脳腫瘍患者の初期症状と病院に受診するまでの期間について

Early Symptoms and Duration of Time before Visiting Hospital of Patients with Brain Tumor

草場 正彦¹⁾ 友金 祐介¹⁾ 吉村 紳一¹⁾

MASAHICO KUSABA, RPT, MS¹⁾, YUSUKE TOMOGANE, MD, PhD¹⁾, SHINICHI YOSHIMURA, MD, PhD¹⁾

¹⁾ Department of Neurosurgery, Hyogo College of Medicine: 1-1 Mukogawa-cho, Nishinomiya-shi, Hyogo 663-8501, Japan
TEL +81 798-45-6458 E-mail: masahiko-kusaba@hotmail.co.jp

Rigakuryoho Kagaku 33(1): 117-120, 2018. Submitted Aug. 28, 2017. Accepted Sep. 20, 2017.

ABSTRACT: [Purpose] The purpose of this study was to investigate the early symptoms of patients with brain tumors. We also assessed the duration of time between the symptom development and hospital visit. [Subjects and Methods] In this retrospective study, we assessed the medical histories of 70 patients diagnosed with malignant brain tumor. We investigated the early symptoms and the duration of time between noticing the early symptoms and visiting hospital, and compared the duration of times between symptom development and hospital visit of different early symptoms. [Results] The number of patients and delay until hospital visit for each symptom were: cognitive dysfunction, 18 patients (34.5 ± 25.9 days); motor paralysis, 11 patients (12.4 ± 10.2 days); headache or nausea, 15 patients (14.2 ± 9.6 days); seizure, 10 patients (0 days); and other symptoms, 16 patients. It was observed that the patients who displayed cognitive dysfunction as an early symptom took the longest time to visit hospital. [Conclusion] Our results show that cognitive dysfunction can be an important early symptom of patients with brain tumor. It is important to observe cognitive function carefully.

Key words: brain tumor, early symptom, cognitive dysfunction

要旨:〔目的〕脳腫瘍患者の診断前の初期症状と、初期症状から病院に受診するまでの期間を調査した。〔対象と方法〕悪性脳腫瘍患者 70 名を対象とし、現病歴から初期症状と初期症状から病院を受診するまでの期間を調査した。症状ごとに病院に受診するまでの日数を比較した。〔結果〕各初期症状の患者人数、病院を受診するまでの期間は認知機能障害 18 名、 34.5 ± 25.9 日、運動麻痺 11 名、 12.4 ± 10.2 日、頭痛、吐き気 15 名、 14.2 ± 9.6 日、痙攣発作 10 名、0 日、その他 16 名であった。認知機能障害を初期症状とする場合に、病院受診が最も遅いことが明らかとなった。〔結論〕脳腫瘍を合併しやすい患者を担当する場合、認知機能を注意深く観察することが重要である。

キーワード: 脳腫瘍、初期症状、認知機能障害

¹⁾ 兵庫医科大学 脳神経外科：兵庫県西宮市武庫川町 1-1 (〒663-8501) TEL 0798-45-6458

受付日 2017 年 8 月 28 日 受理日 2017 年 9 月 20 日

I. はじめに

脳腫瘍患者は運動麻痺や認知機能障害を呈する場合が多い^{1,2)}。これまで脳腫瘍患者の症状に関しては、手術、放射線治療、化学療法後の急性期¹⁾、外来³⁾、および終末期⁴⁾における報告が多く、初期症状に関する報告は少ない。

脳腫瘍は症状が徐々に進行することが多いため、初期症状に気づきにくく、発症から病院受診までの期間が他疾患と比較して長くなりがちである。そのため患者と接する時間が比較的長いリハビリテーションに関わるスタッフが、再発しやすいタイプの脳腫瘍や肺癌、乳癌などの転移性脳腫瘍を合併しやすい患者を担当する場合、脳腫瘍患者の初期症状と、初期症状が起こる時期を理解しておくことは重要であると考える。

そこで今回、悪性脳腫瘍である膠芽腫と転移性脳腫瘍患者において、初期症状と初期症状から病院に受診するまでの期間を調査したので報告する。

II. 対象と方法

1. 対象

2009 から 2016 年に当院に入院し、手術療法を行った膠芽腫と転移性脳腫瘍の患者が本研究に参加した。詳細な現病歴を情報収集できなかった患者は除外した。

2. 方法

カルテから基本的属性である、年齢、性別、家族構成、腫瘍の種類や部位、現病歴から初期症状と、初期症状から病院を受診するまでの期間を調査した。「発症日」の定義は患者本人、もしくは患者の家族が症状に気づいた

日とした。症状を「認知機能障害」、「運動麻痺」、「頭痛、吐き気」、「痙攣発作」、「その他」の5つに分類した。「認知機能障害」の定義は運動や感覚、知覚では説明できない言語、行為、認知、記憶、注意、判断に関わる脳機能全般の障害とした⁵⁾。

