

令和元年6月17日現在

機関番号：15401

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2016～2018

課題番号：16K15901

研究課題名(和文) 高齢乳がん患者における化学療法もしくは内分泌療法に関連した認知機能障害の縦断調査

研究課題名(英文) Chemotherapy or endocrine therapy-related cognitive impairment in elderly patients with breast cancer: A longitudinal study

研究代表者

宮下 美香 (Miyashita, Mika)

広島大学・医系科学研究科(保)・教授

研究者番号：60347424

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,600,000円

研究成果の概要(和文)：本研究は、乳がんの術後補助療法として化学療法または内分泌療法を受ける高齢患者の認知機能の実態と予測因子を縦断的な包括的評価により把握し、Quality of Life (QOL)の影響因子を明らかにすることを目的とした。58名(内分泌療法32名、化学療法12名、術後補助療法なし14名)の研究参加が得られた。術後補助療法を受ける前のデータを用い、QOLへの影響因子をパス解析により確認した。結果、倦怠感が認知機能を介しQOLに影響を及ぼすことがわかった。ソーシャルサポート、手段的ADLが直接的なQOLへの影響因子であった。倦怠感の軽減により認知機能を高め、包括的な支援の提供が有効と考えられた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

術後高齢乳がん患者を包括的に評価し、患者のQuality of life (QOL:生活の質)に対し、認知機能を介した関連因子の影響を検討した。結果、倦怠感が認知機能を介しQOLへ影響するというメカニズムが見出されたことに学術的意義がある。また、ソーシャルサポートと手段的ADLが直接的にQOLへ影響することも示された。これらの結果は、高齢乳がん患者のQOLを高める支援として身体面だけでなく、機能面、心理社会面への支援の必要性を提案しており、社会的意義を評価できる。今後、薬物療法を受けた高齢乳がん患者の認知機能の実態および認知機能の予測因子に基づき、看護ケアが開発されることが期待される。

研究成果の概要(英文)： The purpose of this study was to describe the cognitive impairment in elderly patients who received chemotherapy or endocrine therapy for breast cancer by longitudinal survey and reveal predictors of cognitive impairment in patients based on a comprehensive evaluation. In addition, this study aimed to identify the related factors to patients' quality of life (QOL). Of the fifty-eight study participants, thirty-two patients received hormonal therapy and twelve patients received chemotherapy and fourteen patients had no adjuvant therapy. Path analysis to the baseline data were conducted to assess the causal model that was described the effects to QOL through the cognitive function from related variables. As a result, fatigue affected QOL through the cognitive function. Social support and instrumental activity of daily living affected directly QOL. We should improve cognitive function through reducing fatigue and provide comprehensive support to elderly patients with breast cancer.

研究分野：がん看護学

キーワード：認知機能 乳がん 薬物療法 高齢者

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

がんとがん治療に関連した認知機能障害は軽微な症状である場合が多いが、がんの治療前から認知機能は低下し(Hermelink et al., 2007)、生活の質 (quality of life: QOL)へ悪影響を及ぼす(Cull et al., 1996; Von Ah et al., 2009)。日本人女性において罹患率が最も高いがんは乳がんであり、認知機能障害の要因となる化学療法や内分泌療法が標準治療として行われる。化学療法に関連した認知機能障害の関連因子として、DNA 損傷と酸化ストレス(Chen et al., 2007)、閉経(Jensen et al., 2005)などが挙げられ、fMRI を用いた縦断調査により脳活動の低下が示されている(Deprez et al., 2014)。ホルモンの一種であるエストロジールは脳の神経保護や脳損傷から回復を促進すると考えられているが(Azcoitia et al., 2011)、内分泌療法が認知機能に及ぼす影響については十分調べられていない(Buwalda, & Schagen 2013)。更に、高齢であることは認知機能障害のリスクファクターの一つであるが(Bender, & Thelen, 2013; Jansen, et al, 2005)、高齢乳がん患者の認知機能障害の実態を縦断的に調査した研究は見当たらない。

