

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 17 日現在

機関番号：14401

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2011～2013

課題番号：23791600

研究課題名(和文) 小児癌生存者における認知機能障害と放射線後幼若脳での白質障害に関する基礎的研究

研究課題名(英文) Basic Research about cognitive function in childhood cancer survivors and leukoencephalopathy after adiation in juvenile brains

研究代表者

山本 福子 (Yamamoto, Fukuko)

大阪大学・医学(系)研究科(研究院)・研究員

研究者番号：30533799

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,100,000円、(間接経費) 930,000円

研究成果の概要(和文)：放射線線量を減量した集学的治療を行った小児髄芽腫患者の中で、長期follow upが可能な症例に経時的な高次脳機能検査(WAIS-R、WISC-R)を行った。治療後から測定までの期間は3～7年(平均4.75年)であった。再発例を除く症例ではtotal IQ:83.6±10.6、verbal IQ (VIQ): 94.4±8.6、performance IQ (PIQ): 74.8±12.8であった。VIQに比してPIQは低下しやすい傾向があり、特に知覚統合、処理速度の低下が認められた。小脳症状、脳神経症状の訴えが強い患児はPIQが低い傾向があった。治療時年齢とIQとの有意な相関は認めなかった。

研究成果の概要(英文)：Pleural cognitive function tests (WAIS-R, WISC-R) were performed for long-term survivors of pediatric medulloblastomas treated by reduced-dose craniospinal irradiation. Interval from onset to measurement was 3-7 years (average 4.75 years). Total IQ was 83.6 (95% CI, 73-94.2), verbal IQ (VIQ) was 94.4 (95% CI, 85.8-103) and performance IQ (PIQ) was 74.8 (95% CI, 62-87.6). PIQ was significantly lower than VIQ, especially at the point of processing speed and visual perception. PIQ was lower in cases with cerebellar ataxia and cranial nerve dysfunction. There is no important relationship between patients' age at diagnosis and IQ.

研究分野：小児脳腫瘍

科研費の分科・細目：脳神経外科学

キーワード：小児悪性脳腫瘍 晩期障害 認知機能 Diffusion Tensor Imaging Quality of Life

1. 研究開始当初の背景

小児脳脊髄腫瘍は、小児がん全体の20-25%を占め、白血病に次いで頻度の高い固形腫瘍である。近年、小児悪性脳脊髄腫瘍の治療成績は、手術治療の進歩のみならず、放射線治療および化学療法を含む集学的治療の進歩により改善した。特に、胚細胞腫や髄芽腫に至っては化学療法感受性が高いことが明らかとなつて以降、様々な抗癌剤のプロトコールが国内外で試験され、生存率や再増悪生存率を向上させている。髄芽腫における数々の臨床試験から、化学療法単独、放射線療法単独の治療成績は、その併用療法に比して成績が悪いことが知られている。現在のほとんどの小児脳腫瘍プロトコールは、化学療法を行った後もしくは同時に、病変もしくは腫瘍床に行う照射と、播種しやすい腫瘍の場合は再発予防を目的とした全脳全脊髄照射が一般的に行われている。

しかし、発達途上の脳脊髄を含む臓器への放射線療法の使用は、成人に比して多大な後遺症や晩期障害を発生させる原因となり得る。特に、3歳以下の小児への放射線治療は、重篤な中枢神経障害の可能性が高いため通常行われていない現状がある。化学療法の進歩に伴い治療成績が向上し、長期生存者の増加がみられているが、神経学的後遺症や内分泌学的後遺症、知能発達障害等多岐に渡り、身体的晩期障害が問題となって来ている。小児がん患者を対象としたQOL調査では、脳脊髄腫瘍の治療経験者は、他の小児がん治療経験者と比べても健康状態やQOLは治療中・治療後のいずれも低いことが明らかとなった。Hudsonらは、晩期障害の中で身体的な部分について生命に関わるものと生活に関わるものに分けてまとめている。小児脳腫瘍経験者の治療には、脳腫瘍特有の身体的状況や心理的側面に対応した患者立脚型の指標が必要である。特に白質障害による認知機能の低下と内分泌障害についてはよく知られている。治療法の選択にあたり、治療後のQOLへの影響も考慮して治療を行うことが大切であることは言うまでもないが、これらをモニタリングし適切なフォローアップや必要な治療介入を行うことも今後重要になると思われる。

2. 研究の目的

化学療法の発達により、小児脳腫瘍、特に髄芽腫と胚細胞腫の治療成績は著明に向上してきており、放射線照射量も減じることが可能となってきている。また、長期生存例のQOLの確保が一層重要となってきている。小児癌生存者、特に小児髄芽腫における認知機能障害と放射線後幼若脳における白質障害における基礎的な研究を行っ

