

## 博士論文の要旨及び審査結果の要旨

氏名 中野 智成  
学位 博士 (医学)  
学位記番号 新大院博 (医) 第 913 号  
学位授与の日付 令和2年3月23日  
学位授与の要件 学位規則第4条第1項該当  
博士論文名 The neurocognitive function change criteria after whole-brain radiation therapy for brain metastasis, in reference to health-related quality of life changes: a prospective observation study: a prospective observation study  
(健康関連 QOL 変化を参考にした脳転移全脳照射後の認知機能変化)

論文審査委員 主査 教授 小野寺 理  
副査 教授 池内 健  
副査 准教授 金澤 雅人

### 博士論文の要旨

【背景と目的】脳転移放射線治療後の認知機能に影響するものとして 1)腫瘍、2)放射線治療、3)全身状態などがある。認知機能検査バッテリーとしてホプキンス言語学習テスト、言語流暢検査、トレイルメイキングテストの組み合わせが Response Assessment in Neuro Oncology より推奨されている。しかし、認知機能検査スコアの変化基準は一定ではない。そこで、申請者らは Health-Related Quality Of Life (HR-QOL) を基に最適な認知機能変化基準を探索した。【方法】2012年4月から2017年3月に、脳転移に対して全脳照射を実施し、Karnofsky Performance Status が60以上、検査に支障をきたす神経症状がない症例に対して、認知機能検査としてホプキンス言語学習テスト、言語流暢検査、トレイルメイキングテスト、HR-QOL 検査として EORTC (European Organization for Research and Treatment of Cancer) QLQ (Quality of life Questionnaire module)-C30、QLQ-BN20 を治療前、治療後4か月、治療後8か月に実施した。認知機能検査の項目ごとに標準群を参考に検査結果を Z-score に変換し、異なるカットオフ値(1.0, 1.5, 2.0SD)を用い、治療前から4か月後の変化を改善/不変/悪化に分類した。さらにその結果より患者ごとに『改善』: 改善と不変のみ、『不変』: 不変のみに分類、『悪化』: 悪化と不変のみ、『両方』: 悪化と改善と不変に分類した。HR-QOL に関しては QLQ-C30 の Global health status、functional scales と symptom scales の平均値、QLQ-BN20 の平均値にて 10 以上の変化を有意とし、治療前から4か月後の変化を改善/不変/悪化に分類した。認知機能検査のカットオフ値ごとに HR-QOL の改善割合については患者カテゴリーの『改善』 vs. 『その他』と『改善』+『両方』 vs. 『その他』、HR-QOL の悪化割合については患者カテゴリーの『悪化』 vs. 『その他』と『悪化』+『両方』 vs. 『その他』の2群間で比較した。Fisher の正確検定、有意水準 0.05 で解析を行った。【結果】初回と4か月後にできた症例は41例、患者カテゴリーの『改善』/『不変』/『悪化』/『両方』の割合は 1.0SD で 15%/12%/41%/32%、1.5SD で 19%/22%/37%/22%、2.0SD で 17%/37%/37%/9%であった。

た。HR-QOL の改善/不変/悪化の割合はQLQ-C30-Global Health Status で 34%/37%/29%、QLQ-C30-Functional Scales の平均値で 37%/34%/29%、QLQ-C30-Symptom Scales の平均値で 27%/32%/41%、QLQ-BN20 の平均値で 20%/43%/37%であった。QLQ-C30-Functional Scales の平均値の悪化に関して、cut off 値を 1.0SD と 1.5SD にした場合で『悪化』 vs. 『その他』で有意な差を認めた( $p=0.013, 0.015$ )。また、QLQ-BN20 の平均値の改善に関して、cut off 値を 1.5SD にした場合で『改善』 vs. 『その他』で有意な差を認めた( $p=0.033$ )。しかし、『悪化』や『改善』の群に『両方』を含むと有意差は検出されなくなった。【考察】過去の報告では認知機能検査項目で少なくとも 1 項目の悪化、つまり『悪化』+『両方』を認知機能悪化の定義としていた。しかし、少なくとも 1 項目の改善を認めれば認知機能改善とすれば『両方』の群は認知機能改善にも含むと考えることもできる。本研究にて 1.0SD の場合、『両方』の割合は 32%と非常に影響が大きい。また、過去の報告では cut off 値は素点や Z-score の特定の値、reliable change index など様々であったが、それらを用いて患者を分類したときに HR-QOL を反映しているかの検討はなされていない。本研究では HR-QOL の有意な変化をとらえるには cut off 値が 1.5SD、『両方』を含まないことが最適であると考えられた。【結論】申請者らは脳転移放射線治療後の認知機能の変化基準として cut off 値を 1.5SD、『両方』の群を『改善』/『悪化』に含めないことを推奨する。

#### 審査結果の要旨

脳転移例の放射線治療後の認知機能検査の変化の判定基準は一定ではない。申請者らは最適な認知機能の変化の判定基準を探索した。脳転移に対して全脳照射を実施した症例に対し、ホプキンス言語学習テスト、言語流暢検査、トレイルメイキングテスト、HR-QOL 検査として EORTC (European Organization for Research and Treatment of Cancer) QLQ (Quality of life Questionnaire module)-C30、QLQ-BN20 を、治療前、治療後 4 か月、治療後 8 か月に実施した。QLQ-C30-Functional Scales の平均値の悪化の cut off 値を 1.0SD と 1.5SD にした場合、1.5SD を『悪化』とした群で、有意な差を認めた。また、QLQ-BN20 の平均値の改善に関して、cut off 値を 1.5SD にした場合、『改善』群で有意な差を認めた。しかし、『悪化』や『改善』の群に『両方』の症例を含むと有意差はなかった。これより、HR-QOL の有意な変化をとらえるには、cut off 値を 1.5SD とし、『悪化』や『改善』の群に『両方』の症例を含まないことが重要であることを見出し、今後の判定基準の指標を示した点に学位論文としての価値を認める。