Vol.44, No.3: 1277-82.
21. 岡田裕之、山下貴司. CT 装置及びその駆動方法 特許第 3793320 号. In: 浜松ホトニクス株式会社, ed., 特許公報. 日本, 2006.
22. 佐藤伸弘、岡田裕之、山下貴司. 懸垂式 CT 装置 特許第 3244776 号. In: 浜松ホトニクス株式会社, ed., 特許公報. 日本, 2001.
23. 岡田裕之、西山新吾、垣内岳春、安藤一郎、塚田秀夫. 放射性薬剤注入装置 特許第 3323628 号. In: 浜松ホトニクス株式会社, ed., 特許公報. 日本, 2002.
24. Tian Y BC, Katabe A, Yamashita T, Liu H. Performance evaluation of the HAMAMATSU SHR22000 whole-body PET scanner using the IEC standard. High Energy Physics and Nuclear Physics. 2006; Vol.30(11): 1123-27.
25. Watanabe M, Shimizu K, Omura T, et al. A new high-resolution PET scanner dedicated to brain research. Nuclear Science, IEEE Transactions on. 2002; 49: 634-39.

26. Watanabe M Shimizu K, Omura T, Takahashi M, Kosugi T, Yoshikawa E, Sato N, Okada H, Yamashita T. A New High-Resolution PET Scanner Dedicated to Brain Research. IEEE Transaction on Nuclear Science 1990. 2002; Vol.49, No.3: 634-39.
27. Takaji Yamashita Hiroyuki Okada. PET APPARATUS US 6,858,849 B2. In: K.K. HP, ed., United States Patent. USA, 2005.
28. 山下貴司、岡田裕之. PET SYSTEM WO 01/90779 A1. In: 浜松ホトニクス株式会社, ed., PCT 国際特許公開. PCT, 2001.
29. 山下貴司、岡田裕之. PET 装置 特許第 4781501 号. In: 浜松ホトニクス株式会社, ed., 特許公報. 日本, 2011.
30. Watanabe M, Shimizu K, Omura T, et al. A high-throughput whole-body PET scanner using flat panel PS-PMTs. Nuclear Science Symposium Conference Record, 2003 IEEE, 2003.
31. Watanabe M, Shimizu K, Omura T, Sato N, Takahashi M, Kosugi T, Ote K, Katabe A, Yamada R, Yamashita T, Tanaka E. A High-Throuput Whole-Body PET Scanner Using Flat Panel PS-PMTs. IEEE Transaction on Nuclear Science. 2004; Vol.51, No.3 796-800.
32. Gao F YR, Watanabe M, Liu H. An effective scatter correction method based on single scatter simulation for a 3D whole-body PET scanner (SHR-74000). Chin Phys B 2009; Vol. 18: 3066-72
33. NIRS. 平成 20 年度 次世代 PET 研究報告書 TOF-PET 装置. In: 放射線医学総合研究所, ed., 2009.
34. PET 核医学分科会. 全国 PET 施設数. In: 日本核医学会, ed., 日本核医学会: 日本核医学会, 2014.
35. NEDO. アルツハイマー病などの脳の病態を解明―「次世代 PET 診断システム」を確立―. 2012.
36. NEDO. NEDO\_\_Web ページ\_アルツハイマー病などの脳の病態を解明. In: NEDO, ed., NEDO: NEDO, 2013.
37. 山下貴司. 精神性疾患等の治療に貢献する次世代 PET 診断システムの研究開発. NEDO, 2012.
38. 山下貴司. 脳研究用次世代 PET 装置の開発. Isotope News 2014.
39. E-Yoshikawa. 2014MBS\_abstract. 2014MBS, 2014.
40. E-Yoshikawa. Fixation-free brain PET with SiPM(MPPC) based detectors and motion tracking system. 2014MBS, 2014.

41. E.Yoshikawa IA, T.Kosugi, Y.Shimizu, A.Kakimoto, H.Okada,(Hamamatsu Photonics K.K.) , Y.Ouchi (Hamamatsu University School of Medicine). Study of Fixation-Free Brain PET Measurement. SNM2012. Miami, 2012.
42. E.Yoshikawa. 2012MBS\_abstract. 2012MBS, 2012.
43. 岡田裕之. 認知症、薬剤と装置で病態くつきり 脳診断へ新システム. 静岡新聞朝刊 20130906. 静岡: 静岡新聞社, 2013.
44. 岡田裕之. 新型 PET・識別薬を開発 認知症解明に弾み. 中日新聞朝刊 20130906. 静岡: 中日新聞社, 2013.
45. Takaji Yamashita Mitsuo Watanabe, Hiroyuki Okada,Keiji Shimizu. DATA CORRECTING DEVICE FOR USE WITH COMPUTED TOMOGRAPHY APPARATUS 5,023,894. In: K.K. HP, ed., United States Patent. USA, 1991.
46. Takaji Yamashita Mitsuo Watanabe, Hiroyuki Okada,Keiji Shimizu. Data correcting device for use with computed tomography apparatus 9001321.0. In: K.K. HP, ed., UK Patent. UK, 1992.
47. 晝馬明. 一般財団法人浜松光医学財団 浜松 PET 診断センター.  
<http://www.hmporip/>; <http://www.hmp.or.jp/>, 2014.
48. 井上登美夫. 月刊インナービジョン 2009 年 10 月号特集 2 月刊インナービジョン: 月刊インナービジョン, 2009.

