

審査の結果の要旨

氏名 柴山 修

本研究は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の存在、および機序を明らかにするため、乳がん患者を対象として、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患者は施行されなかった患者と比べて 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ものであり、下記の結果を得ている。

1. 初回乳がん外科手術を受けた後外来経過観察中の 18-55 歳の乳がん患者を対象とし、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、および採血を行い、化学発光法により血漿 IL-6 濃度を測定した。術後局所放射線療法施行群(n=51)と非施行群(n=54)とで、WMS-R の各指数について、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)にて比較検定を行ったところ、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有意に低かった。
2. 同様の対象にて、術後局所放射線療法施行群と非施行群とで、血漿 IL-6 濃度が基準値(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、血漿 IL-6 濃度が基準値を超えて上昇する割合について比較検定を行ったところ、放射線療法施行群の方が血漿 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。
3. 同様の対象にて、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、言語性記憶指数において、同群の方が低い傾向があった。
4. 上記調査後 2 年経過した後、再調査を行った(n=61)。術後局所放射線療法施行群(n=35)と非施行群(n=26)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。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、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、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。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、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。

以上、本論文は、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。本研究はこれまで確立していなかった脳以外の局所への放射線療法に伴う認知機能障害の存在により確実性を与え、またその機序の解明に重要な貢献をなすと考えられ、学位の授与に値するものと考えられる。