

論文の内容の要旨

論文題目 乳がん患者を対象とした、乳房温存療法における術後局所放射線療法と認知機能との関連についての研究

柴山 修

目的：抗がん治療の進歩により長期サバイバーが増加しているが、それに伴い遷延性に生じる認知機能障害が問題となっており、しばしばがん患者あるいはサバイバーの生活の質に深刻な影響をもたらしている。中でも非中枢神経悪性腫瘍患者における、脳以外の局所への放射線療法に伴う認知機能障害が注目されつつあるが、適切な評価やデザインを用いた研究は少なく、その存在は確立しておらず、また機序も不明である。本研究では放射線療法と認知機能双方に関連すると考えられている interleukin (IL)-6 に着目し、放射線療法を施行されたがん患者は施行されなかったがん患者と比べて Wechsler Memory Scale-Revised (WMS-R)の各指数が低下しているか否か、末梢レベルの IL-6 濃度が上昇しているか否か、さらにこれらに関連が見られるか否かを検討することを目的とした。

方法と対象：国立がんセンター東病院乳腺外科にて初回乳がん外科手術を受けた後外来経過観察中の乳がん患者を対象とし、連続サンプリングにて、同意が得られ、以下の基準を満たす初回治療終了後(ホルモン療法の継続は問わない) 1年以内、外科手術後 3-15 か月の患者 105 名に対し、WMS-R、および採血を行った。また調査後 2 年経過した後再度同様の調査を呼びかけ、同意が得られ、同様の基準を持たず患者 61 名に対し、再調査を行った。取り込み基準は、女性、18-55 歳、とし、除外基準は、乳がん以外のがんあるいはその既往、両側乳がん、残遺がんあるいはがんの再発・転移、化学療法ある

いは放射線療法継続中、神経疾患・頭部外傷・気分障害や不安障害以外の精神疾患の既往、研究参加1か月前以内の向精神薬の使用、物質の乱用あるいは依存の既往、若年性認知症の家族歴、日常生活に支障をきたすほどの身体症状、Mini-Mental State Examination-Japanese <24 で定義される認知症の可能性のある患者、がん罹患が疑われる以前の大きい病性障害あるいは外傷後ストレス障害の既往、magnetic resonance imaging 禁忌、とした。放射線療法は、乳房温存療法を選択した患者にのみ、乳房温存療法ガイドラインに従い乳房温存手術後残存乳房に対して行った。血漿 IL-6 濃度は末梢血から血漿成分を抽出・保存した後、化学発光法にて測定した。初回調査について、術後局所放射線療法施行群(n=51、手術後 304 ± 101 日、放射線療法後 226 ± 100 日)と非施行群(n=54、手術後 270 ± 105 日)とで、WMS-R の各指数については、共変量を年齢、教育年数、アルコール累積摂取量、調査時喫煙状態、body mass index (BMI)とした共分散分析(analysis of covariance: ANCOVA)にて、また血漿 IL-6 濃度については、基準値(4.0pg/ml)以下か否かを従属変数とし、共変量を年齢、アルコール累積摂取量、調査時喫煙状態、BMI としたロジスティック回帰分析にて、比較検定を行った。さらに、WMS-R 各指数と血漿 IL-6 濃度が基準値以下か否かとの関連について、前者を従属変数とし、共変量を年齢、教育年数、アルコール累積摂取量、調査時喫煙状態、BMI とした ANCOVA にて関連を調べた。加えて、再調査を施行した患者について、術後局所放射線療法施行群(n=35、再調査時手術後 1247 ± 168 日、再調査時放射線療法後 1171 ± 169 日)と非施行群(n=26、再調査時手術後 1242 ± 201 日)とで、各 WMS-R 指数あるいは血漿 IL-6 濃度との関係が、初回調査と再調査の両調査間でどのように変化するかを縦断的に調べるため、WMS-R 指数については、教育年数を共変量とし、年齢、アルコール累積摂取量、調査時喫煙状態、BMI の調査間における変化も含めた、前後比較を交えた混合要因を含む二元配置分散分析(放射線療法施行有無×両調査)にて、血漿 IL-6 濃度については、年齢、アルコール累積摂取量、調査時喫煙状態、BMI の調査間における変化も含めた、前後比較を交えた混合要因を含む二元配置分散分析(放射線療法施行有無×両調査)にて、検定を行った。