### 【第 3 章の参考文献】

1. 読売新聞. 【PET がん検診に『?』 85%を見抜けず!】 .  
<http://www.nikkeibpc.jp/news/biz06q3/509380/>; 読売新聞, 2006.
2. Nishizawa S, Kojima S, Teramukai S, et al. Prospective evaluation of whole-body cancer screening with multiple modalities including [18F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography in a healthy population: a preliminary report. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2009; 27: 1767-73.
3. 岡田裕之、児玉裕信、新家智美. PET 研究検診結果から言えること. 社内報トピックス: 浜松ホトニクス, 2013.
4. 阿部力. PET 検診の実力と問題点. ARC レポート(RS-840) 旭リサーチセンター 2006 年 3 月, 2006.
5. 西澤貞彦. PET 検診でがんを探る. 環境と健康 Environment and Health. 2010; 23: 20-31.
6. 日本アイソトープ協会. 第 7 回全国核医学診療実態調査報告書. RADIOisotopes. 2013; Vol.62.

#### 【第4章の参考文献】

1. 鳥塚莞爾. 画像で病気を探る” にあたって. 環境と健康 Environment and Health. 2010; Vol.23: 10-11.
2. 尾内康臣. 認知症の病態を映し出す. 環境と健康 Environment and Health. 2010; 23: 12-19.
3. Hiroyuki Okada Satoshi Minoshima et al. Brain FDG PET Imaging in a Population-Based Cohort of Asymptomatic Subjects: Initial Findings., 51th SNM annual meeting 2004. Philadelphia Pennsylvania, 2004.
4. Hiroyuki Okada Satoshi Minoshima. Brain Imaging Council Newsletter September 2004. BIC. SNMMI, 2004.
5. Hiroyuki Okada Satoshi Minoshima. A Thousand Words:SNM Image of the Year Demonstrates Future of Medicine. In: Releases SP, ed., SNMMI Press Releases. SNMMI Press Releases: SNMMI Press Releases, 2004.
6. Kakimoto A, Kamekawa Y, Ito S, et al. New computer-aided diagnosis of dementia using positron emission tomography: brain regional sensitivity-mapping method. PloS one. 2011; 6: e25033.
7. 垣本晃宏、吉川悦次、岡田裕之、西澤貞彦、尾内康臣. 脳領野感度分布図を用いた画像診断支援法による認知症疾患の推移の評価. 臨床放射線. 2012; Vol.57: 1663-68.
8. 垣本晃宏、伊東繁、岡田裕之、西澤貞彦、蓑島聡、尾内康臣. 正常加齢における脳萎縮と糖代謝低下の性差について. 第53回日本核医学会学術総会, 2013.
9. Akihiro Kakimoto HO, Sadahiko Nishizawa, Yasuomi Ouchi. Screening of dementia with a computer-aided diagnosis system designed for large-scale brain medical checkups. Mind Brain Sciences Symposium 2014. Hamamatsu Japan: MBS, 2014.

#### 【第5章の参考文献】

1. B SW. Audible Frequency Ranges of Music, Speech and Noise. J of the Acoustical Society of America. 1931; 3: pp. 155-66.
2. G B. Experiments in hearing. McGraw-Hill. 1960.
3. Oohashi T, Nishina E, Honda M, et al. Inaudible high-frequency sounds affect brain activity: hypersonic effect. Journal of neurophysiology. 2000; 83: 3548-58.
4. R N. Rupert Neve of Amek Replies. Studio Sound & Broadcasting Engineering. 1992; 3: pp. 21-22.

