

平成22年 3月31日現在

研究種目：若手研究 (B)

研究期間：2008～2009

課題番号：20790455

研究課題名 (和文) がん化学療法における認知障害とリスク因子の解明

研究課題名 (英文) Cognitive impairment related to cancer chemotherapy

研究代表者

小川 朝生 (OGAWA ASAO)

国立がんセンター (研究所及び東病院臨床開発センター)・精神腫瘍学開発部・室長

研究者番号：10466196

研究成果の概要(和文):

化学療法の発展に伴い長期的な予後が期待できるようになった一方、化学療法後に慢性的に中枢神経系有害事象(認知機能障害)が生じる可能性が指摘されるようになった。この認知機能障害はchemo-brainと総称される。しかし、認知機能障害と化学療法との関連性、その機序に関する検討は未だ途上である。そこでわれわれは、化学療法前後を通して、脳構造画像の変化を追跡し、その病態メカニズムを検討する研究計画を立案し、脳画像の測定技術を確立した。

研究成果の概要(英文):

Cognitive side effects of cancer chemotherapy have received increasing research attention. However, the mechanism for chemotherapy related cognitive changes are still unknown. To clarify the mechanism of cognitive impairment, we conducted the cognitive assessments on a cohort of cancer patients following surgery with MR tensor imaging.

交付決定額

(金額単位:円)

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	2,300,000	690,000	2,990,000
2009年度	1,000,000	300,000	1,300,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,300,000	990,000	4,290,000

研究分野:医歯薬学

科研費の分科・細目:社会医学・公衆衛生学、健康科学

キーワード:疫学、老年医学

## 1. 研究開始当初の背景

がん化学療法が進歩し、予後が期待できるようになった一方、化学療法後に慢性有害事象である認知機能障害を生じることが明らかとなってきた。認知機能障害は集中困難・抑うつなどの精神心理的苦痛を生じ社会復帰の障害や生活

の質(QOL)の低下を生じるため、早期から適切な緩和ケアが提供されることが必要である。従来化学療法を評価する上で、慢性的な有害事象は考慮されなかったため、その発生機序や病態、有効な緩和ケア技術、効果的な治療方法は未だ解明されていない。

化学療法が神経毒性を持つことは知られていたものの、中枢神経系の場合は脳血液関門が存在することから直接の影響はほとんどないと考えられていた。Ahlesらは、化学療法が誘導する認知機能障害を概説し、中枢神経系が傷害される仮説として、①実質的な脳血液関門の機能を果たす汲み出し機能を持つタンパク(Multidrug resistance 1)の機能、②酸化ストレスによるDNAの傷害、③サイトカインによる中枢神経系への間接的な効果、④神経伝達物質濃度の変化、を提示した(Ahles et al., 2007)。しかし、どの機序が関係するのかは未だに明らかではない。

## 2. 研究の目的

われわれは、抗悪性腫瘍薬投薬前後での認知機能の変化、療養生活の質の変化とともに、3Tesla MRIを用いた脳構造画像の変化を追跡することを計画し、その基礎技術の確立を目指す。

## 3. 研究の方法

抗悪性腫瘍薬の投薬前後での脳画像変化および認知機能、療養生活の質を評価するための対象と評価方法、評価時期、目標症例数などパラメータの設定をおこなうことを目的に文献レビューをおこなった。

上記のパラメータを指標に、高磁場MRIを用いた脳内白質の神経線維変化を測定する拡散テンソル解析の計測システムを開発した。

## 4. 研究成果

抗悪性腫瘍薬の投薬前後での脳画像変化および認知機能、療養生活の質を評価するための対象と評価方法、評価時期、目標症例数などパラメータの設定をおこなった。

高磁場MRIを用いた、脳内白質の神経線維変化を測定する拡散テンソル解析の計測システムを開発した。その測定系をもとにプロトコルを計画した。プロトコルを施設倫理審査委員会に諮り、実施中である。

