

傷を受けた神経組織の量を推定できるとの報告 [5, 6] がなされている。また、脊髄損傷モデルマウスでも経時的な pNF-H の変化が観察され、治療薬としてミノサイクリンの有用 [5] が示されている。我々は、2013 年に当院の早期乳癌患者を対象として行った横断的パイロットスタディで、化学療法の蓄積投与量が増えると、pNF-H 陽性となる患者の割合が増えることを明らかにした [7]。この結果は化学療法によって中枢神経の軸索が障害されることを示唆していると考えられる。

そこで本研究ではケモブレインは化学療法による白質変性・脱髄が発症の原因の一つであるという仮説に基づき、pNF-H とケモブレインの相関を調べるものである。pNF-H が中枢神経障害の予測マーカーや診断ツールとして使えるのであれば、将来的には治療介入へとつながると期待される。

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（開始前と 3 コース毎と化学療法後約一か月後）と同時に行う。認知機能検査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、横断研究であり同一症例での pNF-H の化学療法に伴う経時的変化は未検討である。また前研究では、pNF-H の値と、認知機能検査結果との相関は示されず、一因として用いた認知機能検査の内容がケモブレインの評価には適していなかった可能性が考えられた。そこで、本研究では化学療法症例に経時的に pNF-H 採血を行い変化を観察するとともに、認知機能検査の内容を見直し現在ケモブレインに用いる評価法として標準的とされている 3 種類の検査ツール (TMT, COWA, HVLT-R) を用いて評価を行う。化学療法に伴う pNF-H の変化とケモブレインとの相関は、報告例がなく、本研究により新たな知見が得られる可能性は高い。さらに、pNF-H 関連の神経障害は前述の通り治療介入の研究が既になされており、ケモブレインと pNF-H との相関が解明されることにより、ケモブレインへの治療介入の糸口が見つかる可能性が期待される。

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、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

引用：

[1] Jansen, C.E. 2005 A metaanalysis of studies of the effects of cancer chemotherapy on various domains of cognitive function. Cancer

[2] Deprez, S. 2011 Chemotherapy-induced structural changes in cerebral white matter and its correlation with impaired cognitive functioning in breast cancer patients. Hum Brain Mapp

[3] Deprez, S. 2012 Longitudinal assessment of chemotherapy-induced structural changes in cerebral white matter and its correlation with impaired cognitive function. J Clin Oncol.

[4] McDonald BC. 2010 Gray matter reduction associated with systemic chemotherapy for breast cancer; a prospective MRI study, Breast Cancer Res Treat

[5] Ueno T. 2011 Hyperphosphorylated neurofilament NF-H as a biomarker of the efficacy of minocycline therapy for spinal cord injury. Spinal Cord

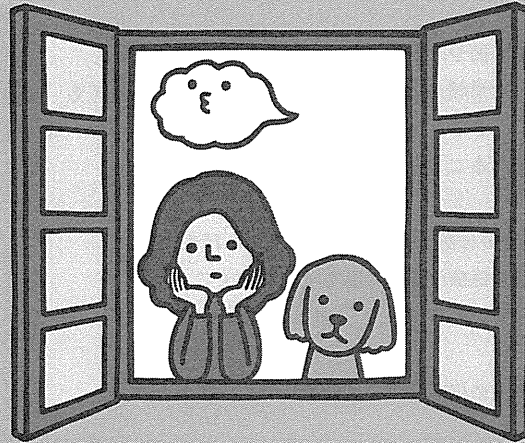
[6] Hayakawa K, 2012 Phosphorylated neurofilament subunit NF-H as a biomarker for evaluating the severity of spinal cord injury patients, a pilot study. Spinal Cord

[7] Natori A. 2015 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.

資料1：説明資料「ケモブレインの謎を解く」

これから抗がん剤治療をおこなう方へ

ケモブレインの 謎を解く



もくじ

- ケモブレインって何? |
- いつなるの?いつ治るの? | 0
- 謎だらけのケモブレイン | 2
- ケモブレイン、生活にどんな影響があるの? . . | 2
- 化学療法の副作用にはどんなものがあるの? . . 4
- 予防、対処方法はあるの? | 4
- 副作用を緩和する研究が進んできたとか? . . . 6
- ケモブレインの謎を解くのは私たち | 6
- どんな症状?誰もがなるの? | 8

はじめに

ケモブレインって何？

この冊子は、これから抗がん剤治療をおこなう方に向けて作られました。「ケモブレイン」は、抗がん剤治療の間、もしくはその後に、記憶力、思考力、集中力が一時的に低下する症状です。