5. Krueger DW, Gee KL, Grimshaw J. Acoustical and vibrometry analysis of a large Balinese gamelan gong. *The Journal of the Acoustical Society of America*. 2010; 128: E18-13.
6. Jones ME, Gee KL, Grimshaw J. Vibrational characteristics of Balinese gamelan metallophones. *The Journal of the Acoustical Society of America*. 2010; 127: E1197-202.
7. 大橋力. インドネシアの打楽器オーケストラ”ガムラン”. *日本音響学会誌*. 1998; 54 巻 9 号: 664-70.
8. Yagi R, Nishina E, Honda M, et al. Modulatory effect of inaudible high-frequency sounds on human acoustic perception. *Neuroscience letters*. 2003; 351: 191-5.
9. Oohashi T, Kawai N, Nishina E, et al. The role of biological system other than auditory air-conduction in the emergence of the hypersonic effect. *Brain research*. 2006; 1073-1074: 339-47.
10. Oohashi T NE, Kawai N, et al.,. High frequency sound above the audible range affects brain electric activity and sound perception. *Audio Engineering Society 91st Convention*. 1991; Preprint 3207.
11. 宮阪栄一. ”高周波の知覚について”. *日本音響学会誌*. 1999; 55: 569-72.
12. 大橋力、渡辺一成、服部和徳. ”非定常音の高域制限による音質変化検知について”. *日本音響学会聴覚研究会資料*. 1984; H-84-42: 1-4.
13. Watanabe M, Shimizu K, Omura T, et al. A new high-resolution PET scanner dedicated to brain research. *Nuclear Science, IEEE Transactions on*. 2002; 49: 634-39.
14. M.E.Raichle WEWM, P.Herscovitch et al. Brain blood flow measured with intravenous H<sub>2</sub>(15)O.II. Implementation and validation *JNuclMed*. 1983; 24: 790-98.
15. Friston K J ea. Statistical parametric maps in functional imaging : a general linear approach. *Human Brain Mapping*. 1995; 2: pp. 189-210.
16. Brown CA, Campbell MC, Karimi M, et al. Dopamine pathway loss in nucleus accumbens and ventral tegmental area predicts apathetic behavior in MPTP-lesioned monkeys. *Experimental neurology*. 2012; 236: 190-7.
17. Trifilieff P, Feng B, Urizar E, et al. Increasing dopamine D2 receptor expression in the adult nucleus accumbens enhances motivation. *Molecular psychiatry*. 2013; 18: 1025-33.
18. Bauer EP. Serotonin in fear conditioning processes. *Behavioural brain research*. 2014.

19. Mavridis IN. Music and the nucleus accumbens. Surgical and radiologic anatomy : SRA. 2014.
20. van de Giessen E, Rosell DR, Thompson JL, et al. Serotonin transporter availability in impulsive aggressive personality disordered patients: A PET study with [(11)C]DASB. Journal of psychiatric research. 2014; 58: 147-54.
21. Bari A, Robbins TW. Noradrenergic versus dopaminergic modulation of impulsivity, attention and monitoring behaviour in rats performing the stop-signal task: possible relevance to ADHD. Psychopharmacology. 2013; 230: 89-111.
22. Eldar E, Cohen JD, Niv Y. The effects of neural gain on attention and learning. Nature neuroscience. 2013; 16: 1146-53.
23. 大橋力. 知覚をこえる音世界と脳 -ハイパーソニック・エフェクトへの招待-. TransTechCommPsycholAcoust, The Acoustical Society of Japan 日本音響学会 聴覚研究会資料. 2006; 36: A7-A18.
24. Yagi R NEOT. A method for behavioral evaluation of the “hypersonic effect” Acoustical Science and Technology 2003; 24: pp.197-200.
25. 小川通範、山崎憲、堀田健治. ” 気導音として伝わる超高周波領域の音が人間に与える影響に関する基礎的検討” . 日本音響学会講演論文集. 2004: 719-20.

【第6章の参考文献】

1. 木嶋豊. “カーブアウト経営革命-新事業切り出しによるイノベーション戦略”. 東洋経済新報社、2007., 2007.
2. 水野利彦、浦上恒幸、江浦茂、江田英雄. “産業創成のためのカーブアウト型起業の現状とその方向性”. 経営情報学会 2008 年春季全国研究発表会、2008, 2008.
3. 内山昌一、江浦茂、江田英雄. “大企業がイノベーションを興すには”. 経営情報学会 2012 年春季全国研究発表会.
4. Kakimoto A, Kamekawa Y, Ito S, et al. New computer-aided diagnosis of dementia using positron emission tomography: brain regional sensitivity-mapping method. PloS one. 2011; 6: e25033.
5. 富樫大樹、太田万理、江田英雄. “中小企業における研究開発によるイノベーションの研究”. 経営情報学会 2012 年春季全国研究発表会, 2012.
6. 前田佳紀、本澤克、松本浩幸、児玉裕信、岡田裕之. 検診情報管理システム及び管理方法 特許第5191693号. In: 浜松ホトニクス株式会社, ed., 特許公報. 日本, 2013.
7. 岡田裕之. 産学連携 ものづくりで医療革新 2014年11月27日朝刊. 静岡新聞. 静岡: 静岡新聞, 2014.



