

令和 3 年 5 月 27 日現在

機関番号：12601

研究種目：挑戦的研究（萌芽）

研究期間：2019～2020

課題番号：19K21577

研究課題名（和文）高齢がん患者に対する化学療法の適応基準に関するバイオマーカー研究

研究課題名（英文）Biomarkers of chemotherapy-induced cognitive impairment in elderly patients

研究代表者

住谷 昌彦（SUMITANI, MASAHIKO）

東京大学・医学部附属病院・准教授

研究者番号：80420420

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 4,100,000円

研究成果の概要（和文）：中高年がん患者と若年がん患者を対象に、化学療法開始前、各投与時、終了6ヶ月、1年時点の基本として血液分析、認知機能テストと脳MRI容積計測を実施し一般化線型混合モデルを用いて2群比較した。神経軸索損傷バイオマーカーpNF-Hは2群に交互作用はなかったが投与回数に応じてpNF-H陽性率、血清値累積血清値は増加した。認知機能テストは、2群に交互作用はなかったが化学療法投与数により悪化した。脳MRI容積計測について変化しなかったが、一部脳領域では交互作用があった。ただし、脳領域の交互作用は中高年齢で減少（萎縮）しているだけでなく増加している領域もあった。抑うつ・不安は化学療法投与数により悪化した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

化学療法の受療に伴う認知機能の低下（ケモブレイン）が観察されたが、抑うつ・不安の心理的問題も並行して生じているため、これによる影響は否定できない。また、pNF-Hの増加が観察されたが脳領域の明らかな萎縮は観察されておらず、その一方で化学療法誘発性ニューロパチーがpNF-H陽性化・増加と並行しており、pNF-Hは末梢神経系での神経ダメージの可能性も考えられた。中高年齢者では各計測項目で群間差がある際に化学療法前の状態悪かった。したがって、これら計測項目の術前状態に応じて神経保護戦略と神経ダメージのスクリーニングを強化する必要があると考えられる。

研究成果の概要（英文）：Middle-aged and younger cancer patients participated in this study. Blood sample analyses, cognitive function test and brain MRI volumetry were conducted at the following 6 time points: before the start of chemotherapy, at the time of each administration, at the end of 6 months, and at 1 year after the chemotherapy. Generalized linear mix model analyses were statistically used to compare these two patient groups. Neural axonal injury biomarker, pNF-H, did not demonstrate the interact effect between the two groups, but the pNF-H positive rate and cumulative serum levels increased according to the times of chemotherapy administrations. There were no changes in brain MRI volumetry, however, there was the interaction effect in some brain regions. In the middle-aged group, some of the brain regions, which demonstrate the interaction effect, became decreased according to the complete of the chemotherapy regimen. The other brain regions, demonstrating the interaction, became increased.

研究分野：緩和医療学

キーワード：化学療法 認知機能障害 高齢者

1. 研究開始当初の背景

超高齢社会に突入した我が国では、がん初発年齢の高齢化が進んでいるだけでなく、がん 10 年生存率が当たり前に議論されるようになってきた通りがん治療の長期化を背景として、がん患者の老い(年単位の経時的な加齢性変化)も顕著になっている。特に高齢がん患者の死亡に影響を与える因子として加齢に伴う認知機能の低下(*Crit Rev Oncol Hematol* 2003)が知られており、認知機能の低下は軽度認知機能障害(mild cognitive impairment)の段階からがん以外にも様々な疾患の死亡率を増加させ、QOL への悪影響も著しい(*J Am Geriatr Soc* 1998)。がん化学療法の合併症として、神経毒性による中枢神経系の傷害から認知機能の低下を来す化学療法誘発性認知機能障害(ケモブレイン *ChemoBrain*)が報告(*Ann Oncol* 2008)され、化学療法レジメン完遂後 6 ヶ月時点で脳萎縮が起こっていることも確認されている(*J Clin Oncol* 2012)。ケモブレインでは記憶力低下や注意障害、計算障害など日常生活に直結する問題を引き起こすとされているが、未だその診断基準・方法が確立しておらずケモブレインの発症頻度は 34-75%と報告に幅がある。また、診断法が未確立であるため、その発症予測や予防・治療法についても開発が遅れている。

2. 研究の目的

我々は、ケモブレインの簡便な客観的診断法の確立を目標に、神経軸索損傷バイオマーカーである血清リン酸化ニューロフィラメント重鎖(pNF-H)を用いて、乳がん患者では化学療法の継続により約 60%の患者で血清 pNF-H が陽性となることを明らかにしてきた(Natori, ..., Sumitani, et al. *Clin Cancer Res* 2014)。したがって、我々の先行研究は、血清 pNF-H の計測により化学療法の継続によって神経系に解剖学的ダメージが起こっていることを簡便かつ定量的に明らかにしていると言える。ケモブレインの自覚的症状発現や脳器質的变化は化学療法レジメン最後半~終了後の晩発性(数ヶ月~年単位後)に顕在化する(*ASCO Education Book* 2018)ため、化学療法誘発性ニューロパチー等の急性期合併症のような化学療法中止・減量による患者保護戦略を実施しにくいといった特徴がある。したがって、化学療法初期~少なくとも中期までにケモブレインの発症トリガー徴候を捉えなければ発症予測とケモブレインの予防には繋がらない。本研究では、ケモブレインの発症と重症化を血液検査(pNF-H)で予測することを目指す。

3. 研究の方法

化学療法を受けるがん患者 30 名を対象として、化学療法施行前とクール数毎に血清 pNF-H 値を ELISA kit を用いて計測する。また、化学療法開始前・各クール終了後、化学療法終了 6 ヶ月後、1 年後の時点においてケモブレイン評価方法として国際的に推奨(*Lancet Oncol* 2011)されている認知課題を実施する。血清 pNF-H 値のクール毎の陽性や最大値、累積値について絶対値とその変動率を認知機能テスト結果と関連分析することで、出来るだけ早期にケモブレインの発症予測となるマーカーを探索する。また、こ

の解析にあたっては、化学療法施行前の認知機能や年齢による調整を加え年齢に応じた化学療法誘発性認知機能障害への影響を検討する。

4 . 研究成果

がん患者の予後はがん自体の要因だけでなく、がん患者の加齢性変化、特に認知機能低下が甚大な悪影響を与えることから化学療法誘発性認知機能障害(ケモブレインChemoBrain)の病態理解と対策が必要である。中高年がん患者と若年がん患者を対象に、化学療法開始前、各投与時、終了6ヶ月、1年経過時点を基本として血液試料分析、認知機能テストと脳MRI容積計測を実施し一般化線型混合モデルを用いて2群比較した。神経軸索損傷バイオマーカーpNF-Hは2群に交互作用はなかったが投与回数に応じてpNF-H陽性率、血清値累積血清値は増加した。認知機能テスト(数的運動表象課題、言語・文字認知課題)は、2群に交互作用はなかったが化学療法投与数により悪化した。また、中高齢群では化学療法開始前のテスト成績が悪く群間差のあるテストもあった。脳MRI容積計測について、脳全体・白質・灰白質のいずれも変化しなかったが、一部脳領域では交互作用があった。ただし、脳領域の交互作用は中高齢群で減少(萎縮)しているだけでなく増加している領域もあった。化学療法誘発性ニューロパチーは交互作用があり中高齢群でより悪化していた。抑うつ・不安は、交互作用はないが化学療法投与数により悪化した。

化学療法の受療に伴う認知機能の低下(ケモブレイン)が観察されたが、抑うつ・不安の心理的問題も並行して生じているため、これによる影響は否定できない。また、pNF-Hの増加が観察されたが脳領域の明らかな萎縮は観察されておらず、その一方で化学療法誘発性ニューロパチーがpNF-H陽性化・増加と並行しており、pNF-Hは末梢神経系での神経ダメージの可能性も考えられた。中高齢者では各計測項目で群間差がある際に化学療法前の状態悪かった。したがって、これら計測項目の術前状態に応じて神経保護戦略と神経ダメージのスクリーニングを強化する必要があると考えられる。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
--	---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------