た。

3. 研究の方法

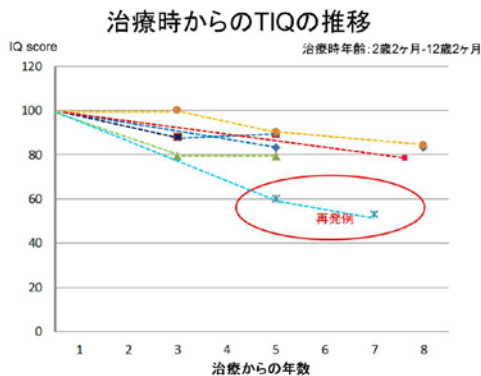
1994年から2013年1月までの間に当院で治療した小児髄芽腫(治療時年齢:3歳未満6例、性別:男児12例、女児13例、リスク分類:標準リスク群8例、高リスク群17例)において、治療は、全例で頭蓋内病変を摘出後、日本小児脳腫瘍コンソーシアムのプロトコールにより集学的療法を施行した。3例に全脳照射、16例に全脳全脊髄照射を行った。治療終了後2年以上経過し追跡中の症例について、成長発達、内分泌学的評価などを検討した。また、放射線照射を行った患者に対して、経時的に知能検査、認知機能検査を実施した。16歳以上の患者には、ウェクスラー成人知能検査(Wechsler Adult Intelligence Scale-revised: WAIS-R)を使用する。さらに、16歳以下に関しては、Wechsler Intelligence Scale for Children (WISC-R, 7-16歳)や、Wechsler Preschool and Primary Scale of Intelligence (WPPSI, 2.5-7歳)を使用した。これらを用いて verbal IQ, performance IQ および total IQ を計測した。さらに、Tapping Span や WCST-慶応版、Rey-複雑図形、TMT-AB&語列挙、AVLT、CPT&WMTを行う。上記にて放射線線量を減量した晩期障害長期QOLとの関係を後方視的に検討した。また、集計後は統計学的ソフト(JMP、SPSS statistics)を用いて解析を行い、QOL調査の信頼性を調べ、データの信頼性を評価した。その後、多変量解析を用いて、画像解析から得たデータと認知機能とのデータ、QOLとの項目について関連がある因子検討した。

また、3T高磁場MRI装置を用いて、治療前後の小児脳腫瘍患者における神経線維への影響、脳血管および脳血流の変化を経時的に観察した(拡散テンソル画像(diffusion tensor image; DTI)・灌流画像(perfusion image; PWI)・磁化移動比画像(magnetization transfer image)・磁化率強調画像(susceptibility-weighted image; SWI)・MRS(spectroscopy)。

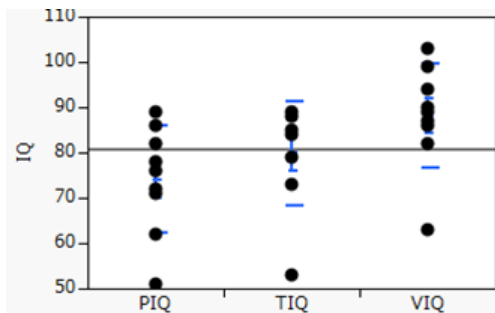
4. 研究成果

上記の放射線治療を減量した集学的治療の成績は、標準リスク群は5年生存率83%であったが、再発が6例であり、5年無病生存率は33.3%であった。高リスク群は5年生存率および5年無病生存率は80.0%であった。再発した4例は2年以内の発症で化学療法に対して治療抵抗性であり、治療後平均6カ月で死亡した。術後に出現した神経症状は、25例中12例に小脳失調症状、8例に脳神経及び脳幹症状を認めた。内分泌学的評価では、成長障害、甲状腺機能異常、中枢性および原発性性腺機能低下症、中枢性尿崩症などが長期追跡群に認められ、

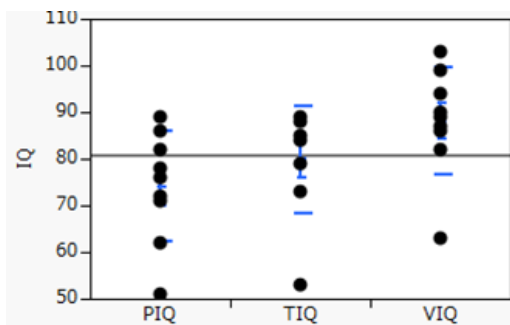
ホルモン補充療法が6名に施行された。発達指数は、3歳未満で治療を開始した症例でも明らかな低下は認めなかった。高次脳機能検査では、治療後から測定までの期間は3~7年(平均4.75年)であった。再発例は腫瘍が寛解してもIQ低下が著しかった。



再発例を除く症例では total IQ:83.6±10.6、verbal IQ(VIQ):94.4±8.6、performance IQ(PIQ):74.8±12.8であった。