がんとがん治療に関連した認知機能の評価法について、がん患者がしばしば経験する認知機能の微小な変化を捉えることができる尺度を選択することの重要性が指摘されている(Wefel et al., 2004)。Functional Assessment of Cancer Therapy-Cognitive Function Version 3 (FACT-Cog)は、がん患者において信頼性と妥当性が検証された認知機能の自記式評価尺度であり、本応募者により日本語版が開発された(Miyashita et al., 2015)。しかし、認知機能障害の実態を明らかにするためには、患者の主観的な評価だけでなく、脳活動を測定できる客観的な指標も組み合わせ評価することが必要である。近赤外光イメージング装置 (Near-infrared spectroscopy: NIRS) は脳機能を可視化する装置であり、有用性が示されている(相澤ら, 2009)が、治療を受ける高齢がん患者の認知機能の評価した研究は見出されない。

さらに、標準的な予防法を確立するために、予測因子を同定することが必要である。しかし、これまでの研究では、化学療法もしくは内分泌療法を受ける高齢乳がん患者の認知機能に対し、縦断的な包括的評価が行われていないため、予測因子は明らかにされていない。

2. 研究の目的

本研究の目的は、術後補助療法として化学療法もしくは内分泌療法を受ける高齢乳がん患者の認知機能に対し、患者の主観的評価に加え客観的な縦断評価を行い、高齢乳がん患者の認知機能障害の実態を明らかにすること、および高齢乳がん患者の認知機能障害の予測因子を縦断的な包括的評価に基づき明らかにすることである。さらに、関連因子から認知機能を介した Quality of Life (QOL: 生活の質)への影響も検討することを目的とした。

3. 研究の方法

1) 研究デザイン

縦断的、症例対照研究

2) 対象者のリクルート期間

平成 29 年 5 月 13 日 ~ 平成 30 年 8 月 31 日

3) 研究対象者

A 大学病院乳癌外科に通院中で、以下の基準を満たす女性患者を主治医が対象候補として選定し、研究の協力を得られる者とした。目標症例数は、検定力分析ソフト G*Power により効果量を 0.5、エラー値を 0.05、Power を 0.8 とし必要症例数を算出した結果、各群 34 人となった。本研究は 3 群 (化学療法群、内分泌療法群、無治療群) を設定するため、合計 102 人となるが、対象者数に偏りが生じる可能性があるため、1 割増しの 112 例を予定症例数とした。

(1) 適格基準

乳がんに対する手術を受けた。

病期が 0 期 - 期である。

術前化学療法を受けていない。

調査時点で、65 歳以上 85 歳未満である。

MMSE (Mini-Mental State Examination) で 24 点以上である。

調査時点で、再発・遠隔転移を認めない。

病名と治療の説明を受け、理解している。

日本語による会話、読み書きが行える。

身体の状態が極端に悪くなく、質問紙を完成させることができる。

本研究への参加に対する同意が文書で得られる。

(2) 除外基準

全脳照射を受けたことがある。

精神的健康に問題を有する (うつ病、Post Traumatic Stress Disorder: PTSD の診断・既往) もしくは精神的治療が必要と主治医もしくは精神科医より判断される。

せん妄、認知症などの認知機能障害が存在すると主治医により判断される。

その他、身体・精神状態に問題があり、研究責任者または研究分担者により研究参加を不可能と判断される。

4) データ収集方法

術後化学療法 ± 内分泌療法を受ける患者 (以後、化学療法群) 術後内分泌療法を受ける患者

(以後、内分泌療法群) 術後化学療法もしくは術後内分泌療法を受けない患者(以後、無治療群)の3群を設定した。化学療法群、内分泌療法群については、入院中に同意を得た後、入院中にデータ収集を行えなかった場合は退院後の初回外来受診日、もしくは術後化学療法/内分泌療法の開始前の研究対象者が希望する日(ベースライン(時点1):T0) 術後化学療法/内分泌療法の治療開始1ヶ月後(時点2:T1)の2時点においてデータを収集した。無治療群については、入院中に同意を得た後、入院中にデータ収集を行えなかった場合は退院後の初回外来受診日、もしくは研究対象者が希望する日(T0) 1ヶ月後(T1)の2時点においてデータを収集した。