8. Yamasaki Y. Signal processing for active control – AD/DA conversion and high speed processing,. Proc International Symposium on Active Control of Sound and Vibration. 1991: pp. 21-32.
9. P. Heuchert, L. F. Droppleman MLDMMJ. POMS (Profile of Mood States) 日本語版 POMS 短縮版 (ポムス) . 金子書房. 2005.
10. 清水良幸、岡田裕之、吉川悦次、前田佳紀. 高周波付加装置及び高周波付加方法 特許第 5106803 号. In: 浜松ホトニクス株式会社, ed., 特許公報. 日本, 2012.
11. 前田佳紀、岡田裕之、吉川悦次、清水良幸. 音響再生装置 特許第 5286075 号. In: 浜松ホトニクス株式会社, ed., 特許公報. 日本, 2013.
12. 前田佳紀、岡田裕之、吉川悦次、清水良幸. 音響再生装置 特許第 5580919 号. In: 浜松ホトニクス株式会社, ed., 特許公報. 日本, 2014.
13. 15.01.21 中日新聞 認知症予防で共同研究契約
14. 15.01.21 静岡新聞 認知症予防へ共同研究
15. 15.01.26 日経新聞 認知症測定などで連携
16. 15.02.03 朝日新聞 認知症改善へ血流研究

【第 7 章の参考文献】

なし

図表一覧：

【第1章】		
図 1-2-1-1	将来推計人口と高齢者の割合	2
図 1-2-1-2	国民医療費の年次推移（平成 22 年度 2010 年度分）	3
図 1-2-1-3	年齢階級別一人当たり医療費（平成 23 年度 2011 年度分）	4
図 1-2-2-1	年間がん罹患者数	5
図 1-2-2-2	平成 21 年：日本人の死亡原因	5
図 1-2-3-1	介護費用と保険料の推移	6
図 1-3-1-1	がんの病期別「5 年生存率」	7
図 1-3-1-2	科学的根拠のあるがん検診	8
図 1-3-1-3	がん検診の受診率の推移（平成 16 年度、19 年度）	8
図 1-3-1-4	子宮がん、乳がん受診率国際比較	9
図 1-4-1-1	認知症患者の推移	10
図 1-4-1-2	AD の進展によるバイオマーカーの変化	11
図 1-6-1	本論文の構成	14
図 1-6-2	実施した研究内容と GPI 在学期間との関係図	15
【第2章】		
図 2-1-1-1	PET 計測の原理	16
表 2-1-2-1	代表的なシンチレータ材料の特性	18
図 2-1-2-1	PET 解像度の推移	18
図 2-2-1-1	頭部 PET、動物用 PET に関連する特許	21
図 2-2-2-1	4 連角型光電子増倍管(R3309)外観	22
図 2-2-2-2	SHR-1200 座位 PET 計測風景(放射線医学総合研究所にて)	23
図 2-2-2-3	SHR-1200 による <sup>11</sup> C-NMSP 線条体ドーパミン受容体画像	23
図 2-3-1	動物用 PET 装置 SHR-2000 の外観	24
図 2-2-4-1	動物用 PET 装置 SHR-7700 の外観	25
図 2-2-4-2	位置検出型メタルパッケージ 28mm 角型光電子増倍管 (R5900-C8)と 8×4 に配列された BGO クリスタル 検出器ユニット→検出器モジュール→検出器リングの外観	25
図 2-2-4-3	SHR-7700 によるモンキーチェアーと視覚刺激提示装置、 放射性薬剤自動注入装置を用いたサル脳賦活実験風景	26
図 2-2-5-1	全身 PET 装置 SHR-22000 の外観	27
図 2-2-6-1	SHR-12000 仰臥位・座位・立位による PET 計測の様子	28
図 2-2-6-2	SHR-12000 仰臥位タッチパネル式視覚刺激提示・回答装置 を用いた脳賦活 PET 計測の様子	28
図 2-2-7-1	52mm 角フラットパネル PS-PMT(R8400-00-M64)の外観	29

