

■ 総説

脳腫瘍患者の認知機能障害

Cognitive impairment of brain tumor patients

草場 正彦¹⁾, 櫻井 卓郎²⁾, 角田 明子³⁾, 村川 雄一朗⁴⁾

Masahiko Kusaba¹⁾, Takuro Sakurai²⁾, Akiko Kakuta³⁾, Yuichiro Murakawa⁴⁾

1) 関西電力病院 リハビリテーション部
〒553-0003 大阪府大阪市福島区福島 2-1-7
TEL: 06-6458-5821 FAX: 06-6458-6994
E-mail: masahiko-kusaba@hotmail.co.jp

2) 国立がん研究センター中央病院 骨軟部腫瘍・リハビリテーション科

3) 東京女子医科大学 リハビリテーション部

4) 国立循環器病研究センター 脳血管リハビリテーション科

1) Department of Rehabilitation, Kansai Electric Power Hospital
2-1-7 Fukushima, Fukushima-ku, Osaka-shi, Osaka 553-0003, Japan
TEL +81 6-6458-5821
E-mail: masahiko-kusaba@hotmail.co.jp

2) Department of Musculoskeletal Oncology and Rehabilitation, National Cancer Center Hospital

3) Department of Rehabilitation, Tokyo Women's Medical University

4) Division of Stroke Rehabilitation, National Cerebral and Cardiovascular Center

保健医療学雑誌 10 (1): 61-67, 2019. 受付日 2018年4月4日 受理日 2018年8月29日

JAHS 10 (1): 61-67, 2019. Submitted Apr. 4, 2018. Accepted Aug. 29, 2018.

ABSTRACT:

Patients with brain tumors often present cognitive impairment, which is a major cause of deterioration of quality of life. Patients with brain tumors exhibit local symptoms at the site of the brain tumor. Brain tumors with high malignancy destroy normal cells and cause cerebral edema. Cognitive function may be greatly affected. Surgery, radiotherapy, antiepileptic drugs, and rehabilitation are treatments related to cognitive impairment. In addition, because the evaluation battery and time differ among research studies conducted, systematic comparison of the effects of factors on cognitive function is difficult. Evaluating cognitive function is potentially useful for grasping the present condition of patients, determining the therapeutic effect of surgery, and furthermore detecting the progress or recurrence of brain tumor.

Key words: brain tumor, cognitive impairment, rehabilitation

要旨：

脳腫瘍患者は認知機能障害を呈することが多く、生活の質を低下させる主たる原因となる。脳腫瘍は病変部位の局所症状を呈する。また脳腫瘍の悪性度が高いほど正常細胞が破壊され、脳浮腫が引き起こりやすく、認知機能に影響を与える可能性がある。認知機能障害に関与する治療として手術、放射線治療、抗てんかん薬やリハビリテーションなどが挙げられる。これらの治療が認知機能に与える影響については、先行研究ごとで評価バッテリーや評価時期が異なるため、系統的な比較は困難な状況である。認知機能の評価を行う意義として、患者の現状を把握する以外に手術の治療効果判定や、脳腫瘍の進行や再発の早期発見に有用である可能性がある。

キーワード：脳腫瘍, 認知機能障害, リハビリテーション

はじめに

近年、脳腫瘍患者の治療技術の発達と共に、認知機能の評価する重要性が報告されている¹⁾。脳腫瘍は様々な種類があることや、手術、放射線治療、化学療法などの治療法も多岐にわたる。しかし脳腫瘍患者の認知機能障害が引き起こる原因に関して、体系的にまとめた報告がないのが現状である。本稿では脳腫瘍の病変部位・種類や様々な治療法が認知機能障害に関与するのか、また先行研究で使用している認知機能の評価バッテリーや評価時期を紹介し、今後の課題について述べる。

1 脳腫瘍の病変部位・種類と認知機能障害**1)脳腫瘍の病変部位が認知機能障害に及ぼす影響**

脳腫瘍は腫瘍の病変部位が多岐にわたり、部位に応じた様々な局所症状が引き起こる。例えば言語野もしくは言語野周囲に神経膠腫(グリオーマ)を認める患者は、手術後に言語機能の低下を認めることが明らかにされている²⁾。また左側頭葉に脳腫瘍を認める患者は、右側頭葉の患者と比較して、言語記憶の低下を認め^{3,4)}、先行研究では腫瘍の病変部位ごとで、引き起こる認知機能障害の違いを検討している。