5) 調査項目

(1) 認知機能

Functional Assessment of Cancer Therapy-Cognitive Function version 3 日本語版(以下、FACT-Cog)を使用した。FACT-Cogは認知機能障害と認知機能障害のQOLに対する影響を評価する自記式尺度である(Wagner et al., 2009)。「自覚された認知機能障害」(CogPCI)(20項目)、「他者からのコメント」(CogOth)(4項目)、「自覚された認知能力」(CogPCA)(9項目)、「生活の質への影響」(CogQOL)(4項目)の4つの下位尺度、合計37項目から構成されており、各項目に対し、5段階のリッカートスケール(「0=全くなかった/全くあてはまらない」「1=週に1回程度あった/わずかにあてはまる」「2=週に2~3回あった/多少あてはまる」「3=ほぼ毎日あった/かなりあてはまる」「4=一日に何度もあった/非常によくあてはまる」)を用い評価する。評価には、各下位尺度の合計得点を用い、得点が高いほど認知機能がよいことを示す。

(2) 脳機能

脳機能近赤外光イメージング装置(functional Near-infrared spectroscopy: fNIRS)を使用した。fNIRSは酸素化ヘモグロビンと脱酸素化ヘモグロビンの近赤外光の吸光度が異なることを利用し、非侵襲的に脳血流量の変化を計測する装置である。本装置は、対象者が装着した送光プローブから近赤外光を脳内へ照射し、大脳皮質に到着した近赤外光が複雑な錯乱と反射を繰り返し戻ってくる反射光を受光プローブで検出する。妥当性については、PETやfMRIなどの脳機能計測法との関連が検討され、個人単位やチャンネル単位では一部の相関係数や級内相関係数に低値がみられたが、集団単位やチャンネル群単位では十分な再現性が得られており、高齢者や身体疾患を有する人など幅広い対象者に繰り返し計測することが可能であることから安全性も確保されている。本研究では、FOIRE-3000(島津製作所)を用いた。

(3) QOL

Functional Assessment of Cancer Therapy-General version 4 日本語版(以下、FACT-G)を使用した。FACT-Gはがん患者を対象とする健康関連QOL尺度である。「身体面」(Physical Well Being: PWB)、「社会・家族面」(Social Well Being: SWB)、「心理面」(Emotional Well Being: EWB)、「機能面」(Functional Well Being: FWB)の4つの下位尺度、計27項目から構成されており、各項目に対し、5段階のリッカートスケール(「0=全くあてはまらない」~「4=非常によくあてはまる」)を用い評価した。評価には、各下位尺度の合計得点を用い、得点が高いほどQOLが良好であることを示す。

(4) 高齢者機能

Cancer-Specific Geriatric Assessment 日本語版(以下、CSGA)を使用した。CSGA日本語版は高齢者機能評価(Comprehensive Geriatric Assessment: CGA)をがん治療用に特化された評価尺度である。本尺度には、背景情報(年齢、性別、婚姻状況、同居者、就労、教育歴)に加え、以下の6つの下位尺度が含まれる。

身体機能(基本的日常生活動作(Basic ADL: Barthel Index)、手段的日常生活動作(Instrumental Activities of Daily Living: IADL)、Karnofsky Performance Rating Scale、過去6ヶ月間の転倒の回数)

信心や信仰(Duke University Religion Index): 3つの下位尺度から構成されており(organizational religious activity, non-organizational religious activity, intrinsic religiosity)、各下位尺度の合計得点で評価する。

メンタルヘルス(Mental Health Inventory 17): 全17項目からなり、17項目の合計得点を評価する。

社会機能(Medical Outcomes Study Social Activity Limitations Measure): 4つの下位尺度から構成されており、全ての下位尺度の平均点を評価する。なお、本研究においては単項目として使用した。

社会的支援(MOS Social Support Survey): 5つの下位尺度から構成されており(emotional support/informational support, tangible, affectionate, positive social interaction, additional item) 各下位尺度の平均、および全ての下位尺度の得点を合計しその平均を評価する。

栄養(過去6ヶ月間での体重減少、身長、体重)

(5) MMSE (Mini-Mental State Examination)

MMSEは検査者が研究対象者に対して11の質問を行い、各質問項を1~5点で採点し、その合計得点(最大30点)を用いて認知症の判定を行う簡易知能スケールである。合計得点が高値であるほど認知機能が良好と評価され、正常と認知症疑いのカットオフ値は23/24点である。

