

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 4 日現在

機関番号：11501

研究種目：基盤研究(B)

研究期間：2010～2014

課題番号：22300345

研究課題名(和文) がん治療に伴う高次脳機能障害に関する統合的研究

研究課題名(英文) Cognitive dysfunction associated with cancer treatment

研究代表者

鈴木 匡子 (Suzuki, Kyoko)

山形大学・医学(系)研究科(研究院)・教授

研究者番号：20271934

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 7,300,000円

研究成果の概要(和文)：癌の化学療法後に出現する高次脳機能障害はchemobrainと呼ばれ、社会復帰の上で大きな問題となる。本研究では、本邦におけるchemobrainの実態を知るために、横断的、縦断的、疫学的に癌患者の認知機能や社会復帰の状況について検討した。横断的研究では乳癌治療後の患者を化学療法の有無により2群に分け、自覚的・他覚的な認知機能障害について調べた。両群で有意差は認められなかったが、個人でみると認知機能低下が示唆される例が存在した。悪性黒色腫、子宮・卵巣癌に対する縦断的研究では化学療法後に認知機能が明らかに低下した例は認められなかった。疫学的調査では自覚的に認知機能変化を訴える回答があった。

研究成果の概要(英文)：We examined cognitive function of patients with cancer in cross-sectional, longitudinal and epidemiologic studies. In the cross-sectional study, breast cancer patients with and without chemotherapy were evaluated using neuropsychological testing and questionnaires on subjective cognitive change. There was not a significant difference in cognitive functions between two groups, but a few had subjective and objective cognitive dysfunction. In the longitudinal study, detailed neuropsychological examination did not reveal change in cognition after chemotherapy among patients with various cancers. In the epidemiologic study on social and functional status among 1163 cancer survivors, a few patients reported self-perceived cognitive concerns in the questionnaires filled out anonymously. Although a variety of factors could contribute to cognitive function in cancer patients, treatment-related cognitive impairment should be considered.

研究分野：神経心理学

キーワード：認知機能 高次脳機能障害 化学療法 悪性新生物

1. 研究開始当初の背景

がんは治療可能な疾患となり、我が国における大腸がん、乳がん、胃がんなどの5年相対生存率は70%を越す。がんの治療中、治療後も社会生活を続ける人が増えており、社会的活動に影響する長期的な副作用の出現は大きな問題である。

1995年以降、がんに対する化学療法後に注意集中力の低下、作業記憶の低下などの高次脳機能障害が出現することが報告されるようになり、chemobrainと呼ばれている¹⁾。MRIで脳に明らかな所見はなく、化学療法による白質脳症とは区別される。また、特定の薬剤と関連するわけではなく、乳がん、大腸がん、肺がん、リンパ腫での報告がある。当初がんやその治療によるストレスに関連したものと見なされたが、神経心理学的検査での異常²⁾、神経機能画像上の変化³⁾、特定の遺伝子多型との関連⁴⁾、動物実験での脳の組織学的変化⁵⁾などが相次いで報告され、脳の器質的变化を伴う高次脳機能障害として欧米では関心が高まっている。しかし、評価に用いる神経心理学的検査の選択や評価についてはまだ検討段階であり、chemobrainの出現率は数パーセントから70-80%と報告によりばらつきがある。

欧米ではchemobrainに関する国際的タスクフォースによる研究の枠組みができつつある^{6),7)}。一方、本邦では系統的な研究は未だなされていない。さらに、chemobrainの出現には個体側の要因も関わっており、日本人におけるchemobrainの実態の把握が急務であると考えられた。

2. 研究の目的

本研究の目的は、1)日本におけるchemobrainの出現率および出現に関連する要因の解明、2)chemobrainで出現する高次脳機能障害の質的特徴の抽出、3)

chemobrainに対する有効な介入方法の検討をすることである

3. 研究の方法

(1) がん治療中の患者における認知機能障害出現に関する横断的研究

chemobrainの報告が最も多い乳がん患者を対象に、がん化学療法と認知機能の関係を横断的に検討する。

【対象】初発の乳がんで通院治療している化学療法または/およびホルモン療法を受けた患者のうち、以下の条件を満たし、研究参加への同意が得られた方；.70歳以下である、.他臓器への転移がない、.神経疾患の既往がない、.全身状態、視力・聴力、精神状態が良好で、神経心理学的検査が施行可能である。