この症状にはまだ、その原因や対処法が解明できていません。

医療現場でも、まだ十分な情報が無い為に、こういった症状を訴えても「気のせい」と取り上げてもらえないこともあります。ケモブレインの謎が解ければ、症状を感じた方は、気軽に医療関係者に相談することができるでしょう。

「ケモブレイン」についての理解を少しでも深めていただき、ご自分の症状やお気持ちを医療関係者に話していただくことで、その謎は一つひとつ解けていきます。

さあ、一緒にケモブレインの謎を解きましょう！



-1-

謎だらけのケモブレイン

抗がん剤治療期間中や、投薬治療が終わった後に、思うように言葉が出てこない、集中できない、頭がモヤモヤするなど症状を感じる方がいます。こうした状態をケモブレインと呼んでいます。

この原因はまだ謎につつまれています。

なぜなら、患者さんは一人ひとり違うからです。

「がん」といってもさまざまなタイプや時期があり、人によって治療方法もそれぞれです。

年齢も家族構成も、生活環境も、そして感じることも、みんな違います。

症状もさまざまで、自分でも「気のせいかな？」と見過ごしてしまい、医療者も気がつきにくい場合もあります。

起こる時期も人によって違い、いつの間にか治っていたり長く続く場合もあります。



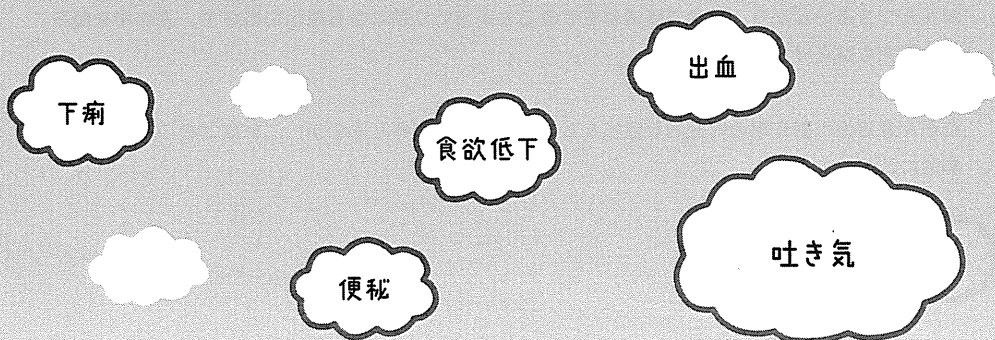
-2-

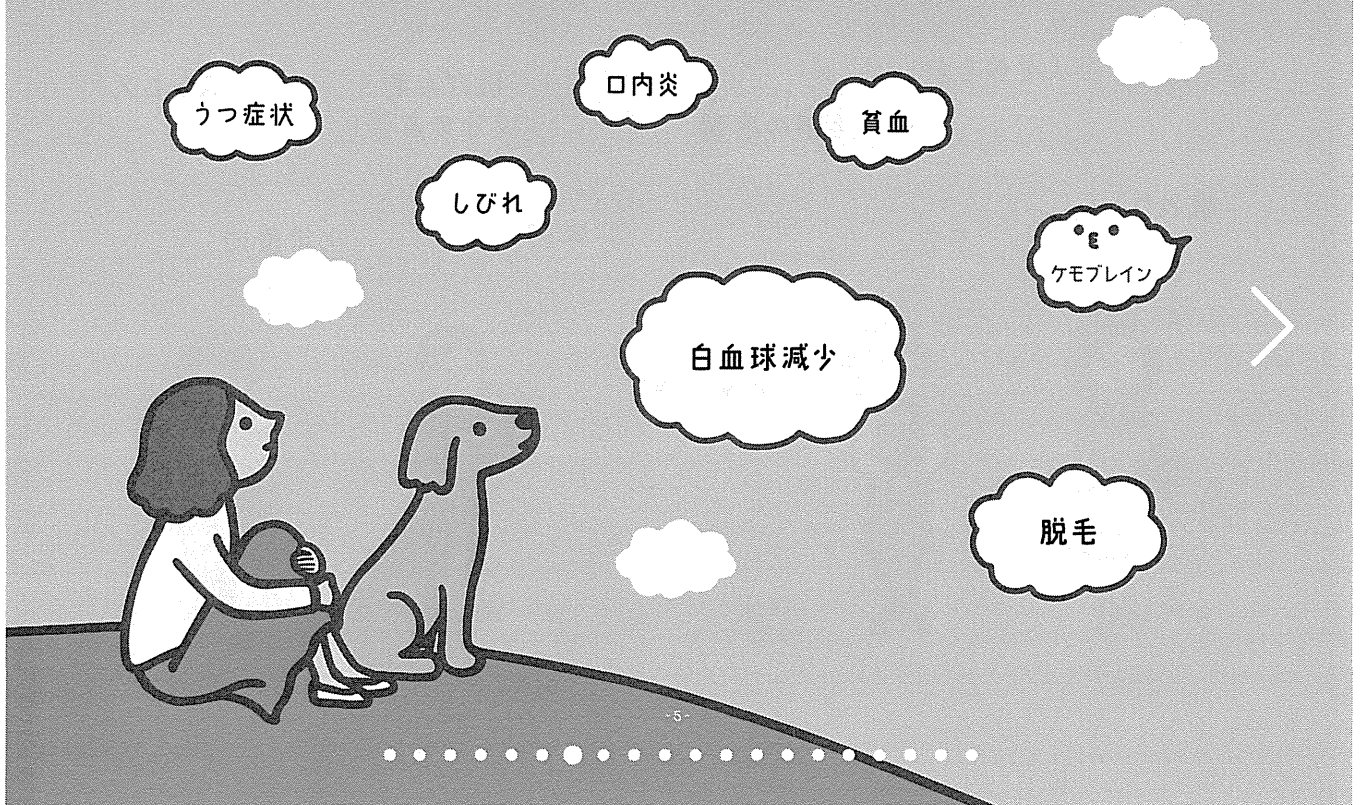


化学療法の副作用には どんなものがあるの？

化学療法の副作用のうち、最もよく現れる副作用は、吐き気、脱毛、白血球減少の3つです。
副作用は抗がん剤の種類によっても違いますし、また個人差もかなりあります。

ケモブレインもここに含めましたが、その原因が化学療法であると特定されているわけではありません。がん、そのものからの可能性、手術時の麻酔などが原因である可能性もあり、まだわからない事が多いのです。





副作用を緩和する 研究が進んでいる!?

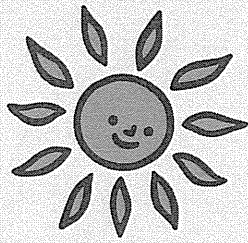
がんの治療はどんどん進歩しています。

一昔前、がんは不治の病といわれ、医療従事者は治療法を見つけることに必死になっていましたが、治療法の発展によって、がんの治療を終えてからの人生も、ともに考える時代になりました。