図 2-2-7-2	BGO シンチレータと回路を実装した検出器モジュール	29
図 2-2-7-3	12 列に配列されたモジュールとパーシャルコリメータ	30
図 2-2-7-4	高スループット全身 PET 装置 SHR-92000 の外観	30
図 2-2-8-1	全身 TOF-PET/CT 装置 SHR-74000 の外観	31
図 2-2-8-2	ボランティア FDG 画像 TOF 有無の比較 SHR-74000	32
表 2-2-9-2-1	体動補正機能付き頭部 PET 装置 HITS-655K の主な仕様	33
図 2-2-9-2-1-2	IVS カメラと頭頂方向からの 4 個の LED のステレオ法撮影	34
図 2-2-9-2-2-1	IVS カメラで測定したエルゴメータ運動中の頭部の動きと 四元数による補正結果	35
図 2-2-9-2-2-2	IVS カメラで測定したトレッドミル運動中の頭部の動きと 四元数による補正結果	36
図 2-2-9-2-2-3	3D ホフマンファントムによる PET 再構成画像補正精度確認	37
図 2-2-9-2-2-2-4	健常ボランティアによる PET 再構成画像補正精度確認	37
図 2-2-9-2-2-2-5	体動補正機能付き頭部 PET 装置の外観と検査体位	38
図 2-2-9-3-1	静岡新聞記事 2013 年 9 月 6 日朝刊	39
図 2-2-9-3-2	中日新聞記事 2013 年 9 月 6 日朝刊	40
図 2-3-5-1	全国 PET 施設数の推移（インナービジョン資料を改変）	44
【第 3 章】		
図 3-1-2-1	構造画像と機能画像	48
図 3-1-2-2	FDG を用いた PET 検診	48
図 3-1-2-3	がん細胞の変遷	49
図 3-1-3-1	浜松 PET 診断センター受診者数の推移	50
図 3-1-3-2	新研究検診の参加者年齢構成 (2009 年 11 月～2011 年 10 月)	51
図 3-2-1	浜松 PET 診断センターの外観	52
図 3-3-1	浜松 PET 診断センターでの研究検診（第 I 期）の概要	53
図 3-3-2	研究検診の検査項目	53
表 3-4-1-1	開始後 3 年間の成績	55
図 3-4-2-1-1	研究検診参加者の年代別がん発生数と発生率 (2003 年 8 月～2011 年 7 月)	55
表 3-4-2-1-1	年代別がん発生率の比較	56
図 3-4-2-1-2	研究検診開始前後におけるがん発生数と死亡者数の推移	56
図 3-4-2-2-1	研究検診で発見したがんの種類とステージ (2003 年 8 月～2011 年 7 月)	57
図 3-4-2-3-1	がんの発見区分 (2003 年 8 月～2011 年 7 月)	58
図 3-4-2-4-1	がんの種類別医療費 (2003 年 8 月～2011 年 7 月)	59
図 3-4-2-5-1	研究検診前と研究検診開始後のがん累計医療費	59
図 3-4-2-6-1	旧研究検診参加者のがん死亡率	

	(2003年8月～2009年7月)	60
図 3-5-2-1	浜松 PET 診断センターコース別受診者数の推移	63
【第4章】		
図 4-1-2-1	構造画像と機能画像	66
図 4-1-2-2	FDG を用いた PET 検診	66
図 4-3-1	研究検診の概要	68
図 4-4-1-1	Brain Imaging Council Newsletter の記事	69
図 4-4-1-2	SNMMI プレスリリース	70
図 4-4-2-1	脳疾患診断支援法(CAD)のアルゴリズム	72
図 4-4-2-2	脳オプションコースの内容	72
【第5章】		
Table5-3-1-1-1	Configuration of recording devices and analysis software	75
Fig.5-3-1-1-1	Overview of recording devices and analysis software	76
Table5-3-1-2-1	Configuration of Acoustic stimulation system	76
Fig.5-3-1-2-1	Overview of Acoustic stimulation system	77
Fig.5-3-1-3-1	Frequency characteristics of the sound source	77
Table5-3-2-1-1	Configuration of EEG equipment and analysis software	79
Fig.5-3-2-1-1	Experimental setting of EEG measurement	79
Fig.5-3-2-2-1	Experimental setting of PET measurement using PET	80
Fig.5-3-2-2-2	Protocol of the brain activation PET study	81
Table5-3-2-2-1	PET measurement time of Brain activation study by the sound stimulus	81
Fig.5-4-1-1-1	Average ratio of the occipital EEG $\alpha$ wave component during the sound stimulus	83
Fig.5-4-1-1-2	Topography of the occipital EEG $\alpha$ wave during the sound stimulus	83
Fig.5-4-1-2-1	Brainactivation by the hypersonic inaudiblesoundin younger subjects (Windorchestra symphony “SymphonicParadise”)	84
Fig.5-4-2-1-1	Brainactivation by the hypersonic inaudiblesoundof source in elderly subjects	85
【第6章】		
図 6-1-1	カーブアウト型組織と親企業との関係図	88
図 6-1-2	親企業と企業内起業ベンチャーの関係	89
図 6-1-3	企業内起業ベンチャーにおけるペーパーレスフィルムレス 画像診断システム	91
図 6-1-4	データベース診断法による組込み型脳画像診断支援法 (CAD)	91
図 6-2-1	静岡新聞記事 2014年11月27日朝刊	94

Table6-3-1-1	Protocol of psycho-behavioral assessments in the sound-effect follow-up study	95
Table6-3-1-2	List of Acoustic stimulus sound source	97
Fig.6-3-2-1	Changes in mood (vigor) by POMS	99
Fig.6-3-2-2	Changes in mood (anger) by POMS	100
Table6-3-3-1	Summary of questionnaire in two groups	101
図 6-3-4-1	脳活性に関する仮説・脳幹の特徴	102
図 6-4-1	新たなヘルスケアサービスの展開	103
図 6-5-1	中日新聞 2015 年 1 月 21 日朝刊	106
図 6-5-2	静岡新聞 2015 年 1 月 21 日朝刊	107
図 6-5-3	日本経済新聞 2015 年 1 月 26 日朝刊	108
図 6-5-4	朝日新聞 2015 年 2 月 3 日朝刊	109