【方法】自覚的、他覚的に認知機能障害の有無を検討するために以下を行い、化学療法を受けた群とそれ以外に分けて、統計学的解析を行った。

.がん治療後の認知機能の自覚的变化の検討。自覚される認知機能の変化について詳細な聞き取りを行った。

.神経心理学的検査による認知機能の検討。Montreal Cognitive Assessment日本語版(MoCA-J)を用いて、全般性注意、言語、記憶、計算、視空間認知、遂行機能について検討した。

.質問紙票による認知機能および生活の質についての検討。認知機能による生活の質への影響の尺度(For patients with cognitive function issues; 以下FACT-Cog)、乳がん患者を対象とした生活の質に関する尺度(For patients with breast cancer; 以下FACT-B)を用いて、日常生活における認知機能とその影響を検討した。

(2) がん化学療法による認知機能への影響に関する縦断的研究

がん化学療法開始前と終了後に詳細な認知

機能検査を行うことにより、化学療法の認知機能への影響を明らかにする。

【対象】がん化学療法を施行する患者のうち、(1)で述べた条件に合致する患者を対象とした。

【方法】一般的な神経心理学的検査、コンピューターを用いた認知機能検査、質問紙票を用いた自覚的な認知機能評価を用いることにより、化学療法前後での認知機能の変化をとらえる。

・神経心理学的検査

MoCA-J、WAIS-III の符号問題、語流暢性検査(カテゴリー、語頭音)で、全般性注意、精神運動速度、言語、記憶、計算、視空間認知、遂行機能について検討する。

・コンピューターを用いた認知機能検査 CogState (CogState Ltd. Melbourne, Australia) のうち、Maze based tasks と Continuous paired association を施行し、遂行機能、視覚性記憶、精神運動速度について定量的に測定する。

・質問紙票による自覚的症状の検討

がんの治療に伴う精神的变化が認知機能に影響する可能性があるため、Hospital Anxiety and Depression Scale 日本語版 (HADS-J)で不安、うつに関して検討した。また、前述の FACT-Cog を用いて、日常生活における認知機能に関する自覚症状について検討した。

・脳 MRI

認知機能検査で客観的に認知機能低下が認められた場合は、脳疾患の合併を除外するために脳 MRI を施行した。

(3) がん患者の社会的活動に関する疫学的調査

がん患者が治療中または治療後に社会復帰できるかどうかは、身体的要因だけでなく、認知機能等も関連する。多数の地域住民に対し、疫学的調査を行い、社会復帰状況について検討した。

【対象】山形県内のがん診療連携拠点病院に平成 23 年 11 月 28 日から 2 週間の間に入院 / 外来受診したがん患者

【方法】質問紙票を手渡しし、回収箱又は郵送にて回収した。質問紙票はがんの種類や部位、治療法に加え、がんと診断された時の就労状況、調査時点での就労状況と日常生活状況に関する質問を含んでいる。

以上の研究は山形大学医学部倫理委員会にて承認され、患者に十分な説明の上、インフォームドコンセントを得て施行した。

4 . 研究成果

(1) がん治療中の患者における認知機能障害出現に関する横断的研究

乳がん患者 33 名が対象となり、平均年齢 54.6 歳(30 - 68 歳)で、病期は 期 - 期が 23 名と比較的初期の患者が多かった。1 例を除き、術後の患者であった。化学療法の有無により化学療法群 19 名、非化学療法群 14 名に分けられ、両群の年齢に有意差はなかった。化学療法としては FEC 療法(エンドキサン, ファルモルピシン, 5-FU) 11 名, TC 療法(ドタキセル, エンドキサン) 5 名, CMF 療法(エンドキサン・メソトレキセート・5-FU) 1 名であった。抗がん剤治療後、平均 2.3 年が経過していた。抗がん剤以外の治療としては、ホルモン療法 26 名、分子標的薬 8 名、放射線療法 10 名と複数の治療法の組合せが多く見られた。

MoCA-J の成績は化学療法群と非化学療法群で差が無く、FACT-B, FACT-cog の得点にも差がなかった。聞き取りによる自覚的な認知機能の変化に関しては、化学療法とホルモン療法を受けた 2 名において、意欲や集中力の低下の訴えがあった。しかし、これらの患者の FACT-cog の得点には異常がみられず、質問紙票の得点には反映されないことが分かった。

(2) がん化学療法による認知機能への影

響に関する縦断的研究

悪性黒色腫 7 名、子宮頸がん 3 名、子宮体がん 5 名、卵巣がん 9 名が対象となった。平均年齢 59 歳で女性が 20 名であった。このうち 6 名が再発や死亡により再検査の対象から外れた。化学療法としては、悪性黒色腫がダカルバジン、ニムスチン、ビンクリスチン、インターフェロン、子宮頸がんがネダプラチン、子宮体がんと卵巣がんはドセタキセル、カルボプラチンが基本的に使用された。