2)脳腫瘍の悪性度と脳浮腫が認知機能障害に及ぼす影響

悪性度の低い Low Grade Glioma(以下、LGG)は腫瘍の増大する速度が遅く、脳腫瘍が大きくなる間に①病変部位周囲②同側半球③反対側半球に脳の代償的な可塑的变化が引き起こる^{5,6)}。また脳腫瘍による正常な脳組織の浸潤はなく、物理的圧迫による解剖学的な脳の変位が生じているのみで機能低下が引き起こりにくい可能性がある。一方で悪性度の高い High Grade Glioma(以下、

HGG)は脳腫瘍が正常な脳組織を浸潤するため、LGGと比較して認知機能障害が引き起こりやすい^{7,8)}。また悪性度の高い脳腫瘍は脳浮腫が引き起こりやすく⁹⁾、脳浮腫を認める患者は認知機能が低下することが報告されている¹⁰⁾。

また良性腫瘍である髄膜腫の患者では、術前から認知機能障害を認め、術後は改善を認めるが、健常対象群と比較すると良性腫瘍であっても認知機能障害は術後に残存することが報告されている¹¹⁾。

2 治療法と認知機能障害**1)手術が認知機能障害に及ぼす影響**

手術は脳腫瘍を最大限摘出し、運動機能や言語機能の低下を最小限にすることが、生命予後の延長につながり推奨されている¹²⁾。髄膜腫の患者で、術後に Trail making test(以下、TMT)¹³⁾、Mini-Mental State Examination(以下、MMSE)¹⁴⁾、Verbal Working Memory¹⁵⁾、線分二等分試験¹⁶⁾の結果が改善することが報告されている。HGGの患者では手術後は改善、変化なし、悪化した場合とそれぞれ患者ごとで異なった結果となった¹⁰⁾。また、術後に生じる脳浮腫や摘出腔周囲の微小出血は、可逆的な認知機能障害を引き起こす場合がある¹⁰⁾。加えて、BCNU wafer(Gliadel®)留置後の脳のおわずかな圧排や脳浮腫^{17,18)}も術後の認知機能障害に関与する可能性がある。さらに近年、腫瘍摘出の手法の一つとして覚醒下手術が行われるようになった。覚醒下手術とは手術中に患者を覚醒させ、各種タスクを行ったり電気刺激したりすることで認知機能や運動機能を確認しながら手術を施行する方法である^{19,20)}。この手術手法により、予見可能な術後の認知機能障害を予防できる可能性がある²¹⁾。

2)放射線治療が認知機能障害に及ぼす影響

放射線治療の有害事象には、照射初期に生じる急性期有害反応と、照射終了からある程度経過した後生じる晩期有害反応がある。急性期有害反応として血管拡張、脳血管閉塞の破壊、脳浮腫が引き起こる²²⁾。晩期有害反応には pseudoprogression (以下、psPD) と放射線壊死がある。psPD とは HGG の患者に対して、化学療法であるテモゾロミド(テモダール®)と放射線治療(60 Gy)の併用後に画像上の増悪を一時的に示す現象であり、治療後 2 か月以内に 21% の患者に引き起こる²³⁾。半数は組織学的な壊死が主体であり、新たな治療をせずとも病変は不変もしくは縮小をきたすことが多い。放射線壊死はテモゾロミドと放射線治療(60 Gy)の併用後に起こる遅発性壊死であり、治療後 2~6 か月後に 14% の患者に発生する²⁴⁾。上記のような脳の機能低下により認知機能障害が引き起こると考えられる。また局所放射線治療(Fraction dose >2 Gy)を受けた LGG の患者²⁵⁾、化学療法であるメトトレキサートと全脳照射(36-59.4 Gy)を受けた悪性リンパ腫の患者²⁶⁾、全脳照射(30-37.5 Gy)や定位放射線治療(30-40 Gy)を受けた転移性脳腫瘍の患者²⁷⁾においても同様に放射線治療による認知機能障害を認めることが報告されている。

3) 化学療法が認知機能障害に及ぼす影響

HGG の患者に用いる化学療法であるテモゾロミドが、認知機能障害に関与するのかは明らかになっていない。既に白血病や乳癌の患者に対する化学療法により認知機能障害が引き起こることが報告されている²⁸⁾。これはケモブレインと呼ばれており近年注目されている。

