

厚生労働科学研究委託費（革新的がん医療実用化研究事業）
委託業務成果報告（業務項目）

1-1：がん治療の合併症としての認知機能障害
B) 認知機能の心理物理評価方法の確立

担当責任者

山内 英子 聖路加国際大学 聖路加国際病院 乳腺外科 部長
住谷 昌彦 東京大学医学部附属病院 緩和ケア診療部 准教授（部長）
下條 信威 筑波大学 医学医療系臨床医学域 救急・集中治療部 講師
齋藤 繁 群馬大学 大学院 医学系研究科 麻酔神経科学 教授
緒方 徹 国立障害者リハビリテーションセンター研究所
障害者健康増進・スポーツ科学支援センター センター長

研究協力者

名取 亜希奈 聖路加国際大学 聖路加国際病院 腫瘍内科 フェロー
喜多 久美子 聖路加国際大学 聖路加国際病院 乳腺外科 クリニカルフェロー
周尾 卓也 聖路加国際大学 研究センター 主任研究員

研究要旨

我々は注意空間分布（Neurology 2007）や身体部位認知（Eur J Pain 2010, Rheumatology2010）の心理物理評価法の経験を持つ。ケモブレインとせん妄を対象に臨床現場に即した認知機能評価法を標準化する。

A. 研究目的

がんの生存率の改善に伴い、治癒率の向上をめざしたがん医療から、がんサバイバーシップを考慮に入れたがん医療という次のステップへ移行する時代が訪れつつある。がん治療のために副作用と闘いながら化学療法を終え、制がん効果は認めたもののその後長期にわたる副作用に悩む患者も少なくない。特に乳癌は生命予後が他の癌腫よりも比較的長く、発症年齢も若いため、がんサバイバーの生活の質をより良くすることが求められている。そのような長期にわたる障害の一つとして近年、化学療法後に認知機能障害が生じることが知られるようになった。がん化学療法に伴う認知機能障害（Chemotherapy-induced cognitive impairments:CICI、通称ケモブレイン）に関する要因は未だ解明されていないが、メタアナリシス研究[1]により「注意集中力、実行機能、情報処理速度、言語、運動機能、視空間機能、言語記憶、視覚記憶」などの認知機能に化学療法を含めた抗がん治療が影響するという仮説が支持されている。

我々は、前研究にて化学療法症例に対し複数の認知機能検査を施行した経験を持つ。ケモブレインに特化した認知機能検査は作成されておらず、認知症など他疾患に適応されている代表的な認知機能検査として、The EuroQOL-5 Dimension questionnaire (EQ-5D)、Epworth Sleepiness Scale (ESS)、Raven's Colored Progressive Matrices (RCPM)、Cognitive Failure Questionnaire (CFQ)、Japanese version of the Brief Fatigue Inventory (BFI-J)、Japanese version of the Newest、Vital Sign (NVS-J)、Japanese Adult Reading Test (JART)などを前研究では用いた。しかし、前研究ではケモブレインの症状を自覚している症例はいたが、それらの認知機能検査では有意に検出ができず、認知機能検査の選択が不適格であった可能性が示唆された。近年の研究では、ケモブレインの特性を意識した認知機能検査として、TMT、COWA、HVLt-Rの3種類の評価法が知られてきており、本研究ではこれらの認知機能検査を用い評価を行う。

B. 研究方法

当院乳癌外科および腫瘍内科に通院中の、術前または術後補助化学療法を開始する予定の乳癌患者のうち同意の得られた患者を対象とする。再発転移症例は除外する。pNF-H 採血は通常の化学療法時に行う採血（1～8 コース目の各回 3 週間毎と化学療法後約一か月後）と同時に行う。認知機能検査 TMT、COWA、HVLТ-R は化学療法開始前と終了 1 か月以内に担当者が付き添いながら行う。必要な血液検体は血液量 8ml であり、得られた検体は凍結保存し、外部検査機関において測定（受託測定）する。検査は株式会社 SRL で行う。臨床経過と合わせ、認知機能検査、血液検査の結果、画像を記録する。pNF-H 陽性群と陰性群の 2 群に分け、認知機能検査との相関および、後述する関連研究として頭部 MRI 所見との変化を調べ、pNF-H との相関関係を統計解析する。

（倫理面への配慮）

「ヘルシンキ宣言」「疫学研究に関する倫理指針」など各指針を順守して人権擁護に配慮する。研究協力にあたり、研究への参加は自由意志である。また、患者の個人情報保護され、データは匿名化し扱う。

C. 研究結果

2015 年 2 月 24 日時点で、7 名が研究参加に同意し、化学療法開始前の頭部 MRI および認知機能障害を施行した。pNF-H 採血も計画に準じて 3 週毎に経時的に測定している。化学療法終了後との比較研究であり、まだ化学療法を終了した症例はいないためデータ解析は未施行である。二年間で 100 例の登録を目標としており、現在月 4 例前後で参加症例のリクルート継続中である。

D. 考察

前研究において、神経障害の血清マーカーである pNF-H と化学療法の蓄積投与量は相関がありうる可能性が示唆されたが、前研究で用いた認知機能検査の結果との有意相関はない結果であった。原因として、ケモブレインの症状が一般的な認知

症の症状と異なり、一定時間での作業効率の低下や言葉の想起の低下などが主症状として知られており、通常の認知機能検査では検知困難である可能性が考えられる。本研究ではそれらをより検出しやすい TMT、COWA、HVLТ-R の 3 種類の検査を用い、ケモブレインの評価法としての適合性を評価したい。

E. 結論

乳癌患者のサバイバーシップ向上のために、ケモブレインの解明が寄与するところは大きく、その客観的指標を確立する意義は大きい。機序解明や治療介入への発展を目指して、本研究を継続してゆく。

F. 研究発表

1. 論文発表

1) Natori A, Ogata T, Sumitani M, Kogure T, Yamauchi T, Yamauchi H. Potential Role of pNF-H, a Biomarker of Axonal Damage in the Central Nervous System, as a Predictive Marker of Chemotherapy-Induced Cognitive Impairment. Clin Cancer Res. 2015 Mar 15;21(6):1348-52. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-14-2775. Epub 2015 Jan 14.

2. 学会発表

1) Natori A, Ogata T, Sumitani M, Kogure T, Yamauchi T, Yamauchi H. The potential role of pNF-H, a biomarker of white matter damage in central nervous system, as a predictive marker of chemotherapy-induced cognitive impairments. (Abstract 9581) American Society of Clinical Oncology Annual Meeting, Chicago. USA, 2014. (Jun. 1, 2014)

G. 知的財産権の出願・登録状況 （予定を含む。）

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし