

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 5 月 19 日現在

機関番号：11301

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2012～2015

課題番号：24790653

研究課題名(和文)乳がん治療に合併する認知機能障害の諸因子の解明と認知リハビリテーション法の開発

研究課題名(英文)Neural underpinnings of the model of cognitive dysfunction in patients with breast cancer and development of cognitive rehabilitation.

研究代表者

関口 敦(SEKIGUCHI, Atsushi)

東北大学・東北メディカル・メガバンク機構・非常勤講師

研究者番号：50547289

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：近年、長期的予後の改善が著しい乳がん患者において、がん治療に合併する認知機能障害が注目されている。本研究では、閉経後乳がん患者の術前後および術後半年時点での脳形態変化、および認知機能を評価した。術直後で視床の体積減少および、注意機能の低下が認められ、麻酔薬の量との有意な相関が認められた。また、術後半年時点では、手術のみで治療が完了した群ではこれら変化は回復したが、術後内分泌療法を受けた群では回復していなかった。認知リハビリテーション介入研究は、ゲームソフトを利用したパイロット研究を健常群に対して実施したが、注意機能に対して有意な介入効果は認められず、患者群への介入は実施しなかった。

研究成果の概要(英文)：Recently, cognitive dysfunctions in patients with breast cancer have been given attention. In this study, we examined postmenopausal females with breast cancer and age-matched controls. We assessed their cognitive functions and performed brain structural MRI before, shortly after, and 6 months after the surgery. We found the thalamic volume reduction and the attentional dysfunction shortly after surgery as early responses to anesthesia. In addition, these changes in patient without any adjuvant therapy recovered 6 months after surgery, whereas those in patients with an adjuvant hormonal therapy did not. We hypothesized that general anesthesia impacts the brain and its functions in cancer survivors. However, most survivors would recover after surgery if not exposed to other risk factors, including hormonal therapy. As for the cognitive rehabilitation, we failed to find a significant effect of a brain training game on the attentional function in normal elderly subjects.

研究分野：内科学一般(含心身医学)

キーワード：脳・神経 乳がん 認知機能障害 内分泌療法 術後認知機能障害

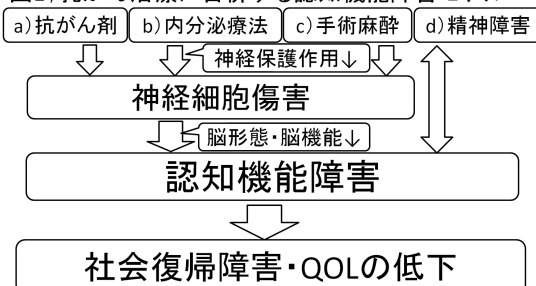
1. 研究開始当初の背景

乳がんは、罹患率の上昇および治療法の進歩による予後の改善により、患者数は増加の一途を辿っており、乳がん治療に対する社会的関心が急激に高まっている。また、予後の改善に伴う療養の長期化により、乳がん患者の社会復帰や生活の質（QOL）の改善が重視され、心身両面でのケアの必要性が増している。社会復帰障害やQOLの低下を生じる要因として、乳がん治療に合併する認知機能障害（記憶、言語、注意力、実行機能の障害など）（Taillibert 2007）が指摘されており、これら認知機能障害に対しても早期から適切な治療を行うことが望ましい。

従来の研究では、乳がん治療に合併する認知機能障害は抗がん剤による神経細胞傷害に起因すると考えられており（Taillibert 2007；図 1a）、抗がん剤の影響による特定の脳形態・脳機能の異常の報告も散見される（McDonald 2010, de Ruijter 2011）。一方で、乳がん治療の主軸となりつつある内分泌療法では、女性ホルモンの働きを抑制することで乳がんの進行・再発を防いでいるが、言語記憶などの認知機能障害が合併することも知られている（Collins 2008）。女性ホルモンには神経細胞保護作用があり（Wise 2002）、内分泌療法が間接的に神経細胞を傷害し、認知機能障害を引き起こすという機序が考えられる（図 1b）。更に、手術時の麻酔に起因する神経細胞傷害（Hudson 2011）、認知機能障害（Newfield 2009）も指摘されており、術後の認知機能障害が生命予後を予測するとの報告もある（Steinmetz 2009）（図 1c）。

