

スケジュールやメモ

「スケジュール」「すること」「大事なこと」をメモしましょう。携帯電話を使えば、記入や録音も簡単です。

例えば、人との約束、訪問先の住所、お買い物リスト、頼まれたこと、服薬スケジュールなど。自宅や会社では、すぐに目に付くカレンダーを活用しましょう！

生活にリズムを

運動と規則正しい食事、十分な休息と睡眠をとりましょう。

頭の体操を

ゲームやパズル、関心のある講義に行ったりして、頭を活発にしましょう。

医療者に症状を伝える

症状を伝えることによって薬との関係や様々な要因を専門的に考えたり、対応策と一緒に考えたりすることができます。

静かに過ごす

騒がしい場所は避けて、静かな環境で過ごしましょう。書いたり、読んだり、思考したりする際には、静かな環境で行うのが良いでしょう。

ケモブレインになっても、手立てがないわけではありません。患者さんの明るい未来のために、絶えず研究は進められています。

-15-

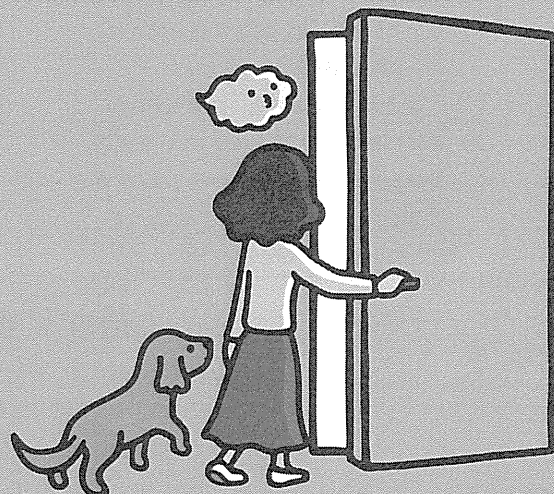
ケモブレインの謎を 解くのはわたしたち

謎だらけのケモブレイン、少しご理解いただけましたか？

皆さんの身体や心に、変わったことがあったり、おかしいなと感じたら、症状を書き留めてみてください。そして、医療者になんでも伝えてください。謎をとく鍵は他でもない、あなたが持っています。

いつかケモブレインの謎が解けて、皆さんが症状を克服し、自分らしい生活を生き生きと過ごせる日のために、医療者は、日々研究を重ねています。

-16-



-17-



平成27年度 日本医療研究開発機構研究費(革新的がん医療実用化研究事業)
がん治療による神経系合併症(認知機能障害と痛み)の緩和に関する研究 (H26-革新的がん一般-060)研究班作成

研究班代表 聖路加国際病院オンコロジーセンター 山内照夫



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, Rheumatology 2010）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知ができず、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

当院乳腺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は保護され、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、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出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

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
C) 脳MRI volumetry を用いた脳白質量の定量化

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

乳癌サバイバーシップにおいて、化学療法の副作用は患者の長期QOLを低下させる一因となる。近年化学療法の副作用としての認知機能障害が注目されているが、病態は解明されていない。検査法も確立されておらず、本研究では化学療法による認知機能障害と頭部MRI所見の変化の関連を解明することを目的とする。乳がん患者を対象に脳MRIの灰白質と白質の容積を定量化し、神経障害の血清マーカー（pNF-H）と認知機能評価との関連解析から客観的評価法を確立する。

A. 研究目的

近年の研究で、がん化学療法によりケモブレインと呼ばれる認知機能障害が生じる可能性が示唆されている。特に乳癌患者においては、治療後無再発のまま長期経過する症例が多く、かつ罹患年齢層が働き盛りの年代であることもあり、キャンサーサバイバーシップの中で認知機能障害が問題となりうる。原因探究および治療介入のためには、客観性のある画像検査からのアプローチは重要であり、近年では頭部MRIにおける所見とケモブレインとの相関性が報告されている。本研究では乳癌化学療法症例の前向き研究におけるケモブレインと頭部MRI所見の変化を検討し、客観的評価法を確立することを目的とする。

B. 研究方法

聖路加国際病院乳腺外科・腫瘍内科に通院中の、術前または術後補助化学療法を施行する乳癌患者 100 例を対象に、化学療法開始前と終了後で、脳MRIの灰白質と白質の容積を定量化（Volumetry）し、認知機能評価および研究中の血清マーカー（pNF-H）との相関を統計学的に検討する。

採血は通常化学療法前に行う採血（1～8コース目開始前チェックの採血）と同時に行う。また化学療法終了1か月以内に行われる通常の術前採血検査と同時にも行う。頭部MRIは化学療法施行前と化学療法終了1か月以内に、1名に対して計2回撮影を行う。Volumetryは、VBM解析ソフトBAADを用いて行う。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。（倫理面への配慮について）

「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は保護され、データ管理は匿名化とする。

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。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

ケモブレインについては未解明であることが非常に多く、本研究により実態を調査し客観的評価法の確立につながれば、予防や治療に発展する重要な糸口となる。現状では患者もさることながら医療者にも、ケモブレインという現象はあまり知られておらず、原因不明の認知機能障害として片づけられているケースも少なくない。本研究により啓発と解明が進むことは、乳癌サバイバーシップの向上に大きく寄与するものと思われる。

