

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 24 年 6 月 15 日現在

機関番号：82606

研究種目：若手研究（B）

研究期間：2010～2011

課題番号：22790580

研究課題名（和文） がん薬物療法にともなう中枢神経傷害の病態に関する研究

研究課題名（英文） Brain metabolic changes for cancer chemotherapy

研究代表者

小川 朝生（OGAWA ASAO）

独立行政法人国立がん研究センター・臨床開発センター・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非侵襲的に評価する測定系を構築し、抗腫瘍薬と脳機能との関連性、療養生活の質（QOL）との関連の検討を開始した。症例の集積は予定通り進み、追跡調査が終了次第、解析を行う予定である。

研究成果の概要（英文）：

Although chemotherapy is beneficial in the treatment of a variety of malignancies, it is also associated with a number of adverse effects. In addition, cognitive changes following chemotherapy sometimes referred to as “chemobrain” or chemotherapy-related cognitive impairment. However, the causality of the associations or biologic mechanisms for the cognitive impairments are uncertain. We have measured the metabolic changes of the brain in the cancer treatment with MR spectroscopy. The study proceeded as scheduled, and upon completion of follow up study, carried out the analysis.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2010 年度	1,800,000	540,000	2,340,000
2011 年度	1,300,000	390,000	1,690,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,100,000	930,000	4,030,000

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、健康学

キーワード：疫学、脳科学、神経イメージング、悪性腫瘍

1. 研究開始当初の背景

多様な作用機作をもつ抗悪性腫瘍薬（抗がん剤）が開発され、がん化学療法が進歩するに従い、長期予後が期待できるようになった。がんを抱えつつ生活をする患者は約 300 万人

といわれ、2015 年には 500 万人を越えると想定される（文献）。がんは治る疾患となった一方、治療による障害を抱えている患者をいかに支援するかが緊急の問題になっている。がん患者の抱える問題の一つに抗悪性腫瘍

薬（抗がん剤）注意・集中力の低下や判断力の低下を自覚し、社会復帰できないケースが取り上げられるようになり、「化学療法による脳障害（chemobrain）」として問題となっている（Vardy 2007）。

がん化学療法が認知障害を引き起こすことは、神経心理学的検査を用いた縦断研究で明らかとなってきた。Schagen(2006)やAhles(2002)らにより、神経心理学バッテリーを用いた追跡がなされ、乳がん患者において化学療法施行後2年以上にわたり、注意力障害や実行機能障害、精神運動速度の低下、空間記憶力の低下が報告されている。しかし、がん化学療法が脳に与える影響は抗腫瘍薬による酸化ストレス、微小循環・代謝障害と言われるものの、動物を用いた毒性試験で検討されたのみであり、ヒトにおいて中枢神経障害を引き起こすメカニズムは検討されていない。

我々のグループでは、がん患者の精神神経症状に関して、形態学および生化学的な調査をおこなってきた。乳がん患者においてうつ病を発症した患者では、左扁桃体の体積が減少していることを報告し(Yoshikawa 2006)、乳がん患者で補助化学療法を受けた患者は施行後に前頭葉を中心に体積が減少していること、体積減少は4年後にも残存することを voxel-based morphometry を用いて明らかにした(Inagaki 2007)。

近年、超高磁場 MRI が国内でも導入されるようになった。3テスラ(T)の超高磁場 MRI は高いS/N比に基づく高空間分解能と高い周波数分解能を持ち、従来のMRIでは困難であった微細構造の描出および拡散テンソル画像による非侵襲的な中枢神経白質構造変化の評価が可能となる。

2. 研究の目的

本研究では、がん化学療法が中枢神経系にどのような影響を与え、どのような認知機能障害を誘導するかを、磁気共鳴画像(MRI)を用いた形態画像をあわせて評価することを計画した。

3. 研究の方法

【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。撮像内容は下のとおりとする。
 - 1) T1強調画像
 - 2) T2強調画像
- ⑥同じく国立がん研究センター東病院臨床開発センターの3T MRI (GE製)を用いて、磁気共鳴スペクトロスコピーによる脳内代謝解析をおこなう。

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磁気共鳴スペクトロスコピーをおこない、関心領域内の脳内代謝物の検出をおこなう。化学療法施行の有無と脳内代謝物信号値の変化との関連性を検討する。