化学療法開始前と化学療法終了後に施行した神経心理学的検査および質問紙票の各項目において、化学療法後に明らかに増悪した項目は認められなかった。各個人においても、化学療法終了後に顕著な検査成績の低下および明らかな認知機能低下の自覚の訴えはみられなかった。

(3) がん患者の社会的活動に関する疫学的調査

2086 名に質問紙票を配布し、1163 名(回収率 55.8%)より回答が得られた。がんの部位は多岐に渡っているが、全体の 52%が化学療法を受けており、手術のみは 28%、放射線のみが 4%であった。病前と同様の社会活動を行えている患者の割合は、手術単独群が 71%であるのに比べ化学療法群は 50%未満と低下していた。病期別の化学療法実施割合をみると、ステージ 0 から 4 で、それぞれ 32%, 42%, 63%, 70%, 73%と増加し、病期が進むほど化学療法を行う患者が増えていた。したがって、化学療法群で社会復帰率が低いのは病期の影響が大きいと考えられるが、chemobrain を含む化学療法の副作用も関与している可能性がある。自由記載による回答の中には、「がん治療後 3 年目で再発なく、復職している患者から「何事もきちんとしないとだめな性格だったのが、何故かできなくなり、困っている」という意見も寄せられた。本調査は無記名

による疫学的調査のため、認知機能の詳細は検討できなかったが、chemobrain の可能性は否定できないと考えられた。

まとめ

以上をまとめると、日本人を対象とした chemobrain の出現に関する検討において、化学療法を行っていない対象に比べて、化学療法を行った場合に明らかな認知機能障害を呈するという結果は得られなかった。ただし、個別の例でみると、軽度の認知機能低下を自覚する場合があります。今回用いた質問紙票や神経心理学的検査などでは十分に捉えられなかった変化がある可能性は否定できない。

本研究の限界として、種々の部位のがんを対象としたために、化学療法後の全身状態、機能状態、活動状態が様々であり、それが情動や認知機能に影響している点が挙げられる。また、がんの進行度によりいくつかの治療法を組み合わせるため、治療方法、進行度、全身状態などが相互に関連しており、化学療法だけの影響を抽出することは難しいと思われた。対象人数の少なさも有意差を認めなかった一つの原因と考えられた。

今後は、がんの部位を限定した上で、比較的早期のがん患者多数例を対象にして、社会復帰後も長期に認知機能を観察する研究が必要である。

< 引用文献 >

- 1) Meyers CA, Byrne KS, Komaki R. Lung Cancer 12:231-235, 1995
- 2) Jenkins V, Shilling V, Bloomfield D et al. British Journal of Cancer 94:828-834, 2006..
- 3) Silverman DHS, Dy CJ, Castellon SA et al. Breast Cancer Res Treat 103: 303-311, 2007 .

- 4) Ahles TA, Saykin AJ, Noll WW et al. Pshcho-oncology 12: 612-619, 2003
- 5) Han R, Yang YM, Dietrich J et al. J Biol 7: 1-22, 2008.
- 6) Vardy J, Wefel JS, Ahles T et al. Ann Oncol 19:623-629, 2008
- 7) Wefel JS, Vardy J, Ahles T, Schagen SB. Lancet Oncol 12:703-708, 2011

5 . 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 24 件)

Ito H, Hozawa A, Yamashita H, Kubota I, Nemoto K, Yoshioka T, Kayama T, Murakami M. Employment status among non-retiered cancer survivors in Japan. European Journal of Cancer Care. 2015 doi: 10.1111/ecc.12304. (in press)

Suzuki S, Okada M, Shibuya K, Seino M, Sato A, Takeda H, Seino S, Yoshioka T, Kitanaka C. JNK suppression of chemotherapeutic agents-induced ROS confers chemoresistance on pancreatic cancer stem cells. Oncotarget 6: 458-470, 2015
<http://www.impactjournals.com/oncotarget>

Sasahara (Ito) Y, Narimatsu H, Suzuki S, Fukui T, Sato H, Shirahata N, Yoshioka T. Personalization of chemotherapy for metastatic pancreatic cancer. Clin Med Insights: Case Rep 7:59-61, 2014
 doi: 1-.4137/CCRep.S14478

Nemoto K, Murakami M, Ichikawa M, Ohta I, Nomiya T, Yamakawa M, Ito Y, Fukui T, Yoshioka T: Influence of a multidisciplinary cancer board on treatment decisions. Int J Clin Oncol 18:574-577, 2013
 doi: 10.1007/s10147-012-0420-x