解析は「認知機能障害」、「運動麻痺」、「頭痛、吐き気」の症状ごとで年齢を比較するために、一元配置分散分析、および Bon-ferroni 法による多重比較検定を行った。また基本的属性である性別、家族構成、腫瘍の種類や部位を患者の初期症状ごとで比較するために、 χ^2 独立性の検定、Fisher の正確確率検定を用いて検討を行った。次に「認知機能障害」、「運動麻痺」、「頭痛、吐き気」の症状ごとで病院に受診するまでの日数を比較検討するために、一元配置分散分析、および Bon-ferroni 法による多重比較検定を行った。統計処理には IBM SPSS Statistics 20.0 を使用し、有意水準を 5% とした。

なお、本人ならびに家族に、本研究の調査内容およびその目的について十分な説明を行い、同意を得た。

III. 結 果

合計 70 人の脳腫瘍患者（男性 40 名、女性 30 名、平均 62.4 ± 12.9 歳）が本研究に参加した。患者は、膠芽腫 34 名、転移性脳腫瘍 36 名であった。初期症状を 3 群に分けた対象の内訳と解析結果を表 1 に示す。「認知機能障害」、「運動麻痺」、「頭痛、吐き気」の各症状ごとで患者の年齢の平均値を比較すると「頭痛、吐き気」を呈した患者の年齢が最も低い値を示し、「認知機能障害」（ $p=0.02$ ）、「運動麻痺」（ $p=0.0007$ ）と比較し有意差を認めた。また初期症状ごとで男女差（ $p=0.89$ ）、家族構成（ $p=0.45$ ）、腫瘍の種類（ $p=0.83$ ）、腫瘍の部位

表 1 初期症状を 3 群に分けた対象の内訳と解析結果

	認知機能障害	運動麻痺	頭痛 吐き気	p 値
年齢（歳） ^a	64.9 ± 10.3	71.0 ± 7.3	$54.7 \pm 13.5^*$	0.0019
性別（男、女；名） ^b	11, 7	6, 5	8, 7	0.89
家族構成（独居、二人以上；名） ^c	4, 14	3, 8	4, 11	0.45
腫瘍の種類（膠芽腫、転移性脳腫瘍；名） ^b	7, 11	4, 7	7, 8	0.83
右、左、両側 ^c	7, 10, 1	4, 7, 0	5, 8, 2	0.31
腫瘍の部位（名）	前頭葉	3	1	—
	頭頂葉	1	1	—
	側頭葉	1	4	—
	後頭葉	1	0	—
	小脳	2	4	—
	多発	3	5	—

平均値 $\pm$ 標準偏差。

*： $p=0.02$ 認知機能障害との比較、 $p=0.0007$ 運動麻痺との比較。

a：一元配置分散分析，b： χ^2 独立性の検定，c：Fisher の正確確率検定。

($p=0.31$) を比較したが、有意な関係を認めなかった。

以下、各初期症状の患者人数、病院を受診するまでの期間を結果に示す。「認知機能障害」は 18 名、 34.5 ± 25.9 日、「運動麻痺」は 11 名、 12.4 ± 10.2 日、「頭痛、吐き気」は 15 名、 14.2 ± 9.6 日、「痙攣発作」は 10 名、0 日、「その他」は 16 名であった。「運動麻痺」($p=0.011$)、「頭痛、吐き気」($p=0.016$) と比較して初期症状に認知機能障害を認める患者が病院を受診するまでの日数が最も長かった(表 2)。「その他」の症状の内訳は、倦怠感、めまい、痛み、体の違和感であった。

「認知機能障害」の内訳は、記憶障害、行動変化、視野障害、書字障害、失語症状、見当識障害であった。また認知機能障害の中でも記憶障害を呈する場合は最も病院受診が遅れる傾向があった(表 3)。

IV. 考 察

各初期症状別の年齢の平均値をみると、「頭痛、吐き気」を認める患者が最も年齢が低い値を示した。脳腫瘍患者が頭痛を訴える割合は、65 歳以上で 11%、45 歳以下の患者で 30% であり、若年の脳腫瘍患者の方が頭痛を引き起こしやすいことが報告されている⁶⁾。また高齢者は若年者と比較して脳萎縮を認め、くも膜下腔および脳室が大きいこと⁷⁾や、脳脊髄液の産生が減少する⁸⁾。よって、高齢の脳腫瘍患者と比較して、若年の脳腫瘍患者は頭蓋内圧亢進症状が起こりやすい可能性があり、本研究の結果に影響を及ぼしたと考える。

膠芽腫と転移性脳腫瘍患者において、初期症状と初期症状から病院を受診するまでの期間について検討したところ、初期症状に認知機能障害を呈する患者が、最も病院受診までの期間が長いことが明らかとなった。悪性脳腫瘍は広汎な浮腫を伴うことが多く、正常な脳細胞を、

