

平成 30 年 6 月 20 日現在

機関番号：82612

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2014～2017

課題番号：26780410

研究課題名(和文)骨肉腫の治療に関する心理アセスメント

研究課題名(英文) Neurocognitive Functioning in Survivors of Osteosarcoma

研究代表者

佐藤 聡美 (Sato, Satomi)

国立研究開発法人国立成育医療研究センター・研究所小児がん疫学臨床研究センター・(非)研究員

研究者番号：50597804

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 1,000,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、骨肉腫の患児の認知機能を評価するための基礎データを収集する。具体的には、治療を実施した、あるいは今後実施する約20例の骨肉腫の患児を対象とし、認知心理学的検査を反復して実施することによって、認知心理的能力の推移を把握・分類する。これまで我が国では、小児がん生存者の認知心理学的予後を系統的にフォローしたことがないことをふまえて、本研究は大規模実施を見据えたパイロット研究の位置づけとする。

研究成果の概要(英文)：The survival rate for children with osteosarcoma has improved due to advances in treatment, including intravenous high-dose methotrexate (HD-MTX). Although HD-MTX has been associated with neurotoxic effects among survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia (ALL) and osteosarcoma survivors received HD-MTX at cumulative dosages 4- to 5-fold greater than the children with ALL, the impact of osteosarcoma treatment on neurocognitive functioning has not been well-studied in Japan.

We evaluated the neurocognitive status of 12 children using the Wechsler Intelligence Scale for Children at baseline and annually during a 2-year follow-up period. Of the 12 children, 3 underwent the first testing one month after diagnosis and the remaining children after completion of therapy. Results from cognitive measures were converted to standardized scores using age-adjusted normative data.

研究分野：臨床心理学

キーワード：小児がん 骨肉腫 心理アセスメント 認知機能

1. 研究開始当初の背景

近年小児がん患者の生存率は飛躍的に向上し、70%以上は治癒すると考えられている¹⁾。小児がんの生存率が高くなってきた理由として、診断の技術や治療法の改善などが挙げられる²⁾。

診断技術の向上は、すみやかに腫瘍の性状や進展度の正確な診断を可能にし、治療開始までの時間を短縮した。成人がんと比較して、小児がんは一般に進行が速く、早期から転移しやすいが、化学療法(抗がん剤)や放射線治療に対する感受性は高い。できるだけ早くに治療を開始することで、生存率を高めることとなった。とりわけ、急性リンパ性白血病(ALL)や骨肉腫は70~80%が治癒すると推定されている。ちなみに、小児がんで最も多いのは急性白血病で約3分の1を占め、次いで脳腫瘍、神経芽腫瘍、悪性リンパ腫という順である。

次に、治療法の改善例としては、ALLの標準リスク群の治療において中枢神経系の化学療法を強化することにより、放射線照射をなくした。これは生存率を高めたまま、放射線による合併症を回避する治療計画である。このように、生存率と合併症を天秤にかけ、治療を最適化する試みが続けられている。

しかし、中枢神経系の治療を強化したがゆえに、認知機能に対する影響が懸念されている。認知機能の障害を引き起こすかもしれない主要な原因薬剤のひとつとしてメトトレキサート(MTX)が知られている。MTXの中枢神経毒性については、葉酸の代謝に拮抗するために、髄鞘化を抑制したり、脱髄をはじめとしたりする種々の機序が知られている。ALLでは大量メトトレキサート(high-dose methotrexate; HD-MDX)療法や、MTXを含む髄腔内投与(intrathecal methotrexate; IT-MTX)が行われる。いずれにしても、成長期の小児の脳にあっては髄鞘化に対する影

響は大きいと思われる。

さらに脳の発達状態と小児がんの年齢分布を関連づけると、小児がんの発症は乳児期に最も多く、2歳児に二つ目のピークを認め、その後は漸減し10歳頃から再び上昇するという特徴がある。

ひとつめの発症ピークは、神経芽腫瘍や網膜芽腫、ウィルムス腫瘍などから構成され、出生時から幼児期にかけて発生し、加齢とともに減少していく集団である。

2つめは急性リンパ性白血病で、リンパ組織の働きが活発な幼児期にピークがある。これは脳の神経細胞の髄鞘化が急激に行われる時期である。そのような時期にMTXを投与することは、脳への影響が懸念される。

3つめは、ホジキン病や骨肉腫など、乳幼児期の発生はまれで、学童後期から思春期以降の10歳台に増加していく集団である。骨肉腫は小児の骨原発腫瘍としてはもっとも頻度が高い。また、ALLよりも相対的に高年齢の児に発症するため、脳の成長が進んでいる。そのため、MTX大量療法による認知機能への影響がALLより少ないのではないかと、この見解もある。