### 【目的】

がん患者における化学療法の施行の有無と脳構造異方性、大脳白質病変、遂行機能の変化、抑うつ症状の重症度との関連性を検討する。

### 【対象】

1. 対象: 国立がんセンター東病院にて加療中の乳がん患者を対象とする。

#### 2. 適格基準

- ①20歳以上の患者
- ②組織学的にがん診断が得られている患者
- ③告知を受けている患者

④Performance Statusが0-1の患者

⑤インフォームド・コンセントが得られている患者

#### 3. 除外基準

①認知症やせん妄など認知障害のために理解が困難な患者

②MRIが施行できない患者(体内に金属を留置しておりMRI検査ができない、閉所恐怖のためにMRI検査が困難な患者)

③脳器質性障害のある患者(髄膜炎、てんかん、神経疾患)

④頭部CTまたは頭部MRIにてがんの脳転移が認められた患者

⑤がん以外の重篤な身体疾患がある患者

⑥重篤な身体症状を有する患者

### 【デザイン】

縦断的研究

### 【調査】

#### 1. 対象となる群

国立がんセンター東病院乳腺科外来を初めて受診する患者で、適格条件を満たす患者を対象とする。

#### 2. 調査方法

①文書を用いて十分な説明をおこなった後に、同意が得られた患者に対して実施する。

②うつ病を含む精神症状を評価することを目的として、DSM-IV診断基準にもとづく構造化面接(SCID)(First 1997)をおこなう。

③医学的、心理・社会的背景情報をカルテおよび面接にて得る。

④抑うつの重症度はMontgomery Asberg Depression Rating Scale (MADRS)により評価する。

⑤国立がんセンター東病院臨床開発センターの3T MRI (GE製)を用いて頭部脳画像を撮像する。

#### 3. 調査時期

上記検査を告知後手術施行前、および術後補助化学療法施行終了直後(4週以内)、初回検査後1年の時期に実施する。

#### 4. 解析方法

化学療法施行の有無と脳画像の変化、遂行機能の変化、抑うつ症状の変化との関連性を検討するために、以下の解析をおこなう。

①乳がん患者を術後補助化学療法施行の有無(施行していたならばレジメンの種類)に従って群に分ける。

②拡散テンソル画像から拡散異方向性マップ

(fractional anisotropy map: FA map)を作成し、化学療法施行前後での局所信号変化をStatistical Parametric Mapping (SPM)法を用いて統計的に解析する。

③化学療法施行前後の局所信号変化と遂行機能、抑うつ症状の変化との関連性を解析する。

#### 【目標症例数】

目標症例数は各群 40 例とする。拡散テンソル解析を用いて化学療法施行の前後での拡散異方値の変化を検討した研究はない。臨床的に意味のある効果量の変化は不明であり、効果量を基としたサンプルサイズの算出は困難である。

過去に化学療法施行前後で神経心理学的検査を実施した研究では、施行群、非施行群おのおの 40 例程度で有意な神経心理学的変化を認めている。本研究においては、過去の研究と同程度の遂行機能の変化を検出できることを目標とし、同等のサンプルサイズを設定した。

#### 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 17 件)

- ① 小川朝生、内富庸介、緩和ケアチームが機能するための課題. 癌の臨床 55: 441-446, 2009.6
- ② 小川朝生、内富庸介、高齢者の精神腫瘍学. 腫瘍内科 3: 505-511, 2009
- ③ 小川朝生、内富庸介、精神腫瘍学クイックリファレンスの作成について. 緩和医療学 11: 20-25, 2009
- ④ 小川朝生、木下寛也、秋月伸哉、内富庸介、がんセンターにおける緩和ケアー緩和ケアにおける抑うつへのアプローチを中心に. 心療内科 13: 193-200, 2009
- ⑤ 小川朝生、薬剤性精神症状を見極める. 看護学雑誌 73: 10-19, 2009
- ⑥ 小川朝生、内富庸介 サイコオンコロジーの役割日本臨床67 Suppl 1:521-527,2009
- ⑦ 小川朝生、がん患者のせん妄・認知症. 日本精神科病院協会雑誌 28: 24-30, 2009
- ⑧ 小川朝生、不安に使用されるBZP, SSRIs 以外の薬物. 最新精神医学 14: 551-555, 2009
- ⑨ 小川朝生、緩和ケアにおけるうつへのアプローチ 現状と課題. Depression Frontier 7:55-60,2009
- ⑩ 小川朝生、せん妄、うつ病に対する治療薬

