

令和 5 年 5 月 22 日現在

機関番号：15401

研究種目：研究活動スタート支援

研究期間：2021～2022

課題番号：21K20286

研究課題名（和文）がんサバイバーの認知機能障害を引き起こす神経認知と脳活動変化の解明

研究課題名（英文）Investigating cognitive dysfunction in cancer survivors based on neurocognitive and brain activity changes

研究代表者

齊田 和哉（Saita, Kazuya）

広島大学・医系科学研究科（保）・助教

研究者番号：30911565

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 2,300,000円

研究成果の概要（和文）：がん関連の認知機能障害、特にがん化学療法に伴うケモブレインが報告されているが、治療前から生じる場合があり、コンセンサスの得られた評価方法が確立していない。本研究では、文献レビューを通して国際的汎用性があり、国内で使用可能なケモブレイン評価ツールを見出した。さらに、臨床使用可能なポータブル型脳活動測定機器の安全性と測定プロトコルを確立した。その成果を基に、大学病院との共同研究にて、消化管がんの化学療法前後の認知機能を調査する縦断研究に取り組むことができた。得られた結果として、消化管がんの化学療法開始前の時点では、健常対照群に比して認知機能評価および脳活動評価では差を認めないことが分かった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

ケモブレインおよびCRCIの実態を捉えるために、従来の主観的かつ客観的評価のみならず脳活動評価の観点から多角的評価を用いた研究プロトコルを確立した。また、諸外国に比して本邦からのCRCIの報告は乏しく、乳がん以外の報告数が少ないことがレビュー研究から示されたが、国内の消化管がんを対象とした認知機能障害に関する前向き試験を施行している点で独創的かつ発展性を有しており、学術的・社会的意義を有する。

研究成果の概要（英文）：We have been studying the cancer-related cognitive impairments (CRCI), especially chemotherapy-induced cognitive impairments(CICI) called "chemobrain," which are factors that prevents cancer survivors from returning to society. CRCIs may occur before treatment, and consensus assessment methods have not been identified. In this study, through a scoping review, we found assessment tools of CICI that has international generalizability and can be used nationally. Furthermore, we have successfully established the safety and feasible measurement protocols for a portable neuroimaging device. Based on these results, we conducted a longitudinal study with our university hospital to investigate cognitive function before and after chemotherapy for gastrointestinal cancers. The results showed that there was no significantly difference in cognitive function and brain activity assessments before chemotherapy for the gastrointestinal cancer group compared to the healthy control group.

研究分野：がんの認知機能障害

キーワード：ケモブレイン ケモフォグ ブレインフォグ 化学療法 高次脳機能 NIRS CRCI CRCD

## 1. 研究開始当初の背景

世界的にがん患者の罹患者数および生存率が増加しており、がんサバイバーの社会復帰や生活の質の向上につながる支援が急務である。がんとの共生が求められる中で、がん関連の認知機能障害 (cancer-related cognitive impairments: CRCI)、特に化学療法誘発性の認知機能障害 (ケモブレイン) への対応が近年注目されている。CRCI は、がん患者の 25-75% に生じる (Wefel JS, 2015) が、CRCI の発症率にばらつきが大きい要因の一つとして、評価方法や研究デザインが統一されていないことが挙げられる。また、Janelsins らの報告によると、がん化学療法中に 75% のがん患者に認知機能障害が生じたが、化学療法前の 30% では何らかの認知機能障害をすでに認めていた (Janelsins MC, 2011)。そのため、がん治療前から認知機能低下の有無を調査することが必要である。

ケモブレインを含む CRCI は、簡易的な認知機能スクリーニング検査では捉えることが難しい軽微な症状である。国際推奨される客観的評価には、Hopkins Verbal Learning Test-Revised (HVLT-R)、Trail Making Test (TMT)、Control Oral Word Test (COWA) の神経心理学的評価が挙げられる (Wefel JS et al, 2011)。しかしながら、TMT 以外の評価ツールが国内で流通されておらず、評価すべき認知ドメインが十分に整理されていない。一方で、先述の通り研究デザインに関しては、がん治療前を含む縦断研究であること、健常対象群との比較研究であること、脳活動を含む客観的評価と主観的評価を併用することが推奨されている (Deprez S et al. 2018)。これらの現状の課題から、ケモブレインを含む CRCI の評価プロトコルを確立し、臨床応用可能な研究デザインを作成し実施することが重要であると考えた。