E. 結論

研究を継続し、次年度以降に報告する。

F. 研究発表

1. 論文発表
2. 学会発表

研究開始してから間もなく、本研究成果については未発表である。

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

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

D) 認知機能障害の分子メカニズム解明

担当責任者

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
齋藤 洋一	大阪大学 大学院医学系研究科 脳神経機能再生学 特任教授
下川 敏雄	山梨大学 大学院医学工学総合研究部 准教授
研究協力者	
細見 晃一	大阪大学 大学院医学系研究科 脳神経機能再生学 特任助教
清水 豪士	大阪大学医学部附属病院 医員

研究要旨

神経障害性疼痛の発症には様々な分子生物学的機序が報告されている。これらの分子生物学的機序には発症に直接的に関わる要因だけでなく、疼痛下行性抑制系と呼ばれる内因性の疼痛制御機構の破綻による要因の2種類がある。いずれも疼痛、しびれの発症には重要な働きを示しており、これらの機序解明から神経障害性疼痛の発症における鍵となる分子を探索しヒト神経障害性疼痛患者の遺伝子多型の調査候補とすることに加えて、それに基づく治療法ならびに予防法の開発の基盤とする。

A. 研究目的

集中治療室（ICU）入室中の患者の多くに、せん妄や意識レベルの低下、認知機能の変化が観察されている。原因として、感染や手術などの影響から発生したサイトカイン、活性酸素、コルチゾールの物質の発現が関係していると言われている（Girard et al. Crit Care. 2008, MacLillich et al. J Psychocom Res. 2008）。この状況を反映する動物実験モデルとして高炎症モデルがある。我々は、同モデルにおいて、脳内の炎症マーカーの上昇を確認している（13th Endothelin Conference 2013, Tpkyo）。さらに、高炎症モデルラットが騒音に暴露された場合、活性酸素、コルチゾール、炎症性サイトカインにより、海馬における脳細胞障害を引き起こし、その結果作業記憶障害に繋がる可能性がある。つまり、より ICU に近い環境を想定し、より臨床的なモデルを作成する。こ

のような高炎症モデルラットの騒音の影響を検討した研究はなく、本研究において、高炎症、騒音が海馬に与える影響を観察し、同時に、高次機能を測定し、高次機能障害を確認し、せん妄モデルとして確立を目指す。さらに、本研究の大きなテーマである抗癌剤投与モデルを用いて、同様の検査に騒音の要素を加え、高炎症モデルラットとの比較検討を行う。また、その成果を踏まえて、介入による効果も検討し、抗癌剤によるせん妄の詳細なメカニズムの解明を目指す。

B. 研究方法

動物

本研究では8週例の雄 Wistar ラットを使用する。動物管理手順は、筑波大学動物資源センターの倫理委員会によって承認されたガイドラインに沿って行う。実験前に全てのラットは

ケージ内で飼育し、温度は $21 \pm 1^\circ\text{C}$ 、照度は 200lux (5:00~19:00) に保持し、食物および水は自由に与える。全てのラットは4グループに分け、1グループの数は10匹とした。1グループはcontrolラットとして通常のホームケージ内で飼育する。2グループは騒音のみに暴露。3グループはLPSを投与した高炎症モデルラットを使用。そして、4グループは高炎症モデルラットを騒音に暴露する。これらの4つのグループを観察する。

騒音

音量、音の発生の間隔は事前研究をもとに作成予定。騒音の種類は Tone Generator ソフトから作成したホワイトノイズを使用し、Sound Engine Free ソフトで Hz を 1000~44100Hz に設定する。実験は筑波大学動物実験センターの一室を使用し、音以外の環境変化は実験開始以前と変化がでないように最低限に保ち、騒音を外部に漏らさないために、ラットのゲージが収容できる $70 \times 50 \times 40\text{cm}$ 防音箱内で騒音を発生させる。作成した音源をアンプ（種類は現在、検討中）を使用し音量を増幅し、スピーカー（SC-A7L2）をラットゲージの両端におき white noise を発生させる。音量はラットに暴露させる前に騒音計（SMART SENSOR®）を使用して測定する。対象ラットはLPSを投与直後から騒音に暴露させ、暴露時間は、事前実験でLPS投与後のラットが Y-maze の測定が可能になる48時間とする。

LPS

高炎症モデルラットは Alexander によるモデルを使用する(17)。Wistar rats 250 - 300 g に LPS10mg/kg (大腸菌 055:B5 を生理的食塩水にて溶解) を腹腔内への投与し 24 時間に観察する。一方で、control 群、騒音のみの群には

同様量の滅菌生理的食塩水 10mg/kg を腹腔内に投与する。

外科処置、検体採取

全てのラットは Y-maze 試験後にペントバルビタールナトリウム (50mg/kg) によって麻酔をした後に解剖し、血液サンプルは腹部切開後に下大静脈より採取する。またコルチコステロンの発現に日内変動があるため、採血は 9~10 時間の間に採取し、採血後に脳を取り出す。全てのラットから取り出した脳を 4%パラフィン溶液で固定したのちにメタノールにて脱水し、保存しておく。