【目標症例数】

目標症例数は各群 40 例とする。

【症例集積期間】

症例集積期間は 2 年とする。

（倫理面への配慮）

研究の施行にあたり、国立がん研究センター倫理審査委員会の承認を得た。また、本研究への協力は個人の自由意志によるものとした。

4. 研究成果

がん化学療法後長期にわたり注意力・集中力の低下を自覚する、いわゆる”Chemo-brain”の病態解明や診断法確立をめざし、ヒト脳内の神経伝達物質と病態との関連を調べるため、強磁場 MRI 装置を用い、ヒト脳内において代表的な抑制性神経伝達物質である GABA を含む低分子量代謝物の含有量を、MRS 法にて非侵襲的に計測する実験系を構築し、in vitro 実験にて、標準的な MRS 計測手法を用いて、GABA の検出感度を調査した。

次に、GABA の C4 メチレンプロトンピークを選択的に検出可能な、スペクトル編集法の一つである MEGA-PRESS 法を導入し、上記 GABA 水溶液ファントムを対象とした計測にて動作確認の後、健常人ボランティアの脳 (n=3) の後頭葉に 2x2x2cm³ の関心領域を置き、256 回加算、約 20 分の in vivo 計測を行った。また、同一の関心領域において、PRESS 法計測 (128 回加算、計測時間約 5 分) も施行し、N-acetylaspartate (NAA) と N-acetyl aspartylglutamate (NAAG)、glycero-phosphocholine (GCh) と phosphocholine (PCh)、glutamate (glu) と glutamine (Gln) の混合ピーク、myo-inositol (mI) のピークを評価した。

最後に、手術が予定されている乳がん患者ボランティアをリクルートし、治療前に MRS 計測を実施した。患者は、術後に補助化学療法を受ける患者群と受けない患者群とに分かれる。前者は、補助化学療法終了直後、及びその 6 カ月後に、また後者は、手術直後、及びその 6 カ月後に、それぞれ MRS 検査を実施する。被検者の脳（後頭葉の正中部、2.5x2.5x2.5 cm³ の領域）において、PRESS 法 (128 回加算、計測時間約 7 分) 及び MEGA-PRESS 法 (384 回加算、計測時間約 20

分)により MRS 測定を行った。PRESS 法にて得られた NAA と NAAG、GCh と PCh、Glu と Gln の混合ピーク、MI のピーク及び MEGA-PRESS 法で得られた、GABA の C4 メチレンプロトン信号を LC (linear combination) model ソフトウェアを用いて解析し、creatine (Cr) および NAA 信号に対する相対濃度を算出した。平成 2 年 8 月より症例の集積を開始し、平成 2 4 年 3 月現在 3 6 名まで登録が進んでいる。

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 38 件)

1. Ito, T., Shimizu, K., Ichida, Y., Ishibashi, Y., Akizuki, N., Ogawa, A., Fujimori, M., Kaneko, N., Ueda, I., Nakayama, K., and Uchitomi, Y., Usefulness of pharmacist-assisted screening and psychiatric referral program for outpatients with cancer undergoing chemotherapy, *Psychooncology*, 査読有, 2011, 20(6): 647-654
DOI:10.1002/pon.1945
2. Ogawa, A., Nouno, J., Shirai, Y., Shibayama, O., Kondo, K., Yokoo, M., Takei, H., Koga, H., Fujisawa, D., Shimizu, K., and Uchitomi, Y., Availability of Psychiatric Consultation-Liaison Services as an Integral Component of Palliative Care Programs at Japanese Cancer Hospitals, *Jpn J Clin Oncol*, 査読有, 2011, [Epub ahead of print]
DOI:hyr174 [pii]
10.1093/jjco/hyr174
3. Ueyama, E., Ukai, S., Ogawa, A., Yamamoto, M., Kawaguchi, S., Ishii, R., Shinosaki, K., Chronic repetitive transcranial magnetic stimulation increases hippocampal neurogenesis in rats. *Psychiatry Clin Neurosci*, 査読有, 2011, 65: 77-81
DOI:10.1111/j.1440-1819.2010.02170.x
4. Shirai, Y., Fujimori, M., Ogawa, A., Yamada, Y., Nishiwaki, Y., Ohtsu, A., Uchitomi, Y., Patients' perception of the usefulness of a question prompt sheet for advanced cancer patients when deciding the initial treatment: a randomized, controlled trial. *Psychooncology*, 査読有, 2011, [Epub ahead of print]