## 2. 研究の目的

本研究では、国内のがんサバイバーを対象に CRCI に至る過程を、認知機能評価に加えて脳活動評価を含む多角的視点から、前向きな観察研究により明らかにすることを主目的とした。そのためにまず、ケモブレイン評価に用いられてきた国際的かつ汎用性のある認知評価ツールおよび認知ドメインを調査するためのスコーピングレビューを行った。そのレビューを基に、臨床使用を視野に入れたポータブル型脳活動の計測プロトコルを含め、実現可能性を有する CRCI 評価の研究デザインを確立することを目的とした。

## 3. 研究の方法

### (1) ケモブレイン評価に関するスコーピングレビュー

これまでのケモブレインを標的とした前向き研究で用いられてきた認知評価ツールおよび認知ドメインを明らかにし、併せて国際的動向や主要な疾患などを調査するために、スコーピングレビューを実施した。Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses extension for Scoping Reviews (PRISMA-ScR) チェックリストを参考にした。データベースは Pubmed、CINAHL、Web of science を選択した。2021 年 10 月までの期間に Medical subject heading (MeSH) とキーワードを用いて検索した結果、1142 本の文献レコードが特定された。適格性と除外項目を基に 2 名の評価者によって独立して対象論文を選定した。神経心理学的評価を用いた客観的評価は、国際生活機能分類 (ICF) コードを基に 7 つの認知ドメインに分類した。各認知ドメインの件数、各ドメインの評価ツールの比率を算出した。それ以外に、患者報告型アウトカム の質問紙を用いた主観的評価、脳構造・機能画像評価を併用した件数と比率、年代に応じた報告件数、地域・国別報告件数、疾患分類などを算出した。

### (2) がん化学療法誘発性の認知機能障害に関する多角的評価を用いた前向き研究

隣接する大学病院と研究協力施設から、適格性基準を満たしたがん化学療法群 (C+) と健常ボランティアの対照群 (HC) を登録した。がん化学療法群の包含基準は、85 歳以下の消化管がんを有し初回化学療法を予定している患者とした。除外基準には、Mini-Mental State Examination (MMSE) が 24 点未満又は認知症の診断がある方、脳卒中や脳転移の疑いがある方、精神障害の既往がある方、貧血や睡眠障害の既往のある方などを挙げた。基本属性として、年齢、性別、教育歴、病前の推定 IQ として Japanese Adult Reading Test (JART) を評価した。認知機能評価および脳活動評価は、レビュー研究の結果を基に、①主観的評価：Functional Assessment of Cancer Therapy- Cognitive Function (FACT-Cog) Version 3 の自覚された認知障害 (Cog-PCI)、自覚された認知能力 (Cog-PCA)、他者からのコメント (Cog-Oth)、生活の質への影響 (Cog-QOL)、②客観的評価：Trail Making Test (TMT) の partA と partB、Rey Auditory Verbal Learning Test (AVLT) 合計、AVLT 再生、AVLT 遅延再生、Verbal Fluency Test (VFT) の合計数、VFT 誤答数 ③脳活動評価：functional near-infrared spectroscopy (fNIRS) を用いた前頭前野の認知課題中のヘモグロビン濃度変化を測定した。fNIRS 機器には、ワイヤレスの携帯型脳計測装置 HOT-2000 (株式会社 NeU) を用いた。測定肢位は座位姿勢で、測定方法および認知課題は先行研究に則りブロックデザイン法を用いた VFT 課題とした (Saita K, et al. 2017)。計測位置は、脳波の 10-20 法を基に Fp1 と Fp2 に相当する前頭極 (内側前頭前野) と外側前頭前野領域とした。測定時期は、がん化学療法群は