Ito Y, Narimatsu H, Fukui T, A. Fukao A, Yoshioka T : Critical review of “Public domain application”: a flexible drug

approval system in Japan. Ann Oncol 24: 1297-1305, 2013
 doi:10.1093/annonc/mdt020

Suzuki S, Ito Y, Fukui T, Orihara M, Nakamura S, Takahashi M, Fujimoto H, Kimura W, Yoshioka T: Two cases of gastric cancer with peritoneal carcinomatosis successfully responding to combination chemotherapy of S-1 and cisplatin, leading to clinical complete response. Int Canc Conf J 2:201-205, 2013
 doi:10.1007/s13691-013-0090-1

Shibuya Y, Kawakatsu S, et al. Comparison of entorhinal cortex atrophy between early-onset and late-onset Alzheimer’s disease using the VSRAD, a specific and sensitive voxel-based morphometry. Int J Geriat Psych 28:372-376, 2013
 doi:10.1002/gps.3834

Hayashi H, Kawakatsu S, et al. Application of the VSRAD, a specific and sensitive voxel-based morphometry, to comparison of entorhinal cortex atrophy between dementia with Lewy bodies and Alzheimer’s disease. Dementia Geriat,Cog Dis 34: 328-331, 2012
 doi:10.1159/000345792

Tanji K, Iwasaki M, Nakasato N, Suzuki K. Face specific broadband electrocorticographic spectral power change in the rhinal cortex. Neurosci Lett 515: 66-70, 2012
 doi: 10.1016/j.neulet.2012.03.020

〔学会発表〕(計 22 件)

鈴木匡子。chemobrain - 化学療法による認知機能障害 - 。第 79 回日本皮膚科学会東京・東部支部合同学術大会 2016.2.20-21 京王プラザホテル(東京)

吉岡孝志。癌性胸膜炎・心膜炎・腹膜炎の治療戦略。第 12 回日本臨床腫瘍学会学術集会 2014.7.17 - 19 福岡国際セ

ンター（福岡県福岡市）

吉岡孝志。抗癌剤の薬理作用と薬物有害反応。日本癌治療学会 第6回データマネージャー教育集会 2013.8.24 - 25 東京ファッションタウン（東京）

鈴木匡子。病巣からみた神経心理学。第54回日本神経学会学術大会 2013.5.21 - 24 東京国際フォーラム（東京）

吉岡孝志。抗がん剤の薬物相互作用。第10回日本臨床腫瘍学会学術集会 2012.7.26 - 28 大阪国際会議場（大阪）

鈴木匡子。非定型認知症への臨床的アプローチ。第52回日本神経学会学術大会 2011.5.18 - 20 名古屋国際会議場（愛知県名古屋市）

斎藤尚宏。日本語版モントリオール認知評価（MoCA-J）によるパーキンソン病の認知機能の検討。第52回日本神経学会学術大会、2011.5.18 - 20 名古屋国際会議場（愛知県名古屋市）

〔図書〕(計6件)

山形大学大学院医学系研究科医療政策学講座（村上正泰）他、「がん患者の就労支援・社規復帰に関する調査」、山形大学蔵王協議会、山形、2012 pp84

6. 研究組織

(1)研究代表者

鈴木 匡子 (SUZUKI, Kyoko)
山形大学・大学院医学系研究科・教授
研究者番号：20271934

(2)研究分担者

吉岡 孝志 (YOSHIOKA, Takashi)
山形大学・医学部・教授
研究者番号：90271984

村上 正泰 (MURAKAMI, Masayasu)
山形大学・大学院医学系研究科・教授
研究者番号：00577760
(平成 24 - 26 年度)

川勝 忍 (KAWAKATSU, Shinobu)
山形大学・医学部・准教授
研究者番号：00211178

(平成 22 - 25 年度)

丹治 和世 (TANJI, Kazuyo)
山形大学・大学院医学系研究科・准教授
研究者番号：20512619
(平成 22 - 25 年度)

斎藤 尚宏 (SAITO, Naohiro) H22-25
山形大学・大学院医学系研究科・助教
研究者番号：20534168
(平成 22 - 25 年度)

細矢 貴亮 (HOSOYA, Takaaki)
山形大学・医学部・教授
研究者番号：50143102
(平成 22 年度)

佐藤 和佳子 (SATO, Wakako)
山形大学・医学部・教授
研究者番号：30272074
(平成 26 年度)