上述の治療による影響に加えて、乳がん患者には適応障害、うつ病、せん妄、外傷後ストレス障害（PTSD）などの精神障害が高率に合併することも知られており（Akechi 2001、Matsuoka 2002）、これら精神障害に伴う認知機能障害が乳がん患者の認知機能障害を引き起こすという機序も考えられる（図 1d）。以上のように、乳がん治療に合併する認知機能障害は、抗がん剤、内分泌療法、手術麻酔、精神障害の諸因子から下図の発症機序モデルが考えられる（図 1）。

図1: 乳がん治療に合併する認知機能障害モデル



認知機能障害に対する適切な予防や治療を行うには、抗がん剤の影響のみならず上述の諸因子の影響を弁別することが重要であると考えられる。従来研究で示されている認知機能障害（記憶、言語、注意、実行機能）は、神経可塑性の高い脳部位（海馬、前頭頂ネットワーク、背外側前頭前野）が密接に関係しており（Neves 2008）、治療介入による脳形態、認知機能の回復も十分に見込まれる。

以上の学術的背景から、上記諸因子がどの脳部位の機能障害を生じ、どのような認知機能障害を引き起こすのかを解明することで、脳傷害部位特異的な認知機能障害に対する治療へと道を開くことができるのではとの着想に至った。

2. 研究の目的

本研究の目的は、乳がん治療に合併する認知機能障害に対して、原因となりうる諸因子の影響を解明し適切な治療への道を開くことである。

具体的には、乳がん治療に合併する認知機能障害の発症機序モデル（図 1）を、認知機能検査及び非侵襲的脳機能イメージング技法を用いて検証する。更に、特定された脳部位特異的な認知機能障害に対して、神経可塑性の高い脳機能部位をターゲットとした新たな治療介入方法の開発を目指す。

更に、認知機能障害に関連する諸因子と脳領域を特定し上記モデルの検証を行い、次いで、認知機能障害に対する認知リハビリテーション法のパイロット研究を行い、有効性を評価する。

3. 研究の方法

上述の目的のため、以下の実験を行った。

（1）【実験 1】東北大学腫瘍外科を新規受診する、閉経後の乳がん患者を対象として、手術前（ベースライン）、術後 1 週間以内、術後半年以上経過した時点での認知機能検査（注意機能、記憶、実行機能、抑制能力、流動性知能など）、心理指標（うつ、不安、気分、性格傾向、QOL など）、脳形態・機能計測（MRI による T1 強調画像、拡散強調画像、安静時脳活動）を行った。患者群は、乳がん治療の内容により、手術 + 術後内分泌療法、手術のみ、の 2 群を対象とし、更に年齢と性別、学歴を統制した健常対照群を加えた 3 群による検討を行った。連携研究者である、東北大学腫瘍外科に所属する佐藤千穂医師が、被験者リクルートを担当し、平成 24-25 年度の 2 年間に新規外来受診した閉経後の乳がん患者への声掛けを行い、41 名の患者群を募ることができた。また、対照群 20 名の撮

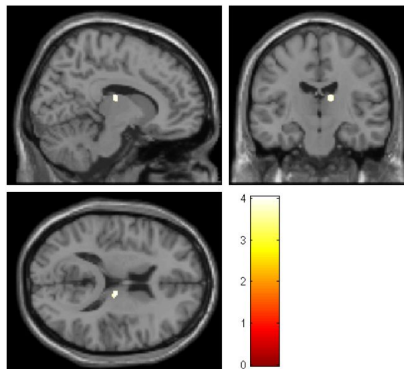
像も並行して行った。平成 26 年度までに、術後 6 か月のデータ、対照群の 6 か月間の縦断データを収集し、最終的に 手術 + 術後内分泌療法群：13 例（年齢：63 ± 8 歳） 手術のみ群：7 例（年齢：57 ± 4 歳） 健常対照群：19 名（年齢：59 ± 5 歳）の 3 点の縦断データを収集した。

(2)【実験 2】認知リハビリテーション介入研究として、作業記憶を訓練することができ、市販のゲーム機の任天堂 DS で実施可能なソフトである『東北大学加齢医学研究所 川島隆太教授監修 ものすごく脳を鍛える 5 分間の鬼トレーニング®（以下：鬼トレ）』を利用した介入効果を、健常高齢者を対象として検証した。本実験は、連携研究者である東北大学加齢医学研究所の竹内光准教授が実施している、健常高齢者を対象とした介入実験の対照群として収集されたデータを活用した。30 名（男：女 = 11:19、年齢 68.8 ± 2.9 歳）の健常高齢者を対象に、3 か月間の『鬼トレ』による介入効果を検証した。