結果：初回調査の横断解析結果は以下の通りであった。WMS-R 指数のうち、言語性記憶指数と遅延再

生指数において、放射線療法施行群の方が非施行群と比べて有意に低かった(それぞれ、放射線療法施行群 vs.非施行群 : 94.9 ± 12.4 vs. 103.6 ± 13.9 , $p=0.001$ 、 98.5 ± 10.6 vs. 104.3 ± 11.4 , $p=0.008$)。血漿 IL-6 濃度については、基準値を超える割合が、放射線療法非施行群が 2.0%だったのに対し施行群は 14.9% であり、後者の方が血漿 IL-6 濃度が基準値を超えて高くなる割合が有意に高かった(オッズ比 10.5、95% 信頼区間 1.2 - 95.1, $p=0.037$)。WMS-R の各指数を血漿 IL-6 濃度が基準値を超える群と基準値範囲内の群で比較したところ、注意/集中力指数と遅延再生指数において、血漿 IL-6 濃度が基準値を超える群の方が有意に低く(それぞれ、基準値を超える群 vs.基準値範囲内の群 : 88.8 ± 9.8 vs. 100.9 ± 11.3 , $p=0.010$ 、 90.8 ± 8.4 vs. 102.5 ± 11.0 , $p=0.012$)、言語性記憶指数において、同群の方が低い傾向があった(基準値を超える群 vs.基準値範囲内の群 : 89.4 ± 11.4 vs. 100.0 ± 13.6 , $p=0.072$)。縦断解析結果は以下の通りであった。WMS-R については、主効果にて、言語性記憶指数と遅延再生指数においてのみ再調査時で有意な上昇がみられ(ともに $p<0.001$)、かつ Bonferroni の多重比較では、言語性記憶指数において、初回調査時のみ放射線療法施行群の方が低い傾向がみられ($p=0.073$)、遅延再生指数において、初回調査時のみ放射線療法施行群の方が有意に低かった($p=0.026$)。血漿 IL-6 濃度については、主効果にて再調査時で有意に低下しており($p<0.001$)、かつ Bonferroni の多重比較では放射線療法施行群においてのみ再調査時で有意に低下していた($p<0.001$)。

考察 : 本研究は、乳房温存療法における術後局所放射線療法終了後の乳がん患者が、放射線療法終了後平均約 7 カ月、術後平均約 10 か月経過した時点で、放射線療法を施行されていない術後平均約 9 カ月後の乳がん患者と比べ、WMS-R の言語性記憶指数と遅延再生指数で有意に低く、血漿 IL-6 濃度が基準値を上回る割合が有意に高いこと、そして血漿 IL-6 濃度が基準値を上回る同時期の乳がん患者はそうでないやはり同時期の乳がん患者と比べ、WMS-R の注意/集中力指数と遅延再生指数で有意に低く、そして言語性記憶指数で低い傾向があることを示した。この結果は乳房温存療法における術後局所放射線療法が治療後しばらくの間、炎症を生じて血漿 IL-6 濃度が上昇するリスクおよび記憶機能に影響を与え、そして血漿 IL-6 濃度が上昇することと一部の記憶機能の低下が関連していることを示唆

している。本研究は乳がん患者を対象として、放射線療法を施行されていないがん患者を対照群に置いて客観的な神経心理学的評価を用いて放射線療法と認知機能の関連を示し、また末梢の IL-6 と認知機能の関連を示した初めての研究である。放射線療法後一部の患者で炎症が遷延していた理由は合併症や残存腫瘍の影響などが考えられるが、記録や追跡調査からは不明である。血漿 IL-6 濃度と認知機能の関係については、末梢の IL-6 の中枢神経へのシグナル伝達および炎症の惹起が機序として想定されているが、本研究では確認できない。縦断解析にて、WMS-R の各指数のうち、初回横断調査で放射線療法施行の有無 2 群間で有意差のみられた言語性記憶指数および遅延再生指数について、両群ともに再調査時は有意に改善がみられ、有意差あるいは有意傾向が消失した。また特に放射線療法施行群において、再調査時の血漿 IL-6 濃度は初回調査時と比べて有意に低下していた。がん種を問わず、治療後数年間を含めた縦断研究で放射線療法と認知機能の関連を調べたのは本研究が初めてである。また縦断調査においても血漿 IL-6 濃度と記憶機能とが関連していた可能性を考えて矛盾はない。本研究の問題点として、再調査時の脱落が多いこと、治療前や治療中のデータがないこと、調査時期にばらつきがあること、厳密な無作為割り付けを行っていないこと、n 数の少なさ、IL-6 以外の指標を調べていないこと、調査期間の短さ、残存腫瘍の炎症への影響の可能性を完全には排除できないこと、乳房部分切除術等放射線療法と多重共線性の問題を生じる変数を分離できないことなどが挙げられる。

結論：本研究では、乳房温存療法における術後局所放射線療法終了後の乳がん患者において、治療後しばらく経過しても認知機能障害が遷延しうること、血漿 IL-6 濃度上昇が遷延する割合が高いこと、そして血漿 IL-6 濃度の上昇と認知機能の低下とが一部関連していること、さらにはこれらの変化は数年経過すれば回復する傾向があることを示し、脳以外の部位への放射線療法でも認知機能障害が一時期遷延しうること、これに炎症性サイトカインが関与している可能性が示唆された。今後 IL-6 以外の指標も考慮した、よりサンプルサイズの大きい、治療開始時を含む縦断研究などにより、放射線療法に伴う認知機能障害をより明らかにし、抗がん治療に伴う認知機能障害に苦しむがん患者あるいはサイバーへの新たな介入法の開発につなげていく予定である。