【第 7 章】

なし

【謝辞】

この研究を長年に渡りサポートしていただいた浜松ホトニクス株式会社、晝馬輝夫会長、晝馬明代表取締役社長、故鈴木義二元中央研究所長、原勉中央研究所長、また、検証実験に協力いただいた被験者の皆様、財団法人・日本老人福祉財団・浜松ゆうゆうの里、野村千代子施設長、スタッフの皆様、及び入居者の皆様、研究検診に参加いただいた浜松ホトニクスグループの従業員の皆様、日々の検診業務やデータ集計をしてくださった浜松光医学財団浜松 PET 診断センターの医療スタッフはじめ職員の皆様、そして、実験及びデータ解析に尽力いただいた浜松ホトニクス中央研究所 PET 応用 PET 医用グループの研究員の皆様、開発本部 PET 事業推進部並びに画像診断支援グループの研究員の皆様、論文執筆にあたりご指導いただいた光産業創成大学院大学、加藤義章学長並びに指導教官としてご尽力いただいた江田英雄教授、そして藤田和久教授、横田浩章准教授、内藤康秀准教授、中原伸一郎講師、教員の皆様、及び事務局、学生の皆様に感謝し、この場を借りて厚く御礼申し上げます。

2015年2月 岡田 裕之



# 業績目録

## 1. 論文 (学位論文関係)

- (1) 岡田裕之、清水良幸、吉川悦次、江田英雄、尾内康臣：  
「高周波非可聴音による脳賦活、若中年者と健常高齢者に対する PET と EEG による検証」  
日本レーザー医学会誌 (査読有。原著論文として 2015 年 1 月掲載決定通知。印刷中。)
- (2) 垣本晃宏、吉川悦次、岡田裕之、西澤貞彦、尾内康臣：「脳領野感度分布図を用いた画像診断支援法による認知症疾患の推移の評価」、臨床放射線、Vol.57, No.12, 2012 (査読有)
- (3) Akihiro Kakimoto, Yuichi Kamekawa, Shigeru Ito, Etsuji Yoshikawa,  
Hiroyuki Okada, Sadahiko Nishizawa, Satoshi Minoshima, Yasuomi Ouchi :  
New Computer-Aided Diagnosis of Dementia Using Positron Emission  
Tomography: Brain Regional Sensitivity-Mapping Method, PLoS ONE [www.plosone.org](http://www.plosone.org), Volume 6,  
Issue 9, September 2011 (査読有)
- (4) Sadahiko Nishizawa, Shinsuke Kojima, Satoshi Teramukai, Masayuki Inubushi, Hironobu  
Kodama, Yoshiki Maeda, Hiroyuki Okada, Bin Zhou, Yoji Nagai, and Masanori Fukushima:  
Prospective Evaluation of Whole-Body Cancer Screening With Multiple Modalities Including  
[18F]Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography in a Healthy Population :  
A Preliminary Report, JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY, VOLUME 27 ,NUMBER 11,  
APRIL 10 2009 (査読有)
- (5) T.Yamashita, H.Uchida, H.Okada, T.Kurono, T.Takemori, M.Watanabe, K.Shimizu,  
E.Yoshikawa, T.Omura, N.Satoh, E.Tanaka, N.Nohara, T.Tomitani, M.Yamamoto, H.Murayama :  
Development of a High Resolution PET, IEEE TRANSACTIONS ON NUCLEAR SCIENCE,  
Volume 37-2,1990 (査読有)
- (6) M.Watanabe, H.Uchida, H.Okada, K.Shimizu, N.Satoh, E.Yoshikawa, T.Omura, T.Yamashita,  
E.Tanaka : A High Resolution PET for Animal Studies, IEEE TRANSACTIONS ON MEDICAL  
IMAGING Vol.11, No.4, December 1992 (査読有)
- (7) M.Watanabe, H.Okada, K.Shimizu, T.Omura, E.Yoshikawa, T.Kosugi, S.Moro, T.Yamashita : A  
High Resolution Animal PET Scanner using Compact PS-PMT Detectors, IEEE  
TRANSACTIONS ON NUCLEAR SCIENCE, Vol. 44, No.3, June 1997 (査読有)
- (8) M.Watanabe, K.Shimizu, T.Omura, M.Takahashi, T.Kosugi, E.Yoshikawa, N.Satoh, H.Okada,  
T.Yamashita : A High-Resolution PET Scanner Dedicated to Brain Research, IEEE  
TRANSACTIONS ON NUCLEAR SCIENCE, Vol. 49, No.3, June 2002 (査読有)

## 2. 抄録

- (1) 岡田裕之、江田 英雄：「企業内起業イノベータの役割と成功に向けた要件の検討高齢」、  
一般社団法人経営情報学会 2013 年春季全国研究発表大会 予稿集、2013/6/29、東京、  
慶応義塾大学