化学療法前 (T1) と化学療法 24 週目 (T2) の 2 回、対照群は初回評価時 (T1) と 24 週後 (T2) の 2 回を外来または入院時期に合わせて測定した。

#### 4. 研究成果

(1) ケモブレインの評価ツールおよび認知ドメインに関するスコーピングレビューを実施した結果、認知ドメインでは記憶機能、注意機能、高次認知機能 (遂行機能など) に関するツールの順に多く使用されていることが分かった (図 1)。一方で、評価ツールは一定の神経心理学的評価が使用されている訳ではなく、多彩でばらつきがあることが分かった (図 2)。本レビュー結果を基に、国際的推奨された評価ツールに準じ、使用頻度や臨床使用可能な評価ツールとして、Trail Making Test (TMT)、Rey Auditory Verbal Learning Test (AVLT)、Verbal Fluency Test (VFT) を客観的な神経心理学的評価として本試験に採用した。また、主観的評価では、Functional Assessment of Cancer Therapy- Cognitive Function (FACT-Cog) が大半を占めていたことから、本試験の評価ツールとして採用した。また、他国やアジア圏と比較して国内からの報告が乏しいこと、乳がんの報告が大半を占めるがその他の疾患の報告が不十分であること、主観的評価かつ客観的評価に加えて、脳活動を用いた多角的評価に関する報告が未だ少ないという現状が明らかとなった。本レビュー結果を踏まえて、有用な評価指標を選択し、対象疾患を乳がんに次いで多かった消化器がん患者とした。

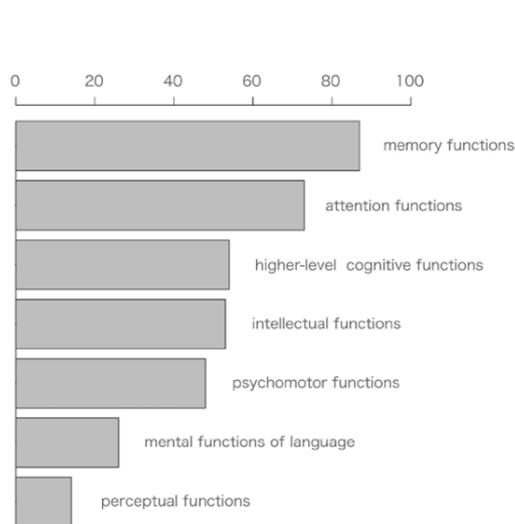


図 1. 使用された認知ドメインの割合  
(Saita K, 2023 の図を使用)

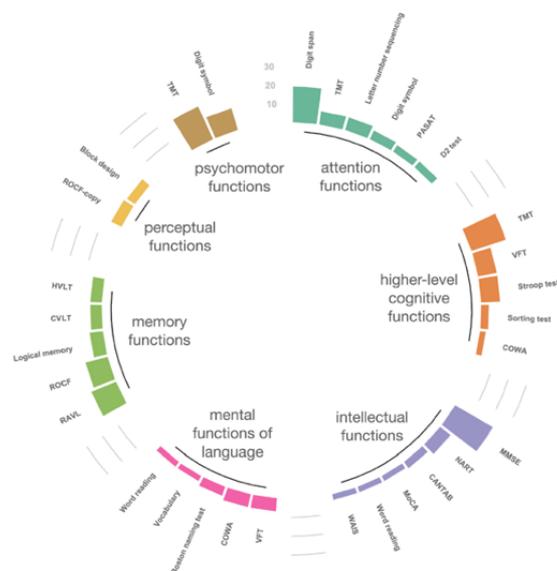


図 2. 使用された評価ツールの割合  
(Saita K, 2023 の図を使用)