4) 抗てんかん薬が認知機能障害に及ぼす影響

LGG の患者において抗てんかん薬の使用は、注意と遂行機能の低下に強い関係性があると報告されており²⁹⁾、認知機能に影響を及ぼすと考えられる。

5) リハビリテーションが認知機能障害に及ぼす影響

HGG や LGG、髄膜腫なども含めた原発性脳腫瘍患者に対して術後早期から、個別介入とコンピューターを用いた併用トレーニングを 1 時間、週

4 回、4 週間行い、視覚注意や言語記憶の改善を認めた³⁰⁾。また LGG の患者に対する個別介入と、コンピューターを用いた併用トレーニングを 2 時間、週 6 回、7 週間行い、介入 6 ヶ月後に注意機能と言語記憶の改善が示されている³¹⁾。加えて HGG の患者においても、注意、言語、および記憶に対するグループトレーニングを 90 分、週 1 回、10 週間介入することにより、患者ごとで結果にばらつきを認めたものの、注意機能と記憶力の改善を認めた³²⁾。また脳腫瘍患者は、外傷性脳損傷や脳卒中の患者と同程度の認知機能の向上が期待できることが明らかとなっている³³⁾。

3 脳腫瘍の進行と認知機能障害

脳腫瘍の進行のない HGG の患者は MMSE の数値は安定しているが、脳腫瘍の進行により MMSE の数値が低下することが報告されている³⁴⁾。また脳腫瘍が再発する 6 週間前に、認知機能が先行して低下することが明らかとなっている³⁵⁾。

4 認知機能の評価バッテリーと評価時期

がんのリハビリテーションガイドライン(2013)では、認知機能のスクリーニングに用いる有用な評価バッテリーとして MMSE を推奨している³⁶⁾。MEDLINE を用いて "Brain tumor" と "Cognitive function" を検索語として我々が調査した結果、脳腫瘍の病変部位・種類や、様々な治療法と認知機能評価に関連する論文は 18 本であった。そのうち、TMT は 8 本、Digit span は 7 本、Hopkins Verbal Learning Test (HVLT) は 5 本、controlled oral word association test (COWA)、word fluency test (WFT)、Stroop Color-Word Test は 4 本、MMSE、Wechsler Adult Intelligence Scale (WAIS) は 3 本の論文において認知機能の評価バッテリーとして使用されていた。また評価時期に関しては、術期は術前、術後と記載されており、詳細な評価時期が不明確な報告や、術前 4 週間前など記載されている報告があり、研究ごとで評価時期が若干異なる結果となった(Table 1)。

Table 1. Evaluation batteries and the time of assessment

Authors	Year of publication	Number	Histology	Evaluation batteries	Time of assessment
Satoer D, et al ²⁾	2012	28	Glioma Grade I ~ IV	Aachener Aphasia Test, Boston Naming Test, category fluency, letter fluency, 15 Words Test, TMTA and B Stroop Color-Word Test, Clock Drawing Test	Between 1 and 2 months preoperatively Between 3 and 4 months postoperatively
Noll KR, et al ³⁾	2015	64	Glioma Grade I ~ IV	Attention, learning and memory, processing speed, executive function, language, visual spatial function For details, refer to 3) table 1	Preoperative Postoperative (within 3 months)
Noll KR, et al ⁴⁾	2016	103	Glioma Grade I ~ IV	COWA, TMTA and B, HVLTL, digit span	Preoperative
Talacchi A, et al ¹⁰⁾	2011	29	Glioma Grade I ~ IV	Intelligence, executive function, word fluency, memory, language For details, refer to 10) table 2	Preoperative postoperative
Tucha O, et al ¹³⁾	2003	54	Meningioma	Intelligence, language memory, graphic memory, attention executive function, visual perception For details, refer to 13) table 3	Preoperative postoperative
Koizumi H, et al ¹⁴⁾	2014	10	Meningioma	MMSE	Preoperative (4 weeks ago) Postoperative (after 3 months)
Teixidor P, et al ¹⁵⁾	2007	23	Glioma Grade I ~ II	Verbal working memory the picture naming test (DO80) the Boston Diagnostic Aphasia Examination (BDAE)	Preoperative Postoperative (within 7 days) Postoperative (after 3 months)
Sallard E, et al ¹⁶⁾	2012	2	Glioma Grade I ~ II	Standard line bisection tests	Preoperative Postoperative (within 24 hours)
Douw L, et al ²⁵⁾	2009	195	Glioma Grade I ~ II	Letter-digit substitution test, concept shifting test Stroop colour-word test, Visual verbal learning test Memory comparison test, Categorical word fluency	Averages 6 years after diagnosis Averages 12 years after diagnosis
Correa DD, et al ²⁶⁾	2012	50	Malignant lymphoma of the central nervous system	Digit Span Forward Backward TMTA and B, Brief Test of Attention Verbal Fluency Test, HVLTL	After radiotherapy Some patients had follow-up evaluation (after 16.2 months)
Cole AM, et al ²⁷⁾	2013	50	Brain metastasis	German questionnaires for self-perceived deficits in attention (FEDA) subjectively experienced everyday memory performance (FEAG)	Before and after radiotherapy After 6 weeks, 3 months, 6 months
Klein M, et al ²⁹⁾	2002	195	Glioma Grade I ~ II	Intelligence, memory, attention, execution function For details, refer to 24) table 2	After radiotherapy different evaluation time of each patient
Zucchella C, et al ³⁰⁾	2013	58	Glioma Grade I ~ IV Meningioma and others	Memory, attention, word fluency, visual perception For details, refer to 25)	Before rehabilitation intervention (within 3 days of hospitalization) After rehabilitation intervention (after 4 weeks)
Gehring K, et al ³¹⁾	2009	140	Glioma Grade I ~ IV	Screening test, attention, language memory, execution function For details, refer to 26) table 1	Before rehabilitation intervention After rehabilitation intervention (after 6 weeks, 6 months)
Hassler MR, et al ³²⁾	2010	11	Glioma Grade III ~ IV	TMTA and B HVLTL, COWA	Before rehabilitation intervention After rehabilitation intervention (after 12 weeks)
O'Dell MW, et al ³³⁾	1998	40	Glioma Grade I ~ IV Meningioma Brain metastasis and others	Cognitive subtotal score of FIM	At hospitalization and discharge
Brown PD, et al ³⁴⁾	2006	1244	Glioma Grade III ~ IV	MMSE	Postoperative (baseline) After 6, 12, 18, 24 months
Meyers CA, et al ³⁵⁾	2003	56	Glioma Grade III ~ IV Recurrent brain tumor	Digit Span, Digit Symbol, HVLTL, COWA	Every month before treatment