- (2) H.Okada, S.Minoshima, D.J.Cross, E.Yoshikawa, K.Sakai, S.Nisizawa, M.Inubushi, F.Ozawa, T.Hiruma : Brain FDG PET Imaging in a Population-Based Cohort of Asymptomatic Subjects : Initial Findings, Proceedings of the SNM 51<sup>st</sup> Annual Meeting, June 19-23,2004, Philadelphia, Pennsylvania,USA
- (3) E.Yoshikawa, I.Ando, T.Kosugi, Y.Shimizu, A.Kakimoto, H.Okada, Y.Ouchi : Study of Fixation-Free PET Measurement, SNM 2012 Annual Meeting, June 9-13, 2012 Miami, USA
- (4) E.Yoshikawa, I.Ando, T.Kosugi, Y.Shimizu, A.Kakimoto, H.Okada, Y.Ouchi : Study of Fixation-Free Brain PET, Mind Brain Science Confarence 2012, Feb, 2012 Hamamatsu, Japan

### 3. 学会発表

- (1) 岡田裕之、江田英雄：「企業内起業イノベータの役割と成功に向けた要件の検討高齢」、一般社団法人経営情報学会 2013 年春季全国研究発表大会 予稿集、2013/6/29、東京、慶応義塾大学
- (2) H.Okada, S.Minoshima, D.J.Cross, E.Yoshikawa, K.Sakai, S.Nisizawa, M.Inubushi, F.Ozawa, T.Hiruma : Brain FDG PET Imaging in a Population-Based Cohort of Asymptomatic Subjects : Initial Findings, Proceedings of the SNM 51<sup>st</sup> Annual Meeting, June 19-23, 2004, Philadelphia, Pennsylvania,USA
- (3) 岡田裕之、吉川悦次、ニッ橋昌実、尾内康臣、延澤秀二、菅野敏彦、鳥塚達郎、西谷善樹：「不快音刺激における高周波領域非可聴音の有無による脳内活動の変化」、[核医学 38\(5\): 622-622, 2001.](#)
- (4) 吉川悦次、安藤一郎、小杉壮、垣本晃宏、清水良幸、岡田裕之、尾内康臣：「非拘束頭部用 PET の精度の検討」、第 52 回日本核医学会学術総会 2012/10/11-13、札幌
- (5) E.Yoshikawa, I.Ando, T.Kosugi, Y.Shimizu, A.Kakimoto, H.Okada, Y.Ouchi : Study of Fixation-Free PET Measurement, SNM 2012 Annual Meeting, June 9-13, 2012 Miami, USA
- (6) E.Yoshikawa, I.Ando, T.Kosugi, Y.Shimizu, A.Kakimoto, H.Okada, Y.Ouchi : Study of Fixation-Free Brain PET, Mind Brain Science Confarence 2012, Feb, 2012 Hamamatsu, Japan
- (7) 吉川悦次、安藤一郎、小杉壮、垣本晃宏、清水良幸、岡田裕之、尾内康臣：「非拘束頭部用 b PET の検討」、第 51 回日本核医学会学術総会 2011/10/27-29、筑波

### 4. 知的財産

- (1) 特公平 8-4586 CT 装置 発明者 岡田裕之 公告日 平成 8 年(1996 年)1 月 24 日
- (2) United States Patent No.4,961,208 Computed Tomography Apparatus Hiroyuki Okada Oct.2,1990
- (3) 特許第 3793320 号 CT 装置及びその駆動方法 発明者 岡田裕之 登録日 平成 18 年 4 月 14 日
- (4) 特許第 4781501 号 PET 装置 発明者 岡田裕之 登録日 平成 23 年 7 月 15 日
- (5) 特許第 4409499 号 血栓溶解装置 発明者 岡田裕之、中山禎司、梅村和夫、山下大輔、山下豊、小林克弘 登録日 平成 21 年 11 月 20 日

- (6) United States Patent No.5,023,894 Data Correcting Device for use with Computed Tomography Apparatus Takaji Yamashita, Hiroyuki Okada June.11,1991
- (7) 特許第 5191693 号 検診情報管理システム及び管理方法 発明者 前田佳紀、本澤克、松本浩幸、児玉裕信、岡田裕之 登録日 平成 25 年 2 月 8 日
- (8) 特許第 5243865 号 脳疾患診断システム 発明者 垣本晃宏、清水良幸、小杉壮、岡田裕之 登録日 平成 25 年 4 月 12 日
- (9) 特許第 5106803 号 高周波付加装置及び高周波付加方法 発明者 清水良幸、岡田裕之、吉川悦次、前田佳紀 登録日 平成 24 年 10 月 12 日
- (10) 特許第 5286075 号 音響再生装置 発明者 前田佳紀、岡田裕之、吉川悦次、清水良幸 登録日 平成 25 年 6 月 7 日
- (11) 特許第 5580919 号 音響再生装置(DB) 発明者 前田佳紀、岡田裕之、吉川悦次、清水良幸 登録日 平成 26 年 7 月 18 日