(6) 倦怠感

Functional Assessment of Chronic Illness Therapy (FACIT)-Fatigue ver. 4 日本語版を使用した(以下、FACIT-Fatigue)。FACIT-Fatigue 日本語版は慢性疾患患者を対象とした倦怠感を評価する自記式尺度であり、乳がん患者を対象とした研究で用いられている。全13項目で構成されており、各項目に対し、5段階のリッカートスケール(「0=全くあてはまらない」「1=わずかにあてはまる」「2=多少あてはまる」「3=かなりあてはまる」「4=非常によくあてはまる»)を用い評価した。評価には合計得点を用い、得点が高いほど倦怠感が軽度であることを示す。

(7) 運動

運動の頻度と認知機能との関連が示唆されているため(Myers et al., 2015)、調査時点での運動について、種類、頻度、期間を尋ねた。

(8) 医学的変数

診断年月、病期、手術日、術式、術後補助療法(内容、開始年月、予定終了年月)、併存症の有無と内容、症状の有無(痛み、腕・手指の浮腫、腕の知覚異常、手・指先のしびれ、全身倦怠感、その他)

(9) 人口統計学的変数

年齢、職業(常勤、非常勤、主婦、無職、その他)、婚姻状況(既婚、未婚〔パートナーあり/なし〕、離婚、死別)、最終学歴(高等学校、専門学校・短大、大学、大学院、その他)

6) 手続き

研究に先立ち、研究代表者の所属施設の研究倫理審査委員会より承認を得た(第 E-733)。A 大学病院乳腺外科医師と乳腺外来に勤務する看護師に研究の趣旨と対象者の基準について説明し協力を依頼した。対象となりうる患者が、乳がん診断後、手術を受けるまでの期間に外来を受診した際、主治医が患者へ研究協力のチラシを手渡し、術後入院中に研究者が依頼に伺うことの了解を得た。主治医は、了解を得たことを電子カルテに記載した。入院前に患者へチラシを手渡すことが出来なかった場合は、入院後に主治医より渡した。対象となりうる患者の術後2日目に、研究責任者もしくは看護師免許を持つ調査員が病棟へ赴き、病棟看護師より電子カルテの主治医の記載を確認してもらった後、患者を訪問し、本研究の目的、内容、方法について書面を用い説明した。術後2日目に対象となりうる患者の状態や都合が悪い場合は、入院中の別の日に赴き説明した。対象となりうる患者の研究への参加の意思を確認した後、文書にて同意を得た。入院中に調査票への回答とfNIRSによる脳機能の測定が可能な場合、日時を決め、当日調査員が病棟へ患者を迎えに行き、患者とともに測定場所へ移動し、脳機能を測定し、調査票へ回答してもらった後、患者は調査員とともに病棟へ戻った。入院中にデータ収集を行えなかった場合、研究責任者もしくは研究分担者、調査員が対象者の退院後最初の外来受診日に外来へ赴き、プライバシーの確保が可能な場所で調査票への回答を依頼した。外来受診が終了した後に、脳機能の測定場所へ研究協力者とともに移動し、fNIRSによる脳機能の測定を受けた。また、fNIRSの測定を希望しない患者、fNIRSの測定のため来学した際の負担軽減のため、郵送により調査票への回答をしてもらった。

7) データ収集時点

術後補助療法開始前(ベースライン)、術後補助療法開始1ヶ月後、6ヶ月後、1年後の4時点とした。

4. 研究成果

1) 結果

ベースラインのデータに対する分析結果を以下に示す。

(1) 対象

適格基準、除外基準を満たす87名の患者をリクルートし、65名より研究参加の同意を得た。そのうち、55名より有効回答が得られた。平均年齢は71.8±5.1歳(範囲:65~83歳)、36名(65.5%)が既婚者であり、42名(76.4%)が無職であった。教育歴については、最終学歴が高校である者が27名(49.1%)、短大の者が19名(34.5%)であり、大学である者は4名(7.3%)であった。Stageはの者はみられず、30名(54.5%)がStageであった。