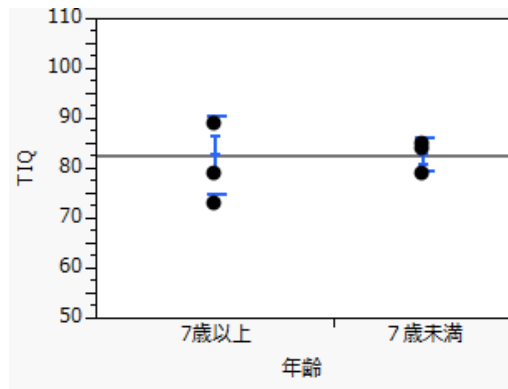
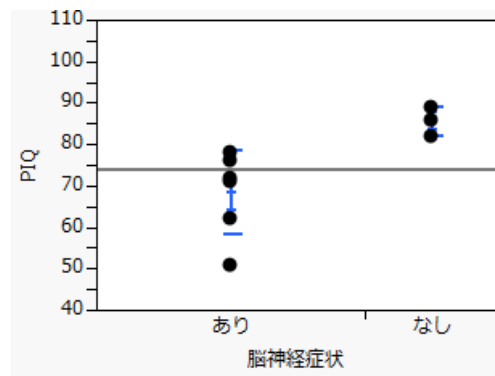


VIQに比してPIQは低下しやすい傾向があり、知覚統合、処理速度の低下が認められた。



小脳症状、脳神経症状の訴えが強い患児はPIQが低い傾向があった。

治療時の年齢とは有意な相関を認めなかった。経過観察中に海綿状血管腫の発生を1例で認めたが、2次癌などの発生は認めなかった。



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1件)

Yamamoto F, Hashimoto N, Kagawa N, Okita Y, Chiba Y, Kijima N, Kinoshita M, Yoshizu K, Fujimoto Y, Hirai K, Yoshimine T. A survey of disclosure of diagnosis to patients with glioma in Japan. *Int J Clin Oncol.* 16(3) : 230-237. 2011. Epub 2010 Dec 8.

〔学会発表〕(計9件)

山本福子、香川尚己、橋本直哉、木嶋教行、木下学、藤本康倫、吉峰俊樹. 日本脳神経腫瘍学会参加者と大阪大学関連病院での告知に関するアンケート調査の比較、第69回日本脳神経外科学会学術総会 2010/10/27-29.

香川尚己、木嶋教行、木下学、山本福子、有田英之、藤本康倫、橋本直哉、吉峰俊樹. 髄芽腫の長期臨床成績と今後の課題第69回日本脳神経外科学会学術総会. 2010/10/27-29.

山本福子、香川尚己、有田英之、木嶋教行、木下学、藤本康倫、橋本直哉、吉峰俊樹. 日本における悪性神経膠腫患者に対する病名告知の動向. 第28回日本脳腫瘍学会学術集会. 2010/11/28-30.

木嶋教行、保仙直毅、香川尚己、有田英之、

山本福子、木下学、藤本康倫、橋本直哉、杉山治夫、吉峰俊樹. 新規脳腫瘍幹細胞マーカーbrain tumor stem cell marker 4 (BTSC4)が悪性神経膠腫の浸潤能に及ぼす影響と予後規定因子としての可能性. 第28回日本脳腫瘍学会学術集会. 2010/11/28-30.

Naoki Kagawa, Yasunori Fujimoto, Manabu Kinoshita, Yasuyoshi Chiba,¹ Noriyuki Kijima, ¹ Fukuko Yamamoto, Naoya Hashimoto, Syuichi Izumoto, Motohiko Maruno, and Toshiki Yoshimine. 当院における頭蓋内胚細胞腫の診断と治療成績. 第28回日本脳腫瘍学会学術集会. 2010/11/28-30.

木嶋教行、香川尚己、山本福子、有田英之、木下学、藤本康倫、橋本直哉、中里洋一、吉峰俊樹. くも膜下腔への浸潤傾向を認めた予後不良な cerebral tumor with extensive rhabdoid features の1例. 第29回日本脳腫瘍病理学会学術集会. 2011/5/20-21

平山龍一、香川尚己、木嶋教行、山本福子、有田英之、木下学、藤本康倫、橋本直哉、中里洋一、吉峰俊樹. Pediatric infratentorial epedymoma-astrocytoma with focal anaplasia の1例. 第29回日本脳腫瘍病理学会学術集会 2011/5/20-21

香川尚己、千葉泰良、平山龍一、木嶋教行、山本福子、有田英之、木下学、藤本康倫、橋本直哉、吉峰俊樹. 小児髄芽腫における放射線減量集学的治療の長期治療成績と機能的予後を考慮した今後の方向性. 第70回日本脳神経外科学会学術総会 2011/10/12-14.

香川尚己、平山龍一、千葉泰良、木嶋教行、山本福子、橋本直哉、木下学、高野浩司、橋井佳子、原純一、吉峰俊樹. 分子遺伝学的知見に基づいた髄芽腫サブグループ分類と臨床試験における今後の展望. 第41回日本小児神経外科学会. 2013/6/7-9.

〔図書〕(計0件)

〔産業財産権〕

○出願状況 (計0件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年月日：
国内外の別：

○取得状況 (計 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年月日：
国内外の別：

〔その他〕
ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

山本福子 (YAMAMOTO FUKUKO)
大阪大学・医学系研究科・招聘研究員
研究者番号：30533799

(2) 研究分担者

()

研究者番号：

(3) 連携研究者

()

研究者番号：