Y-maze、高次機能評価

全てのラットは騒音暴露後に Y-maze テストを実施し、自発交替行動率を測定する。使用した Y-maze は走路長 60cm、走路幅 10cm、高さ 20cm のサイズのものを使用する。3つあるアームのうちの1つの先端にラット置き、8分間にわたって迷路内を自由に探索させる。ラットが移動したアームを順番はビデオにて記録する。各アームへの移動回数（総アーム選択数）と、連続して異なる3本のアームを選択した数（交替行動数）を測定する。交替行動数 ÷ 総アーム選択数 $\times 100 =$ 交替行動率 (%) とし、これを作業記憶の指標とする。各試験は試験実施前に Y-maze の通路はアルコールで洗浄し、紙タオルで拭いた後に実施する。

測定物質

4%パラフィン液で固定した脳は $3 \mu\text{ml}$ の厚さに切片をスライスし、S100B、TUNEL、MDA、TNF- α 、IL-1、IL-6 の免疫組織染色を行う。血液サンプルはエチレンジアミン四酢酸入りの採血管を使用し血漿を採取した。血漿からはコルチコステロンを測定する。

(倫理面への配慮)

本研究は、筑波大学動物資源センターの倫理委員会によって承認されたガイドラインに沿って行う。実験前に全てのラットはケージ内で飼育し、温度は $21 \pm 1^\circ\text{C}$ 、照度は 200lux (5:00~19:00) に保持し、食物および水は自由に与える。また、全ての処置は、麻酔下で行い、その方法、投与量も適切な量を設定している。

C. 研究結果

今のところ、具体的なデータは得られていない。

D. 考察

同様に、現段階では、考察は出来ない。

E. 結論

同様に、現段階では、結論は出せない

F. 研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表
なし

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

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

E) 乳がん患者の化学療法誘発性認知機能障害に対する活性化プログラムの開発

担当責任者

小松 浩子 慶應義塾大学 看護医療学部 教授

山内 英子 聖路加国際大学 聖路加国際病院 乳腺外科 部長

研究協力者

矢ヶ崎 香 慶應義塾大学 看護医療学部 准教授

研究要旨

日常生活に支障をきたす多彩な認知機能障害が中長期に認められることが報告されている²⁾。化学療法を受ける乳がん患者を対象にヨガを取り入れた活性化プログラムを作成し、その実施可能性を評価し、併せて、介入経過に伴う、認知機能およびQOLの変化について観察し、活性化プログラムの認知機能障害に対する有用性の評価方法を検討した。その結果、21名がプログラムに参加した。ヨガセッションの参加率は1回目100%、2回目（1か月後）66.7%であった。自宅におけるDVDによるヨガセッションの実施率（ヨガ日誌を3か月間記載した10名を対象）は、1か月間52.4%、2か月間55%、3か月間52.7%であり、3か月を通して2日に一回は実施していた。ヨガプログラムの理解度、有用性、継続希望を認めたものは、ともに90%を超えており、本プログラムの実用可能性が認められた。本プログラムによる主観的認知機能評価（CFQ）は1か月後、3か月後の有意な得点の変化は認められなかった。CFS 認知的倦怠感は有意に改善した（ $F = 3.50, p = .038$ ）。HADおよびFACT-Bの得点にはいずれも有意差を認めなかった。ヨガによる活性化プログラムは、化学療法を受ける乳がん患者の心身の活性化に実用可能であり、今後、その効果の検証が必要である。

A. 研究目的

がん経験者が日常生活や仕事を遂行する上で“厄介で”“悩ましい”問題と表現される、化学療法に伴う認知機能障害（chemotherapy-induced cognitive impairment: 化学療法誘発性認知機能障害）が着目されている¹⁾。記憶、思考、集中力など、日常生活を厄介なものにする認知機能障害の決定的な要因は未だ解明されていないが、「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、記憶」など、多彩な認知機能障害が中長期に認められることが報告されている²⁾。さらに、認知機能障害は抑うつ、倦怠感との強い相関があり³⁾、離職、事故の危険および経済的打撃など就労および生活の安全・安心を脅かす重大な問題となっている^{4) 5)}。一方で、認知

機能障害に対する医療者の理解度の低さ、関心のなさが問題視されている⁶⁾。我々はこれまでに化学療法を受けているがん患者が認知機能の変化と生活や仕事への影響をどのように認識しているかについて検討を進めてきた^{7) 8)}。その結果では、認知機能障害は倦怠感や他の副作用症状と相まって心身の疲労につながっていることが明らかになっている。化学療法誘発性認知機能障害を体験しているがん患者にとって心身の活性化により厄介で悩ましい症状をコントロールでき、安全で安心な生活と就労を維持できる支援が求められている。

そこで、我々は調査結果と関連文献のレビュー^{9) -13)}の結果を統合し、化学療法誘発性認知機能障害に対するヨガを用いた活性プログラムを開発した。