TMT: Trail Making Test, COWA: Controlled Oral Word Association, HVLTL: Hopkins Verbal Learning Test, MMSE: Mini Mental State Examination, FIM: Functional Independence Measure

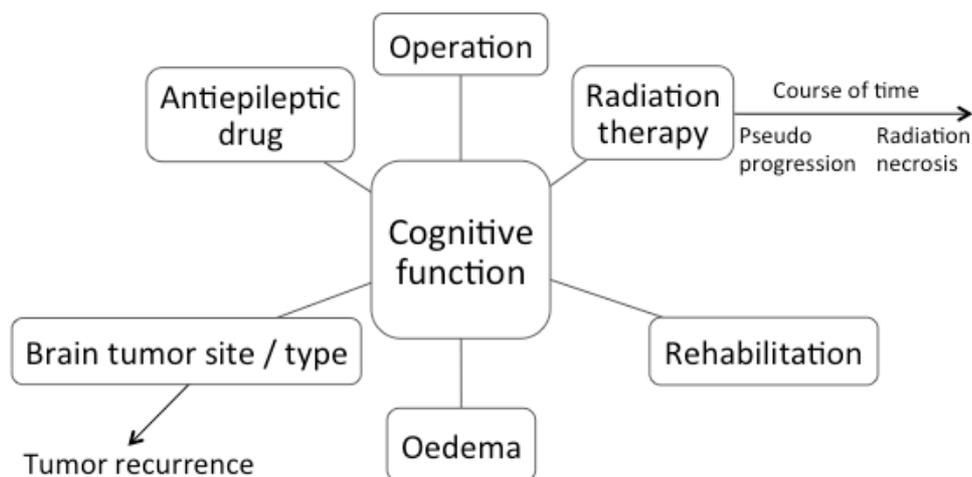


Fig.1 Factors affecting cognitive impairment in brain tumor patients

考察

脳腫瘍患者の認知機能障害は腫瘍の病変部位・種類, 脳浮腫の有無, 手術, 放射線治療, 抗てんかん薬, リハビリテーションが関与する(Fig 1). 臨床現場では認知機能障害が脳腫瘍によるものか, 治療による影響か判別が難しいことがある. そのため脳腫瘍患者の認知機能障害に関与する因子を知ること, 担当した患者の認知機能が低下した場合の原因検索が, ある程度可能となるのではないかと考える.