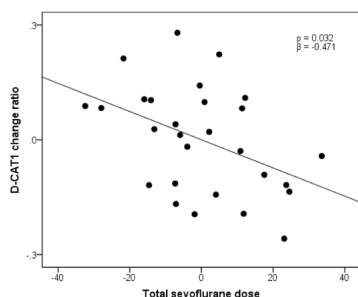
4. 研究成果

(1)【実験 1】術前直後の患者群 30 名、健常群 19 名の縦断データ解析の結果、術直後に患者群において右視床の体積の減少 ($p < 0.05$, small volume correction; 図 2) および注意機能の低下 ($p < 0.0045$, Bonferroni correction) が認められ、注意機能の変化率は手術中の麻酔量と有意に相関していた ($r = -0.471$, $p = 0.032$; 図 3)。

(図 2) 右視床：乳がん患者群において、術直後に体積が減少

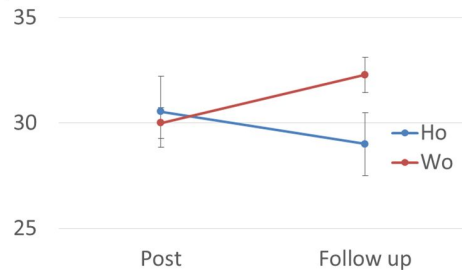


(図 3) 注意機能の変化率（縦軸）と術中の麻酔量（横軸）



術後 6 か月経過時点の患者群の追跡データの解析の結果、手術のみで治療を終えた群では、右視床体積の減少と注意機能の低下は回復していたが、術後内分泌療法を受けていた群では回復していなかった。(図 4、5)

(図 4) 術直後 ~ 6 か月後の注意機能の変化



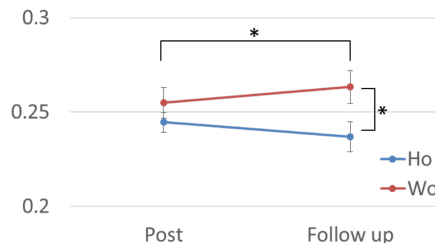
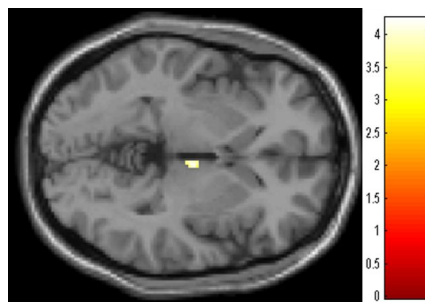
縦軸：注意機能のスコア

Post：手術直後、Follow Up：術後 6 か月

Wo：手術のみで治療を終えた群

Ho：ホルモン療法を受けた群

(図 5) 右視床：術後ホルモン療法群において、体積の回復を認めず



縦軸：右視床灰白質量

Post：手術直後、Follow Up：術後 6 か月

Wo：手術のみで治療を終えた群

Ho：ホルモン療法を受けた群

* $p < 0.05$, paired t-test

(2)【実験 2】健常高齢者を対象とした、『鬼トレ』ソフトを用いた 3 か月間の認知トレーニングの結果、注意機能スコアの改善は認められなかった（介入前：41.63 ± 4.98、介入後：41.95 ± 6.68、 $p = 0.70$ ）。

今回対象とした年齢層では、介入課題の難易度が高かったためか、介入効果は認められず、患者群への介入研究の実施は見送ることとなった。

以上の結果から、乳がん治療に合併する認知機能障害に関して、以下の2点について明らかにすることができた。

乳がん手術において、全身麻酔の影響で視床および注意機能が障害されることが明らかとなった。視床は、全身麻酔薬の主なターゲットでもあり、また注意機能をはじめとする様々な認知機能に関与する部位である。全身麻酔が、術後認知機能障害の初期の病態を形成する要因となっていることが示唆される。

また、術直後に認められた障害は、術後に回復が見込まれるが（Monk 2008）、内分泌療法の影響により回復が阻害されることが明らかになった。内分泌療法は認知機能障害を引き起こすことは知られているが（Collins 2008）、それ自体が特異的な認知機能障害を引き起こすエビデンスは得られていない。今回の結果を得て、内分泌療法は先行する治療や合併症により引き起こされた神経系の障害の回復を阻害することで、認知機能障害を持続させてしまうことが示唆された。