(2) レビュー結果を基に対象疾患と評価ツールを選定し、隣接する大学病院と共同での前向き試験を開始した。適格性基準を満たした 25 例が登録された。がん化学療法群 10 例 (食道がん 3 例、胃がん 5 例、大腸がん 2 例) の平均年齢 (±標準偏差) は 69.9±11.8 歳、男性 6 例と女性 4 例、教育歴が 12.9±2.5 年、MMSE が 29.2±1.1 点、JART の予測全検査 IQ が 99.4±12.4 であった。健常対照群 15 例の平均年齢 (±標準偏差) が 63.1±14.8 歳、男性 7 例と女性 8 例、教育歴が 14.0±2.8 年、MMSE が 29.4±1.4 点、JART の予測全検査 IQ が 99.3±11.2 であった。対応のない t 検定あるいはカイ二乗検定を用いて両群の基本属性を比較した結果、年齢 (p=0.21)、性別 (p=0.51)、教育歴 (p=0.31)、MMSE スコア (p=0.69)、JART スコア (p=0.98) のいずれにおいても統計学的有意差を認めなかった。化学療法前のベースライン評価の結果、主要な客観的評価では、TMT-A (p=0.31)、TMT-B (p=0.37)、AVLT 合計 (p=0.34)、AVLT 再生 (p=0.60)、AVLT 遅延再生 (p=0.12)、VFT 合計 (p=0.69) といずれの評価においても両群に有意差を認めなかったが、VFT 合計を除く全ての評価でがん化学療法群の平均スコアが低い (TMT では反応時間を要する) 傾向を示した (図 3)。主観的評価では、FACT-Cog の PCI (p=0.91)、PCA (p=0.92) 共に両群において有意差を認めなかった。認知課題中の NIRS のヘモグロビン濃度は右 MPFC (p=0.92)、左 MPFC (p=0.64)、右 LPFC (p=0.49)、左 LPFC (p=0.58) と前頭前野の測定領域において有意差を認めなかったが、全体的に課題の中盤から終盤以降は、がん化学療法群のヘモグロビン濃度が低い傾向を示した (図 4)。化学療法後のデータは統計学的解析を行うには十分なデータを取得できていないが、半年後のフォローアップを満たす 2 例のデータにおいて、客観的認知機能のデータで低下を示した。

以上のことから、ケモブレインを含む CRCI を調査するための評価方法が選定され、施行した多角的評価の研究デザインは臨床使用可能であった。年齢や教育歴など健常対照者と概ね一致した消化管がん患者において、主観的評価と客観的評価および脳機能評価の多角的視点で分析

した結果、少なくとも化学療法開始前のベースライン時点では認知機能低下を認めないことが分かった。さらに、ベースライン時の認知課題中の前頭前野活動も健常対照者と概ね同様の波形を示すことが明らかにされた。本研究課題の今後の展望として、化学療法後の認知機能障害の有無を明らかにするために、引き続き症例を集積しフォローアップ評価を継続していく。がんの認知機能障害の実態を縦断的に調査し、発生機序や病態を明らかにしていくことで、がんの認知機能障害のリハビリテーション支援へと展開していく。