がんにつきあいながら、社会で普通に生きることが当たり前になる時代に向けて、副作用を緩和する研究も進んでいます。

抗がん剤治療の副作用の代表的な症状として「吐き気」がありますが、これはこの20年くらいで劇的に改善しました。

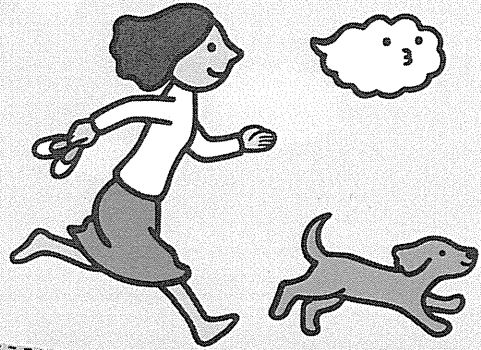




がんの治療のために
辛くても我慢を
しなくてはならない
1970年代

身体的な緩和
痛みや吐き気を
抑える治療
1995年代

精神的な緩和
その人らしく
生きるための治療
2015年～



どんな症状？ 誰もがなるの？

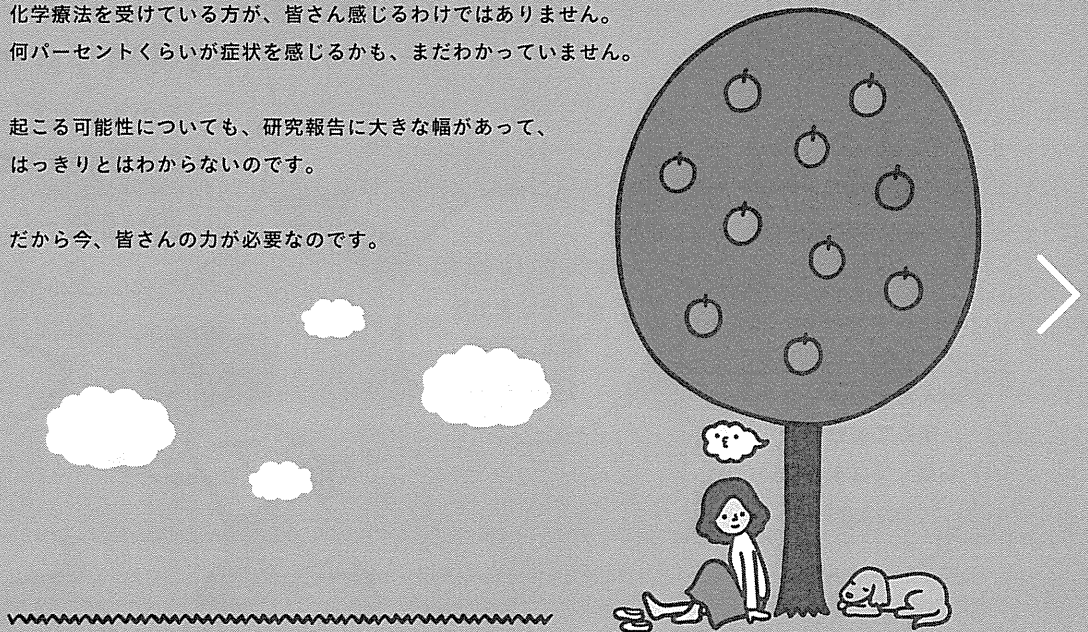
一般的に次のような症状を感じることもあると言われます。

- 通常、問題なく思いだせることを忘れてしまう
- 今やっていることに集中できない、注意持続時間が短い、「ぼんやりする」ことがある
- 名前、日付のように細かいことや、時には大きな出来事まで思い出せない
- 料理をしながら電話に応答するというように、一度に複数のことをやるのがむずかしい
- 何かを終わらせるのに時間がかかる
- 日常的な言葉を思い出すのに時間がかかる

化学療法を受けている方が、皆さん感じるわけではありません。
何パーセントくらいが症状を感じるかも、まだわかっていません。

起こる可能性についても、研究報告に大きな幅があって、
はっきりとはわからないのです。

だから今、皆さんの力が必要なのです。



いつなるの？いつ治るの？

化学療法（抗がん剤やホルモン療法等）開始に伴って
生じたり、あるいは治療終了後に生じたりします。

多くの場合、ケモブレインは急に発症し、
短期間しか続かないといわれます。

治療期間中だけ症状が続いて、
治療が終われば症状が改善する場合もあれば、
治療後長期間続く場合もあります。

「歳のせいかな」と思い込んで、いつ始まったのか、
終わったのかわからないこともあるかもしれません。

まだまだ、謎が多いのです。



30歳代女性

病気の前は、物事をテキパキ決めていく
タイプだったんですけど、病気をして治療
（抗がん剤治療）してからは、すごく優
柔不断になったというか、物事を決める
のに時間がかかるようになりました。

でも、それからどんどんまた治ってきたとい
うか、決める時間は速くなってきたと思
います。だんだん治ってきています。

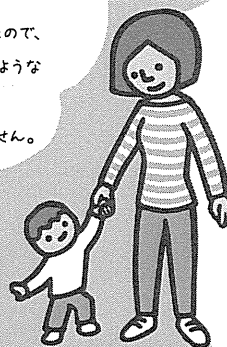


50歳代女性

前からそうだったかもしれないですけど。例えば、卵と醤油を買わなきゃって、当然、それを買うつもりで行ったのに、全然買わないで帰ってくるとか。それは前と比べてどうだったかはわからないのですが、それはしょっちゅうあります。

医師から、そういう副作用もあると聞いたので、そうかな…と思う反面、もともとそうだったような気もするので。

メモとか書いていた方がいいので心配はしていません。



40歳代女性

抗がん剤治療を受けている時は、突然パッと何か言われた時に、頭の中が真っ白になってすぐに答えられないことがありました。何年も会社に勤務しているのに、同僚の名前を呼ぼうとしても出てこないんです。