本研究から、乳がん治療には認知機能障害のリスクがあることが改めて示される結果となった。これら認知機能障害は、臨床症状として現れる程大きなものではなく、臨床現場では見逃されがちな軽微な変化であると考えられる。当然のことながら、乳がん治療においては、良好な生命予後を得るために、認知機能障害の出現を懸念して手術や内分泌療法を避けることは望ましくない。一方で、認知機能障害の存在は、治療へのアドヒアランスを低下させる恐れも指摘されている（Kirkpatrick 2014）。軽微な変化に気づき、適切なケアに導くことが重要であると考えている。

5. 主な発表論文等

（研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線）

〔雑誌論文〕（計1件）

Sato C*, Sekiguchi A*, Kawai M, Kotozaki Y, Nouchi R, Tada H, Takeuchi H, Ishida T, Taki Y, Kawashima R, Ohuchi N: "Postoperative structural brain changes and cognitive dysfunction in patients with breast cancer" PLoS ONE 10(11): e0140655. 2015, doi:10.1371/journal.pone.0140655. (* equal contribution) [査読有]

〔学会発表〕（計7件）

佐藤千穂、関口敦、松平泉、事崎由佳、

野内類、竹内光、瀧靖之、河合賢朗、多田寛、石田孝宣、川島隆太、大内憲明 "脳MRIを用いた初発乳癌術後半年の視床体積における神経可塑性の検討" 第116回日本外科学会定期学術集会、2016年4月14日、大阪国際会議場（大阪府大阪市）

Sekiguchi A, Sato C, Kawai M, Ishida T, Taki Y, Ohuchi N, Kawashima R "Recovery from brain volume reduction and cognitive dysfunction 6 months after surgery in patients with breast cancer" The 74th Annual Meeting of the American Psychosomatic Society, 10 Mar 2016, Denver, CO, USA

Sato C, Sekiguchi A, Matsudaira I, Kotzaki Y, Nouchi R, Takeuchi H, Taki Y, Kawai M, Tada H, Ishida T, Kawashima R, Ohuchi N "Neural plasticity of the thalamic volume 6 months after surgical operations in patients with breast cancer" The 21st Annual Meeting of the Organization for Human Brain Mapping, 17 June 2015, Honolulu, HI, USA

佐藤千穂、関口敦、河合賢朗、多田寛、石田孝宣、川島隆太、大内憲明 "脳MRIを用いた乳癌術前後の脳構造変化および認知機能障害の検討" 第115回日本外科学会定期学術集会、2015年4月16日、名古屋国際会議場（愛知県名古屋市）

Sato C, Sekiguchi A, Kotozaki Y, Nouchi R, Takeuchi H, Taki Y, Kawai M, Tada H, Ishida T, Kawashima R, Ohuchi N "Neural underpinnings of postoperative cognitive dysfunctions (POCD) in patients with breast cancer" The 72nd Annual Meeting of the American Psychosomatic Society, 13 Mar 2014, San Francisco, CA, USA

佐藤千穂、関口敦、事崎由佳、野内類、竹内光、瀧靖之、河合賢朗、多田寛、石田孝宣、川島隆太、大内憲明 "乳がん手術前後の脳構造変化および認知機能障害～縦断研究による検討" 第78回日本心身医学会東北地方会、2014年2月22日、長陵会館（宮城県仙台市）

佐藤千穂、関口敦、事崎由佳、野内類、竹内光、瀧靖之、河合賢朗、多田寛、石田孝宣、川島隆太、大内憲明 "乳癌患者における術後認知機能障害の神経

基盤の検討”第113回日本外科学会定期
学術集会、2013年4月11日、福岡国際
会議場（福岡県福岡市）

6. 研究組織

(1) 研究代表者

関口 敦 (SEKIGUCHI, Atsushi)
東北大学・東北メディカル・メガバンク機
構・非常勤講師
研究者番号：50547289

(2) 研究分担者

該当なし

(3) 連携研究者

佐藤 千穂 (SATO, Chiho)
東北大学・大学病院・医員
研究者番号：50746667

竹内 光 (TAKEUCHI, Hikaru)
東北大学・加齢医学研究所・准教授
研究者番号：50598399