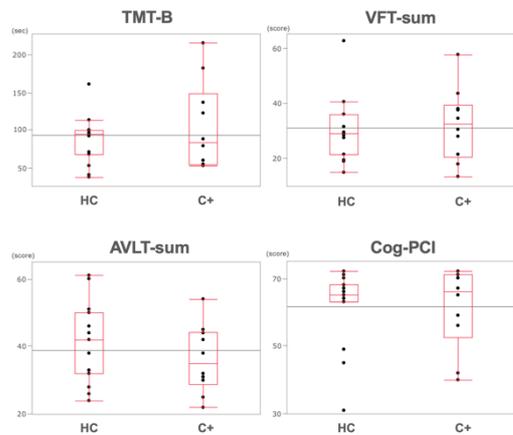


図3. 化学療法前の両群の認知機能評価  
C+:がん化学療法群 HC:健常対照群

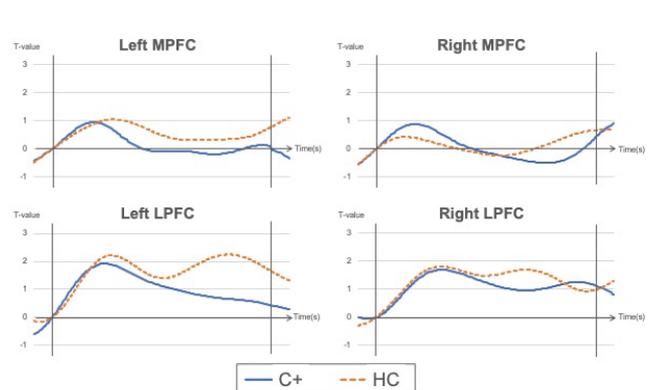


図4. 化学療法前の両群の NIRS 波形  
LPFC:外側前頭前野 MPFC:内側前頭前

<引用文献>

- Deprez S, Kesler SR, Saykin AJ, Silverman DHS, de Ruiter MB, McDonald BC. International Cognition and Cancer Task Force recommendations for neuroimaging methods in the study of cognitive impairment in non-CNS cancer patients. J Natl Cancer Inst. 2018;110(3):223–231.
- Janelins MC, Kohli S, Mohile SG, Usuki K, Ahles TA. An update on cancer- and chemotherapy-related cognitive dysfunction: current status. Semin Oncol. 2011;38: 431–438
- Saita K, Ogata T, Watanabe J, Tsuboi Y, Takahara M, Inoue T, et al. Contralateral cerebral hypometabolism after cerebellar stroke: a functional near-infrared spectroscopy study. J Stroke Cerebrovasc Dis. 2017; 26: e69–71
- Saita K, Amano S, Kaneko F, Okamura H. A scoping review of cognitive assessment tools and domains for chemotherapy-induced cognitive impairments in cancer survivors. 2023;17: 1063674
- Wefel, J.S., Vardy, J., Ahles, T. & Schagen, S.B. International Cognition and Cancer Task Force recommendations to harmonise studies of cognitive function in patients with cancer. Lancet Oncology. 2011; 12: 703–708
- Wefel JS, Kesler SR, Noll WW, Schagen SB. Clinical characteristics, pathophysiology, and management of noncentral nervous system cancer-related cognitive impairment in adults. CA Cancer J Clin. 2015;65(2):123-128

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件/うち国際共著 1件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Saita Kazuya, Amano Satoru, Kaneko Fumiko, Okamura Hitoshi	4. 巻 17
2. 論文標題 A scoping review of cognitive assessment tools and domains for chemotherapy-induced cognitive impairments in cancer survivors	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Frontiers in Human Neuroscience	6. 最初と最後の頁 1063674
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3389/fnhum.2023.1063674	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 該当する

〔学会発表〕 計4件（うち招待講演 1件/うち国際学会 1件）

1. 発表者名 齊田和哉, 天野暁, 金子史子, 岡村仁
2. 発表標題 がんサバイバーのケモブレイン評価に関する文献レビュー
3. 学会等名 第56回日本作業療法学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 齊田和哉, 天野暁, 金子史子, 岡村仁
2. 発表標題 がん化学療法誘発性の認知機能障害に関する評価ツールおよびドメイン分類のスコopingレビュー
3. 学会等名 第20回日本臨床腫瘍学会学術集会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 齊田和哉, 金子史子, 岡村仁
2. 発表標題 がんに関連した認知機能障害のリハビリテーション評価と援助
3. 学会等名 第119回日本精神神経学会学術総会（招待講演）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Kazuya Saita, Fumiko Kaneko, Shinnosuke Nosaka, Kazuaki Tanabe, Hitoshi Okamura
2. 発表標題 Relationship between the verbal fluency task performance and cortical activity in time segments using a portable functional near-infrared spectroscopy
3. 学会等名 The International Neuropsychological Society Taiwan Meeting 2023 (国際学会)
4. 発表年 2023年

〔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
研究協力者	岡村 仁  (Okamura Hitoshi)	広島大学・医系科学研究科・教授  (15401)	
研究協力者	金子 史子  (Kaneko Fumiko)	広島大学・医系科学研究科・講師	
研究協力者	天野 暁  (Amano Satoru)	北里大学・医療衛生学部・准教授	

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
---------	---------