しかし、骨肉腫で用いられるMTX大量療法は通常、ALLに比較してより大量のMTXをより短時間で投与する。このようなMTX投与法の違いによる血中濃度や作用持続時間の違いが認知機能に及ぼす影響については現在、全く知られていない。

そこで骨肉腫と同じようにMTXを使用するALLを参考にすると、注意(attention)、情報処理速度(processing speed)、記憶(memory、特に作動記憶 working memory)、言語理解(verbal comprehension)、視覚-運動協応(visual-motor integration)などに障害がみられる一方で、知能(global IQ)は比較的保たれるという報告が多い。

そこで本研究では、骨肉腫の患児に知能検査を行い、治療後に何か脆弱な知的な能力があるかどうかについて調べた。

2. 研究の目的

本研究は、骨肉腫に対する治療後の認知機能についての基礎データを収集することを目的とした。

3. 研究の方法

研究への参加に先だち、本研究計画書について参加施設の施設倫理委員会あるいは IRB の承認を得た。また研究対象者には説明文書を用いて同意を得たうえで、研究登録票を研究事務局に送付して症例登録を行った。

対象となる患児には知能検査（5 歳 0 ヶ月から 16 歳 11 ヶ月には WISC-、17 歳 0 ヶ月から 19 歳 11 ヶ月には WAIS-III）を実施した。WISC- 知能検査の所要時間は 90 分である。WISC-IV 知能検査では全検査知能、言語理解、知覚推理、ワーキングメモリー、処理速度の 5 側面から包括的知能を測定した。

検査のタイミングは、生検前のできるだけ早い時期（MTX の投与が始まっても脱落とはしない）、前回の検査から 1 年後、2 回目の検査から 1 年後、の計 3 回とした（図 1）。

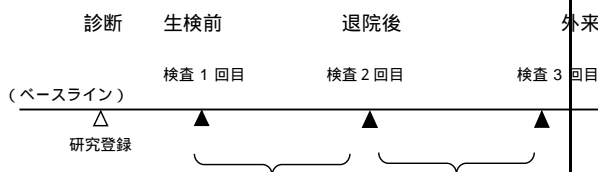


図 1 研究登録と検査スケジュール

4. 研究成果

12 名の骨肉腫の患児に知能検査を実施した（表 1）。その結果を合成得点に換算すると、12 人中 11 人の知的水準が平均域にあった（FSIQ 中央値;100、範囲;63-133）。2 回目の検査（FSIQ 中央値;105、範囲;62-139）も

3 回目の検査（FSIQ 中央値;113.5、範囲;80-141）もほぼ同様の結果となった。1 人の FSIQ が境界域であったことが治療と関連するかどうかは、さらなる精査を要する。

言語理解に関しても、12 人中 11 人が平均域にあった（中央値;100、範囲;63-133）。2 回目の検査（中央値;105、範囲;62-139）も 3 回目の検査（中央値;113.5、範囲;80-141）もほぼ同様の結果となった。

表 1 研究協力者の属性

| 研究協力者 | |
|-------------------------------------|-------------|
| N(%) | |
| 性別 | |
| 男性 | 6(50%) |
| 女性 | 6(50%) |
| | 中央値 (SD) |
| 診断時年齢 | 9.25 (3.14) |
| 検査時年齢 | 13.17(2.98) |
| 診断時からの経過年数 | 2.94(2.75) |
| 初回検査時までの MTX 投与量(g/m ²) | 総投与量 (範囲) |
| 3 例 | 12 (12) |
| 9 例 | 39 (24-72) |

また、MTX 総投与量の違いにおける FSIQ に有意な差はみられなかった。本研究では骨肉腫の治療後の認知機能において顕著な低下がみられなかった。いずれの症例も ALL よりはるかに多い MTX を投与しているにもかかわらず、認知機能に顕著な変化が見られなかったのは、MTX の投与量よりもその暴露時間と関係があるのかもしれない。あるいは、ALL の幼児より脳の発達が進んでいるため、化学療法による影響を受けにくいのかもかもしれない。

今後、12 例でのパイロット研究をもとに、より多くの症例の集積し、結果を検証していく必要がある。

文献

1) 別所文雄、杉本 徹、横森欣司（編）小児がんの診断と治療（第 1 版）、診断と治療社、

2007.

2)別所文雄、横森欣司(編)よく理解できる
子どものがん(第1版)永井書店、2006.

5. 主な発表論文等

〔図書〕(計1件)

佐藤聡美 第6章 がんの治療を受ける子どもをいかに支えるか(病気のひとのこころ:医療のなかでの心理学 日本心理学会(監修)松井三枝、井村修) 誠信書房、2018

6. 研究組織

(1)研究代表者

佐藤 聡美(Sato, Satomi)

国立成育医療研究センター 研究員

研究者番号:50597804