- DOI: 10.1002/pon.1955
5. Shimizu, K., Nobuya, A., Nakaya, N., Fujimori, M., Fujisawa, D., Ogawa, A., Uchitomi, Y., Treatment Response to Psychiatric Intervention and Predictors of Response Among Cancer Patients with Adjustment Disorders, Journal of Pain and Symptom Management, 査読有, 2011, 41 (4): 684-691
DOI: S0885-3924(10)01031-6 [pii]
10.1016/j.jpainsymman.2010.07.011
 6. 小川朝生, (Q)transcranial magnetic stimulation(TMS)の実施状況. 日本医事新報, 査読有, 2011, 55-56
 7. 小川朝生, 「怒る」患者—隠れているせん妄をみつける. 看護技術, 査読有, 2011, 57:70-73
 8. 小川朝生, せん妄を家族に説明する. 看護技術, 査読有, 2011, 57:172-175
 9. 小川朝生, せん妄と認知症の症状の見分け方. 看護技術, 2011, 57: 250-253
 10. 小川朝生, せん妄患者への声のかけ方. 看護技術, 査読有, 2011, 57:565-568
 11. 小川朝生, レスキューが効かない痛み. 看護技術, 査読有, 2011, 57:337-340
 12. 小川朝生, あなたみたいな若い人にはわからないわよ. 看護技術, 査読有, 2011, 57:668-671
 13. 小川朝生, 患者だけではなく家族も不安. 看護技術, 査読有, 2011, 57:741-744
 14. 小川朝生, 告知の後に患者さんが泣いています. 看護技術, 査読有, 2011, 57: 846-849
 15. 小川朝生, 傾聴で解決できること、できないこと. 看護技術, 査読有, 2011, 57: 932-935
 16. 小川朝生, 予期悲嘆は起こさなければならぬのか. 看護技術, 査読有, 2011, 57: 1023-1025
 17. 小川朝生, 患者さんのことを主治医に相談しても話になりません. 看護技術, 査読有, 2011, 57: 1252-1255
 18. 小川朝生, あなたは大丈夫?. 看護技術, 査読有, 2011, 57: 1356-1359
 19. 小川朝生, 終末期がん患者における精神刺激薬の使用. 精神科治療学, 査読有, 2011, 26: 857-864
 20. 小川朝生, SHAREを用いた化学療法中止の伝え方. がん患者ケア, 査読有, 2011, 5: 3-7
 21. 小川朝生, 新しい向精神薬を活用する. 緩和ケア, 2011, 査読有, 21: 606-610
 22. 鈴木真也、川澄賢司、市田泰彦、藤澤大介、小川朝生、渡邊好造、遠藤一司、内富庸介、和泉啓司郎、がん患者における医療用麻薬および向精神薬の実態調査. 医療薬学, 査読有, 2011, 37: 437-441
http://mol.medicalonline.jp/library/journal/download?GoodsID=db5pharm/2011/003707/008&name=0437-0441j&UserID=160.190.244.6&base=jamas_pdf
 23. 小川朝生, ガイドラインの分かりやすい解説. 緩和ケア, 査読有, 2011, 21: 132-133
 24. 小川朝生, 臨床への適用と私の使い方. 緩和ケア, 査読有, 2011, 21: 134-135
 25. 小川朝生, 特集にあたって. レジデントノート, 査読有, 2011, 13: 1194-1195
 26. 小川朝生, 入院患者の不眠とせん妄を鑑別するポイントを教えてください. レジデントノート, 査読有, 2011 13: 1215-1219
 27. 小川朝生, 統合失調症. 看護学生, 査読有, 2011, 58:26-30
 28. 小川朝生, がん専門病院の立場から. 外来精神医療, 査読有, 2011, 11:17-19
 29. 小川朝生, 家族の心理状態について. ホスピスケア, 査読有, 2011, 22:30-55
 30. 小川朝生, 平成 22 年度厚生労働科学研究がん臨床研究成果発表会. Medical Tribune, 査読有, 2011, 44: 22
 31. Shimizu, K., Ishibashi, Y., Umezawa, S., Izumi, H., Akizuki, N., Ogawa, A., Fujiwara, Y., Ando, M., Katsumata, N., Tamura, K., Kouno, T., Shimizu, C., Yonemori, K., Yunokawa, M., Uchitomi, Y. : Feasibility and usefulness of the 'Distress Screening Program in Ambulatory Care' in clinical oncology practice, Psychooncology, . 2010, 19: 718-25
DOI : 10.1002/pon.1616
 32. Asai, M., Akizuki, N., Akechi, T., Nakano, T., Shimizu, K., Umezawa, S., Ogawa, A., Matsui, Y., Uchitomi, Y. : Psychiatric disorders and stress factors experienced by staff members in cancer hospitals: a preliminary finding from psychiatric consultation service at National Cancer Center Hospitals in Japan, Palliat Support Care, 2010, 8: 291-5
DOI : S1478951510000088 [pii]
10.1017/S1478951510000088
 33. Ogawa, A., Shimizu, K., Akizuki, N., Uchitomi, Y. : Involvement of a Psychiatric Consultation Service in a Palliative Care Team at the Japanese Cancer Center Hospital, Jpn J Clin Oncol, : 2010, 14 : 1169-1146
DOI : hyq147 [pii]
10.1093/jjco/hyq147
 34. 白井由紀、梅澤志乃、小川朝生、内富庸