## 5. 公的資金獲得実績

- (1) NEDO 委託研究 浜松ホトニクス「基礎研究から臨床研究への橋渡し促進技術開発」「精神性疾患等の治療に貢献する次世代 PET 診断システムの研究開発」平成 19 年度採択 体動補正技術に関する研究代表者
- (2) NIBIO 委託研究 浜松ホトニクス「保健医療分野における基礎研究推進事業」「レーザ血栓溶解治療システムの開発」平成 22 年度採択 分担研究代表者  
[http://www.nibio.go.jp/part/promote/fundamental/doc/pdf/report/report\\_1002.pdf](http://www.nibio.go.jp/part/promote/fundamental/doc/pdf/report/report_1002.pdf)

## 6. プレスリリース・新聞発表など

- (1) The Society of Nuclear Medicine's 2004 Image of the Year  
"Brain FDG PET Imaging in a Population-Based Cohort of Asymptomatic Subjects: Initial Findings," A Thousand Words: SNM Image of the Year Demonstrates Future of Medicine  
SNM 51<sup>st</sup> Annual Meeting, June 19-23, 2004, Philadelphia, Pennsylvania, USA  
<http://interactive.snm.org/index.cfm?PageID=2630>
- (2) BRAIN IMAGING COUNCIL NEWSLETTER, Functional Brain Imaging, September 2004  
[http://interactive.snm.org/docs/BIC\\_newsletter0904.pdf](http://interactive.snm.org/docs/BIC_newsletter0904.pdf)
- (3) アルツハイマー病などの脳の病態を解明「次世代 PET 診断システム」を確立  
NEDO,浜松医大、浜松ホトニクス合同プレスリリース、2013 年 9 月 5 日、東京、浜松  
[http://www.nedo.go.jp/news/press/AA5\\_100223.html](http://www.nedo.go.jp/news/press/AA5_100223.html)
- (4) 認知症、薬剤と装置で病態くっきり 「脳診断へ新システム」 早期発見にも期待  
静岡新聞 2013 年 9 月 6 日朝刊
- (5) 「新型 PET・識別薬を開発」 認知症解明に弾み  
中日新聞 2013 年 9 月 6 日朝刊

- (6) 光科学技術で拓く脳・精神科学平和探求研究会（第15回）開催 2014年1月30日  
報道資料 公益財団法人 光科学技術研究振興財団 理事長 晝馬 明
- (7) 「ものづくりで医療改革」 産学連携  
静岡新聞 2014年11月27日朝刊
- (8) 「認知症予防で共同研究契約」浜松光医学財団など  
中日新聞 2015年1月21日朝刊
- (9) 「認知症予防へ共同研究」浜松光医学財団 施設運営2社 測定法確立目指す  
静岡新聞 2015年1月21日朝刊
- (10) 「認知症測定などで連携」光医学財団 脳リハビリネットと  
日本経済新聞 2015年1月26日朝刊
- (11) 「認知症改善へ血流研究」浜松ホトニクス、介護施設と共同で  
朝日新聞 2015年2月3日朝刊

## **7. 受賞**

- (1) The Society of Nuclear Medicine's 2004 Image of the Year  
"Brain FDG PET Imaging in a Population-Based Cohort of Asymptomatic Subjects: Initial Findings," A Thousand Words: SNM Image of the Year Demonstrates Future of Medicine  
SNM 51<sup>st</sup> Annual Meeting, June 19-23, 2004, Philadelphia, Pennsylvania,  
USA  
<http://interactive.snm.org/index.cfm?PageID=2630>



特定非営利活動法人 日本レーザー医学会  
Japan Society for Laser Surgery and Medicine

特定非営利活動法人 日本レーザー医学会  
編集委員会 委員長  
栗津 邦男

掲 載 証 明 書

下記の論文について、日本レーザー医学会誌第に掲載が決定したことを証明する。

記

論文掲載決定年月日：2015年1月27日

論文種別：原著

論文表題：高周波非可聴音による脳賦活、若中年者と健常高齢者に対するPETとEEGによる検証

著者氏名：岡田 裕之、清水 良幸、吉川 悦次、江田 英雄、尾内 康臣

筆頭著者所属機関：浜松ホトニクス株式会社 中央研究所 PET 応用 PET 医用グループ

2015年1月27日

- 発行 特定非営利活動法人 日本レーザー医学会  
〒101-8449  
東京都千代田区猿樂町1-5-18  
千代田ビル  
株式会社 ICS コンベンションデザイン内

- 編集委員会  
委員長 栗津 邦男  
大阪大学 大学院 工学研究科  
環境・エネルギー工学専攻 量子エネルギー工学講座



以 上