本研究で調査した先行研究では TMT, Digit span などの評価バッテリーを用いることが多かった. 注意機能, 記憶, 遂行機能といった幅広い側面に関わる認知機能を評価していることが先行研究から読み取ることができる. 先行研究の認知機能の評価時期は, 手術前後や, 放射線治療前後と長期間のフォローアップ, リハビリテーション前後, 手術後から再発までの定期的な評価であった. 評価時期はそれぞれで若干異なる結果を示した.

脳腫瘍患者に対して認知機能の評価を行う意義として, 患者の現状を把握する以外に手術の治療効果判定や, 放射線治療後に引き起こる psPD や放射線壊死の確認, 脳腫瘍の進行や再発の早期発見などが挙げられる. 脳腫瘍患者の認知機能障害に関する先行研究は数少ない. 原因として脳卒中と比較して症例数が少ないことや, 上述した内容と同様に患者により腫瘍の病変部位・種類, 治療方法・治療時期が異なることも関与していると考えられる. そのため, 認知機能障害に関与する各要因がどの程度, 認知機能に影響を及ぼすのか明らかとなっていない. 腫瘍の病変部位・種類, 治療方法・治療時期を極力統一した上で, 同じ評価バッテリーを, 同時期に評価した研究が必要であると考えられる. 脳腫瘍患者の認知機能障害に関する研究結果の集積が望まれる.

おわりに

今回, 脳腫瘍患者の認知機能障害に関与する要因について述べた. 脳腫瘍患者の認知機能障害に多くの要因が関与するが, それらを理解した上で, リハビリテーションを含めた治療を行う必要がある. しかし今回紹介した, 認知機能障害に関与

する各要因がどの程度, 認知機能に影響を及ぼすのか明らかでないことが多いため, 今後の研究が必要であると思われる.

文献

- 1) Taphoorn MJ, Klein M: Cognitive deficits in adult patients with brain tumours. *Lancet Neurol* 3:159-68, 2004.
- 2) Satoer D, Vork J, Visch-Brink E, et al. : Cognitive functioning early after surgery of gliomas in eloquent areas. *J Neurosurg* 117: 831-8, 2012.
- 3) Noll KR, Weinberg JS, Ziu M, et al. : Neurocognitive Changes Associated With Surgical Resection of Left and Right Temporal Lobe Glioma. *Neurosurgery* 77: 777-85, 2015.
- 4) Noll KR, Ziu M, Weinberg JS, et al. : Neurocognitive functioning in patients with glioma of the left and right temporal lobes. *J Neurooncol* 128: 323-31, 2016.
- 5) Duffau H: Lessons from brain mapping in surgery for low-grade glioma: insights into associations between tumour and brain plasticity. *Lancet Neurol* 4: 476-86, 2005.
- 6) Duffau H: New concepts in surgery of WHO grade II gliomas: functional brain mapping, connectionism and plasticity- a review. *J Neurooncol* 79: 77-115, 2006.
- 7) 三國 信啓: 脳腫瘍患者の脳機能評価. *Clinical Neuroscience 悪性脳腫瘍の治療-最新のトピックス* 31:1159-60, 2013.
- 8) van Kessel E, Baumfalk AE, van Zandvoort MJE, et al. : Tumor-related neurocognitive dysfunction in patients with diffuse glioma: a systematic review of neurocognitive functioning prior to anti-tumor treatment. *J Neurooncol* 134: 9-18, 2017.
- 9) 嘉山 孝正: 社団法人日本脳神経外科学会・社団法人日本病理学会(編): 臨床・病理 脳腫瘍取り扱い規約 臨床と病理カラーアトラ