最初は「年のせいなのかな？」と思ったけど、どう考えても名前が浮かばなくて…。でもその治療が終わってから、頭がそういう感じになることはなくなって良くなりました。

ケモブレイン、生活に どんな影響があるの？



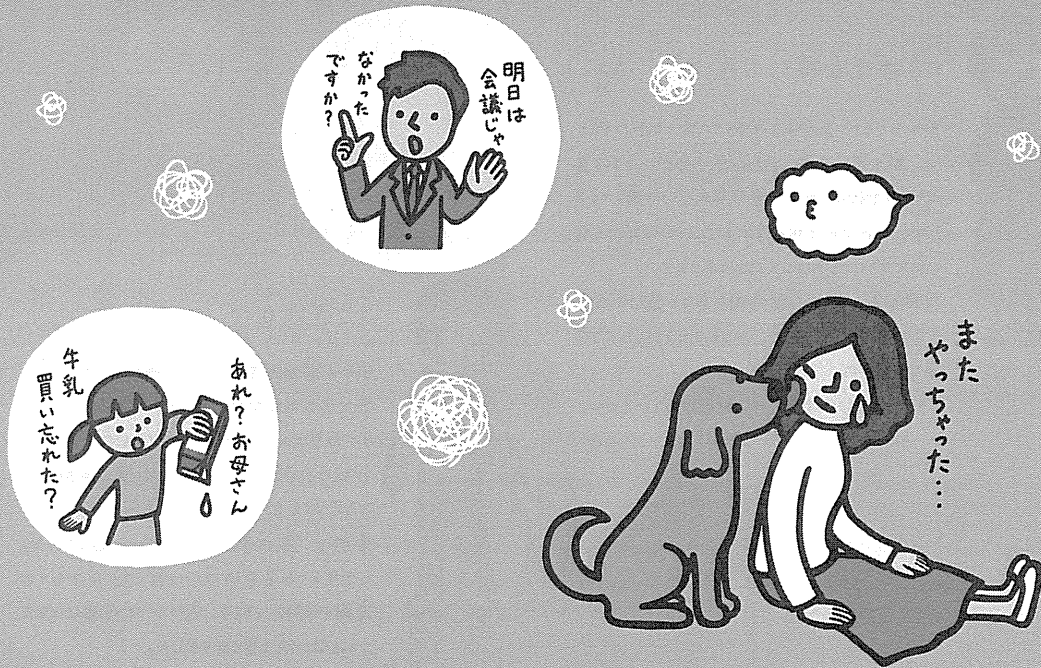
ケモブレインの辛さは表現することが難しい症状です。痛みなどと異なり、あいまいで伝えにくく、そのためになかなか他の人に理解してもらえないことがあります。

集中力の低下や、物忘れ、簡単なことを思い出せないことで自分自身を不甲斐なく思ってしまったたり、自信を無くしてしまうこともあるかもしれません。

仕事のある方は仕事上のミスにつながったり、それが原因で落ち込んだり、緊張によりストレスをためてしまう方もいるかもしれません。そんな影響を感じているのはあなた一人ではありません。

「前のように、どうしてできないのだろう？」「自分はどうしてこんなにだめなのだろう。」と落ち込みからうつ病になってしまいますこともあります。

自分を責めたり、落ち込むこともあるかもしれませんが、治療前の生活や仕事のペースにすぐに戻そうと思わずに、少しペースを落として、ゆっくりと戻していきましょう。

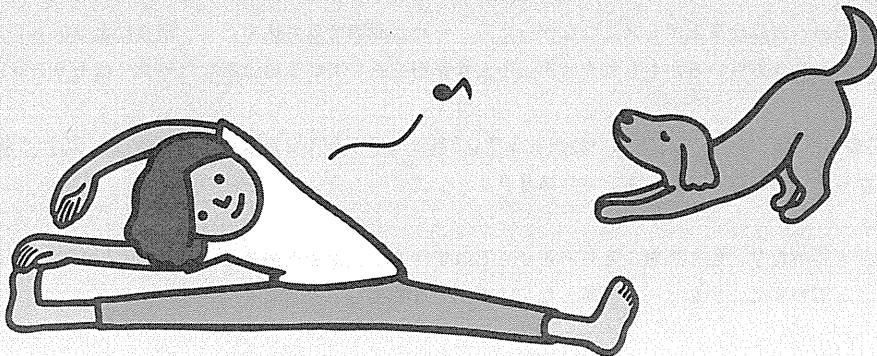


-13-

予防、対処方法はあるの？

どの人にもおすすめできるような、決め手となる予防方法は明らかになっていません。
例えば、薬を飲んで予防するような方法はまだありません。

また、効果が認められている治療方法や対処方法も明らかになっていません。
症状を軽減したり、うまく付き合ったりする方法は、一般的には次のようなことがあげられます。



-14-