徐々に障害する特徴があることから、病初期から軽度の認知機能障害を引き起こしやすい。また膠芽腫、転移性脳腫瘍は高齢で発症することが多く、記憶障害などを認めた場合、同年齢で最も頻度が高い認知機能障害を先に疑ってしまい、比較的頻度の低い脳腫瘍を疑うことは医療関係者であっても難しい。結果として、その他の症状と比較して病院受診までの期間が長いことが想定される。

先行研究では MRI などの画像検査で脳腫瘍の再発を診断する前に、認知機能検査である Mini Mental State Examination が先行して低下することが報告されている。このように、認知機能を評価することは、画像診断よりも早く、再発の診断に役立つ可能性がある⁹⁾。この研究では再発脳腫瘍患者で検討しているが、本研究は初発の脳腫瘍患者でも認知機能が、早期の段階で低下していることが明らかとなった。しかし認知機能障害は他の疾患でも引き起こる症状であり、初期症状のみで脳腫瘍と予測することは難しい¹⁰⁾。そのため再発しやすいタイプの脳腫瘍や、肺癌、乳癌などの転移性脳腫瘍を合併しやすい患者に軽度の認知機能障害を認めた場合、脳腫瘍の存在を疑い、主治医に報告することが重要である。また患者の家族には、認知機能の低下を認めた場合には早めに病院を受診するよう指導しておくことが早期発見に役立つと考える。

本研究は後ろ向き研究で、現病歴からの情報収集のみで、症状の記録は体系的ではないため、今後前向き研究での詳細な検討が必要である。脳腫瘍の発生部位によって認知機能障害の内容や程度が異なることがあるため、どのような認知機能の評価法が、脳腫瘍の早期発見に有用か検討する必要があると考えられる。また脳腫瘍の悪性度、大きさ、部位、初発と再発の患者ごとでの比較検討など、さらに症例を重ね、詳細な検討が必要である。

本研究において、認知機能障害を初期症状とする脳腫瘍患者は、病院受診が遅れることが明らかとなった。脳腫瘍を来しやすい患者を担当するリハビリテーションスタッフは、患者の状態を注意深く観察し、認知機能の低下を認めた場合、主治医に報告することが重要である。

表 2 初期症状と病院を受診するまでの日数

	認知機能障害	運動麻痺	頭痛、吐き気
人数(名)	18	11	15
日数(日)	$34.5 \pm 25.9^*$	12.4 ± 10.2	14.2 ± 9.6

平均値 $\pm$ 標準偏差。

* : $p=0.011$ 運動麻痺との比較, $p=0.016$ 頭痛、吐き気との比較。

表 3 認知機能障害の内訳と病院を受診するまでの日数

	記憶障害	行動変化	視野障害	書字障害	失語症状	見当識障害
年齢(歳)	68.7 ± 2.6	68.4 ± 7.9	59.6 ± 16.5	72.0 ± 1.4	64.0 ± 1.4	71.5 ± 0.7
人数(名)	4	5	3	2	2	2
日数(日)	50.8 ± 32.1	48.0 ± 28.9	25.3 ± 17.4	20.0 ± 7.1	18.5 ± 16.3	12.5 ± 3.5

平均値 $\pm$ 標準偏差。

引用文献

- 1) Mukand JA, Blackinton DD, Crincoli MG, et al.: Incidence of neurologic deficits and rehabilitation of patients with brain tumors. *Am J Phys Med Rehabil*, 2001, 80: 346-350.
- 2) Tang V, Rathbone M, Park Dorsay J, et al.: Rehabilitation in primary and metastatic brain tumours: impact of functional outcomes on survival. *J Neurol*, 2008, 255: 820-827.
- 3) Armstrong TS, Vera-Bolanos E, Acquaye AA, et al.: The symptom burden of primary brain tumors: evidence for a core set of tumor- and treatment-related symptoms. *Neuro-oncol*, 2016, 18: 252-260.
- 4) Flechl B, Ackerl M, Sax C, et al.: The caregivers' perspective on the end-of-life phase of glioblastoma patients. *J Neurooncol*, 2013, 112: 403-411.
- 5) 加藤元一郎：神経心理学から見た高次脳機能障害支援モデル事業—とくに診断基準と対象の選択について. 高次脳機能研究, 2006, 26: 299-309.
- 6) Lowry JK, Snyder JJ, Lowry PW: Brain tumors in the elderly: recent trends in a Minnesota cohort study. *Arch Neurol*, 1998, 55: 922-928.
- 7) Pennybacker J: Intracranial tumours in the aged. *Edinburgh Med J*, 1949, 56: 590-600.
- 8) Kawaguchi S, Chiba K, Iio M, et al.: Oligosymptomatic brain tumour in the aged Japanese. *J Nucl Med*, 1974, 13: 89-94.
- 9) Meyers CA, Hess KR: Multifaceted end points in brain tumor clinical trials: cognitive deterioration precedes MRI progression. *Neuro-oncol*, 2003, 5: 89-95.
- 10) Schmidt-Hansen M, Berendse S, Hamilton W: Symptomatic diagnosis of cancer of the brain and central nervous system in primary care: a systematic review. *Fam Pract*, 2015, 32: 618-623.