介：がん治療中の患者の精神症状，エビデンスにもとづいたOncologyNursing総集編，査読有，2010 163-7

35. 大谷恭平、山田祐、小川朝生、内富庸介：サバイバーにおける認知機能障害，腫瘍内科，査読有，2010，5：202-210
36. 小川朝生：【がんの告知と看護師の役割 看護師のコミュニケーション技術】医療者間のコミュニケーション，がん看護，査読有，2010，15：50-52
37. 高橋真由美、藤澤大介、小川朝生、内富庸介：【うつを診る】各領域におけるうつ病診療とその対策の実際 緩和ケア領域におけるうつ病，総合臨床，査読有，2010，59：1224-1230
http://mol.medicalonline.jp/library/journal/download?GoodsID=af2sgrsa/2010/05905/015&name=1224-1230.j&UserID=160.190.244.6&base=jamas_pdf
38. 小川朝生：精神科医への期待 いま進められている事業から，精神神経学雑誌，査読有，2010 112：1010-7

[学会発表] (計 8 件)

1. 小川朝生：せん妄の治療指針改訂に向けて，第24回日本総合病院精神医学会総会，ワークショップ，2011. 11. 26，福岡市
2. 小川朝生：疼痛緩和とせん妄に対するアプローチ：Treatment of Delirium，第9回日本臨床腫瘍学会学術集会，シンポジウム12-6，2011. 7. 23，神奈川県横浜市
3. 小川朝生：がん相談支援センターにおけるサイコオンコロジー：今後の展望，第24回日本サイコオンコロジー学会，フォーラム，2011. 9. 30，埼玉県さいたま市
4. 小川朝生：精神腫瘍学の見地から：がん医療におけるコミュニケーションについて，第17回日本死の臨床研究会近畿支部大会，特別講演1，2011. 2. 5，奈良県橿原市
5. 小川朝生：緩和ケアチーム・フォーラムよりよい活動のためにー成熟期への道しるべー，第15回日本緩和医療学会学術大会，職種別フォーラム4 座長，2010. 6. 19，東京都千代田区
6. 小川朝生：患者の意向に沿った治療を考える（意思決定能力），第23回日本サイコオンコロジー学会，JPOSシンポジウム6，2010. 9. 25，愛知県名古屋市
7. 小川朝生：がん患者におけるコンサルテーションの実際，第23回日本総合病院精神医学会総会，GHP精神腫瘍学研修会，2010. 11. 27，東京都千代田区
8. 小川朝生：精神科医への期待 いま進められている事業から，第106回日本精

神神経学会学術総会，シンポジウム21，2010. 5. 21，広島県広島市

[図書] (計 7 件)

1. 内富庸介、小川朝生 (編)、医学書院、2011、精神腫瘍学、413
2. 小川朝生、がん診療に携わるすべての医師のための心のケアガイド、新興交易株式会社出版部、2011、50-56、75-79
3. 小川朝生、向精神薬・身体疾患治療薬の相互作用に関する指針、株式会社星和書店、2011、1-13
4. 内富庸介、小川朝生 (編)、がん患者の心のケア こんなときどうする？サイコオンコロジーを学びたいあなたへ、文光堂、2011、127
5. 小川朝生、サイコオンコロジー、株式会社中山書店、2010、13-25
6. 小川朝生、現代のエスプリ がん患者のこころ、株式会社ぎょうせい、2010、136-147
7. 小川朝生、内富庸介 (編)、精神腫瘍学「ポケットがっ」これだけは知っておきたいがん医療における心のケア、創造出版、2010、152

[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 ASAŌ)
独立行政法人国立がん研究センター・臨床開発センター・室長
研究者番号：10466196