- ス第3版. pp15-16, 金原出版株式会社, 2010.
- 10) Talacchi A, Santini B, Savazzi S, et al. : Cognitive effects of tumour and surgical treatment in glioma patients. *J Neurooncol* 103:541-9, 2011.
 - 11) Meskal I, Gehring K, Rutten GJ, et al. : Cognitive functioning in meningioma patients: a systematic review. *J Neurooncol* 128: 195-205, 2016.
 - 12) McGirt MJ, Mukherjee D, Chaichana KL, et al. : Association of surgically acquired motor and language deficits on overall survival after resection of glioblastoma multiforme. *Neurosurgery* 65: 463-9, 2009.
 - 13) Tucha O, Smely C, Preier M, et al. : Preoperative and postoperative cognitive functioning in patients with frontal meningiomas. *J Neurosurg* 98: 21-31, 2003.
 - 14) Koizumi H, Ideguchi M, Iwanaga H, et al. : Cognitive dysfunction might be improved in association with recovered neuronal viability after intracranial meningioma resection. *Brain Res* 29: 50-9, 2014.
 - 15) Teixidor P, Gatignol P, Leroy M, et al. : Assessment of verbal working memory before and after surgery for low-grade glioma. *J Neurooncol* 81:305-13, 2007.
 - 16) Sallard E, Duffau H, Bonnetblanc F : Ultra-fast recovery from right neglect after 'awake surgery' for slow-growing tumor invading the left parietal area. *Neurocase* 18: 80-90, 2012.
 - 17) Weber EL, Goebel EA : Cerebral edema associated with Gliadel wafers: two case studies. *Neuro Oncol* 7: 84-9, 2005.
 - 18) Attenello FJ, Mukherjee D, Datto G, et al. : Use of Gliadel (BCNU) wafer in the surgical treatment of malignant glioma: a 10-year institutional experience. *Ann Surg Oncol* 5: 2887-93, 2008.
 - 19) Haglund MM, Berger MS, Shamseldin M, et al. : Cortical localization of temporal lobe language sites in patients with gliomas. *Neurosurgery* 34: 567-76, 1994.
 - 20) Magill ST, Han SJ, Li J, et al. : Resection of primary motor cortex tumors: feasibility and surgical outcomes. *J Neurosurg* 8: 1-12, 2017.
 - 21) Sarubbo S, Latini F, Panajia A, et al. : Awake surgery in low-grade gliomas harboring eloquent areas: 3-year mean follow-up. *Neurol Sci* 32: 801-10, 2011.
 - 22) Sheline GE: Radiation therapy of brain tumors. *Cancer* 39:873-81, 1977.
 - 23) Brandsma D, Stalpers L, Taal W, et al. : Clinical features, mechanisms, and management of pseudoprogression in malignant gliomas. *Lancet Oncol* 9: 453-61, 2008.
 - 24) Chamberlain MC, Glantz MJ, Chalmers L, et al. : Early necrosis following concurrent Temodar and radiotherapy in patients with glioblastoma. *J Neurooncol* 82: 81-3, 2007.
 - 25) Douw L, Klein M, Fagel SS, et al. : Cognitive and radiological effects of radiotherapy in patients with low-grade glioma: long-term follow-up. *Lancet Neurol* 8: 810-8, 2009.
 - 26) Correa DD, Shi W, Abrey LE, et al. : Cognitive functions in primary CNS lymphoma after single or combined modality regimens. *Neuro Oncol* 14 :101-8, 2012.
 - 27) Cole AM, Scherwath A, Ernst G, et al. : Self-reported cognitive outcomes in patients with brain metastases before and after radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 15: 705-12, 2013.
 - 28) Wefel JS, Witgert ME, Meyers CA : Neuropsychological sequelae of non-central nervous system cancer and cancer therapy. *Neuropsychol Rev* 18: 121-31, 2008.
 - 29) Klein M, Heimans JJ, Aaronson NK, et al. : Effect of radiotherapy and other

treatment-related factors on mid-term to long-term cognitive sequelae in low-grade gliomas: a comparative study. Lancet 360: 1361-8, 2002.

- 30) Zucchella C, Capone A, Codella V, et al. : Cognitive rehabilitation for early post-surgery inpatients affected by primary brain tumor: a randomized, controlled trial. J Neurooncol 114: 93-100, 2013.
- 31) Gehring K, Sitskoorn MM, Gundy CM, et al. : Cognitive rehabilitation in patients with gliomas: a randomized, controlled trial. J Clin Oncol 27: 3712-22, 2009.
- 32) Hassler MR, Elandt K, Preusser M, et al. : Neurocognitive training in patients with high-grade glioma: a pilot study. J Neurooncol 97: 109-15, 2010.
- 33) O'Dell MW, Barr K, Spanier D, et al. : Functional outcome of inpatient rehabilitation in persons with brain tumors. Arch Phys Med Rehabil 79: 1530-4, 1998.
- 34) Brown PD, Jensen AW, Felten SJ, et al. : Detrimental effects of tumor progression on cognitive function of patients with high-grade glioma. J Clin Oncol 24: 5427-33, 2006.
- 35) Meyers CA, Hess KR : Multifaceted end points in brain tumor clinical trials: cognitive deterioration precedes MRI progression. Neuro Oncol 5: 89-95, 2003.
- 36) 辻 哲也: がんのリハビリテーションガイドライン, pp97-103, 金原出版株式会社, 2013.