の使用方法の実際 日本病院薬剤師会雑誌44:1754-1756,2008

- ⑪ 小川朝生、内富庸介 終末期の精神症状 外科治療99(6):566-573,2008
- ⑫ 小川朝生 化学療法による認知機能障害をどのように評価するべきか検討した論文 Mebio Oncology 5:130-133,2008
- ⑬ 小川朝生 緩和ケアの食事療法 食事からこころのケアへ 臨床で役立つ精神腫瘍学の知識 New Diet Therapy 24:123, 2008
- ⑭ 小川朝生、内富庸介 チーム医療とは 基本的な概念の整理. 腫瘍内科 2:273-279, 2008
- ⑮ 山田祐、白井由紀、藤森麻衣子、小川朝生、内富庸介 サイコオンコロジーとは コンセンサス癌治療7:4-7, 2008
- ⑯ 小川朝生、内富庸介、痔癌と精神腫瘍学 Pharma Medica 26:67-70, 2008
- ⑰ 鶴飼聡、小川朝生、篠崎和弘、痛みの TMS治療 臨床精神医学 37:59-65, 2008

[学会発表](計 11 件)

- ① 小川朝生:いかに精神症状に対応するか、第14回日本緩和医療学会学術大会. パネルディスカッション1, 2009.6.19, 大阪市
- ② 小川朝生: 悪性腫瘍における薬物間相互作用, 第22回日本総合病院精神医学会総会. シンポジウム, 2009.11.27, 大阪市
- ③ 清水研、石橋有希、梅澤志乃、和泉秀子、秋月伸哉、小川朝生、藤原康弘、安藤正志、勝俣範之、田村研治、河野勤、清水千佳子、米盛勲、温泉川真由、内富庸介: 外来がん患者に対する精神症状スクリーニングプログラム: 実施可能性と有用性の検討, 第22回日本総合病院精神医学会総会. 一般演題(ポスター), 2009.11.27, 大阪市
- ④ 小川朝生: 悪い知らせの伝え方とその後の対応, 第47回日本癌治療学会学術集会. 教育シンポジウム1, 2009.10.23, 神奈川県横浜市
- ⑤ 小川朝生、内富庸介: 緩和ケアチームが機能するための課題, 第46回日本癌治療学会総会. シンポジウム, 2008.10.31, 名古屋
- ⑥ 小川朝生: 緩和ケアにおけるうつへのアプローチ, 第5回日本うつ病学会総会. シンポジウム, 2008.7.26, 福岡
- ⑦ 小川朝生: サイコオンコロジーにおける心理士の役割とは何か? がん専門病院の精神科医の立場から, 第21回日本サイコオンコロジー学会総会. シンポジウム, 2008.10.9, 東京
- ⑧ 小川朝生: 緩和ケアチームの立ち上げ, 第

21回日本サイコオンコロジー学会総会. 研修会, 2008.10.11, 東京

- ⑨ 小川朝生: がん医療における基本的なコミュニケーション-精神医学の基礎-第21回日本サイコオンコロジー学会総会. 研修会, 2008.10.11, 東京
- ⑩ 小川朝生: せん妄, 第21回日本総合病院精神医学会総会. 研修会, 2008.11.29, 千葉
- ⑪ 小川朝生: 臨床で役立つ精神腫瘍学の知識緩和ケアの食餌療法 食事からこころのケアへ, 第30回日本臨床栄養学会総会. シンポジウム, 2008.10.11, 東京

[図書](計 5 件)

- ① 小川朝生、内富庸介、緩和ケアチームのための精神腫瘍学入門: (編)、医薬ジャーナル社、東京、2009.12
- ② 小川朝生、内富庸介、精神腫瘍学クイックリファレンス: (編)、創造出版、東京、2009
- ③ 藤森麻衣子、小川朝生、内富庸介、サイコオンコロジー: がん治療エッセンシャル
- ④ ガイド、佐藤隆美、藤原康弘、古瀬純司、大山優 (編)、南山堂、東京、2009
- ⑤ 小川朝生、緩和医療におけるうつ病: 新しい診断と治療のABC9 気分障害、上島国利 (編)、最新医学社、東京、2009

[その他]

ホームページ等

<http://pod.ncc.go.jp/>

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

小川 朝生(OGAWA ASAO)

国立がんセンター(研究所及び東病院臨床開発センター)・精神腫瘍学開発部・室長

研究者番号: 10466196