

博士論文の要旨及び審査結果の要旨

氏名	斎藤 紘丈
学位	博士 (医学)
学位記番号	新大院博 (医) 第 797 号
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
博士論文名	Factors Affecting the Baseline and Post-Treatment Scores on the Hopkins Verbal Learning Test-Revised Japanese Version before and after Whole-Brain Radiation Therapy (全脳照射前後での日本語版ホプキンス言語学習試験の点数に影響する因子)
論文審査委員	主査 教授 藤井 幸彦 副査 教授 小野寺 理 副査 教授 青山 英史

博士論文の要旨

<背景と目的> 癌の脳転移の治療では、脳全体に放射線を当てる全脳照射がピンポイントに照射する定位放射線治療と並び重要な役割を果たしている。全脳照射は顕微鏡レベルの腫瘍細胞を減少させ脳転移の再発を抑える効果があるが、有害事象として認知機能の低下が問題視され、全脳照射は敬遠される傾向にある。申請者らはホプキンス言語学習試験 (HVLTR: Hopkins Verbal Learning Test-Revised) 日本語版で全脳照射後の認知機能低下と関連する因子を解析し、異なった線量分割での全脳照射後の HVLTR 日本語版の点数を比較した。

<方法> 申請者らは 2012 年 4 月から 2014 年 4 月の間に新潟大学医歯学総合病院ならびに新潟県立がんセンター新潟病院で限局型小細胞肺癌に対する予防的全脳照射または頭蓋内悪性腫瘍に対する治療的全脳照射を受けた患者を対象として HVLTR 日本語版を治療前、4,8 ヶ月後に実施した。HVLTR 日本語版は Total Recall (TR), Delayed Recall (DR), Delayed Recognition (DRecog) の 3 つの検査項目から構成される。麻痺や失語といった検査遂行の妨げとなるような神経症状を有する患者は対象外とした。解析項目としては、患者因子 (KPS: Karnofsky Performance Status、頭蓋外遠隔転移の有無、原疾患の種類) と治療前 HVLTR 日本語版の点数の関係を Mann-Whitney の U 検定で検討した。また、4 か月検査後に脱落した患者で治療前、4 か月の素点を対応のある Wilcoxon の符号付順位検定で比較し各群内での点数低下の有無を判定した。また、8 か月の検査を施行できた患者で治療前、4,8 か月後の素点を Friedman 検定で比較し低下の有無を判定した。個々人の点数については、TR, DR, DRecog 各項目にカットオフ値を設定しそれを超える点数低下の有無と患者因子の関係を Fisher の正確検定で解析した。各項目のカットオフ値は TR で 2 点以上、DR で 3 点以上、DRecog で 5 点以上を有意な低下と判定した。

<結果> 45 名が全脳照射前後に HVLTR 日本語版を施行された。原疾患は転移性脳腫瘍が 23 名、髄膜播種 6 名、非ホジキンリンパ腫頭蓋内病変 3 名、頭蓋骨転移 2 名、限局型小細胞肺癌 11 名であった。線量分割は予防的全脳照射 (25 Gy/10 回, n = 11) および治療的全脳照射 (35 Gy/14 回、

n = 16 および 30 Gy/10 回、n = 18)であった。16 人が 4 か月の検査後に脱落し、8 か月の検査を施行で来たのは 29 名であった。脱落原因はそれぞれ癌による死亡 8、全身状態の悪化 6、本人拒否が 2 名であった。

治療前 HVLTR 日本語版点数の低下に関連する因子としては、KPS 80–100 (全身状態良好) の群は 70 以下の群に比べて有意に治療前の Total Recall (TR) ($p = 0.0053$), Delayed Recall (DR) 点数 ($p = 0.012$)および Delayed Recognition (DRecog) 点数が高かった($p = 0.0078$)。また 65 歳以下の患者は 66 歳以上に比べて有意に TR ($p = 0.030$)と DRecog ($p = 0.031$)の治療前の点数が高かった。

検査実施回数と点数低下の検討では、4 か月検査後に脱落した患者で 4 か月後の DR 点数が初回より有意に低下した($p = 0.0073$)。これらの患者群では、3 回の検査を完遂した群に比べ、4 か月後の TR 点数が治療前より 5 点以上低下すること($p = 0.0017$)及び DR の 3 点以上の低下($p = 0.035$)が起こる割合が有意に高かった。

8 か月まで検査を施行できた 29 名では、4,8 か月後の HVLTR 点数のいずれの項目でも治療前と比較して有意な低下は見られなかった(TR, $p = 0.24$; DR, $p = 0.14$; DRecog, $p = 0.13$)。

<結論>本研究により、全脳照射前の認知機能は加齢や全身状態低下により低下すること、全脳照射後 4 か月時点での認知機能低下は全身状態不良な患者で起こりやすいことがそれぞれ示唆された。

審査結果の要旨

全脳照射には脳転移の症状を緩和する効果や再増大を抑制する効果があり、広く用いられている一方、全脳照射後に認知機能の低下が危惧されている。しかしそれが起こる時期や危険因子は十分に明らかにされていない。申請者は全脳照射を受けた患者に、HVLTR (Hopkins Verbal Learning Test-Revised) を治療前、4、8 ヶ月後に実施し、全脳照射後の認知機能に影響する因子を解析した。その結果、①KPS 80~100 の患者は治療前の Total Recall (TR)、Delayed Recall (DR)および Delayed Recognition (DRecog) の点数が高かった、②65 歳以下では TR と DRecog の治療前の点数が高かった、③4 ヶ月検査後に脱落した患者は 4 ヶ月後の DR 点数が初回より低下した、④これらの患者群では、3 回の検査を完遂した患者に比べ、4 ヶ月後の TR の 5 点以上の低下及び DR の 3 点以上の低下が多かった、⑤8 ヶ月の検査を施行できた患者では、4、8 ヶ月後の HVLTR のいずれの項目でも低下は見られなかった、こと明らかにした。以上から、全脳照射前の認知機能は加齢や全身状態悪化により低下すること、治療後早期の認知機能は全身状態不良な患者で低下しやすいことを示すと考えられた。本研究は、全脳照射後に危惧される認知機能の低下が起こる時期や危険因子を明らかにし、今後の全脳照射後の認知機能温存に寄与する所が大きい。よって、博士 (医学) の学位論文として価値のあるものと認めた。