(2) パス解析の結果

分析に先立ち、変数間の関連をPearsonの積率相関係数を算出し確認した。従属変数であるFACT-Gの4つの下位尺度と合計得点と関連が見られた変数、ADL、倦怠感、ソーシャルサポート、IADL、FACT-Cogを独立変数とした。パス解析では、FACT-Cogを媒介変数としたモデルを作成し、検証した。

FACT-Cogを介した有意な関連、もしくは関連がある傾向が見出された3つのモデルを以下に示す(Figure 1~Figure 3)。パスの横に示す数字は標準化編回帰係数()、媒介変数、従属変数の右上に記した斜体数字は寄与率を示す。全てのモデルにおいて、十分な適合度($\chi^2=2.858$, $P=.414$, $df=3$; $GFI=.983$; $AGFI=.882$; $CFI=1.00$; 全てのモデル)が示された。

2) 考察

FIGURE 1. Path Diagram of the Model of

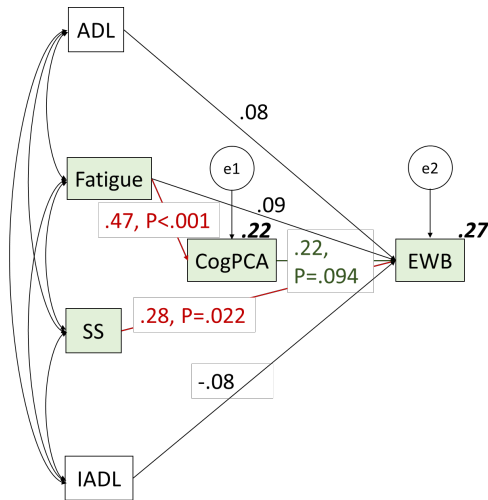


FIGURE 2. Path Diagram of the Model of

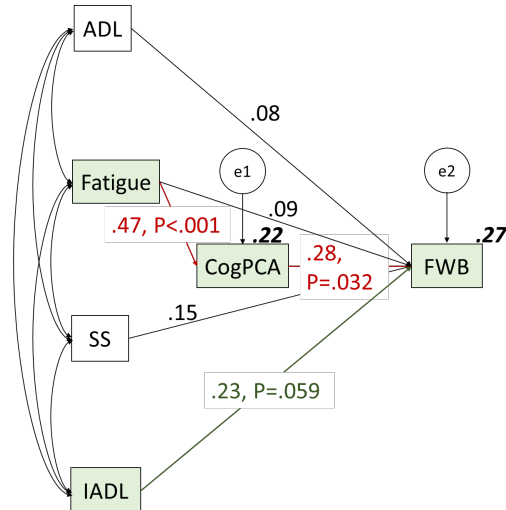
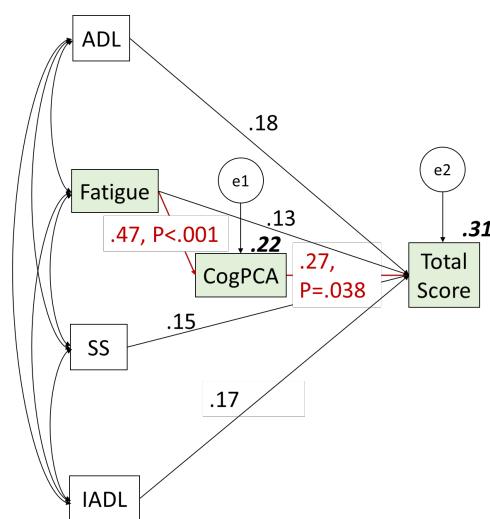


FIGURE 3. Path Diagram of the Model of the Total



ベースラインのデータに対するパス解析により、認知機能に倦怠感が強く関連していることが見出された。本研究の対象が術後間もない乳がん患者であり、手術による身体面への影響が大きかったと推察される。倦怠感は認知機能障害のリスクファクターであることが指摘されており (Bender & Thelen, 2013)、本研究においても術後乳がん患者の認知機能へ大きな影響を及ぼしたと考えられる。また、認知機能は、倦怠感から FACT-G の下位尺度である機能面の安寧、FACT-G の合計得点への影響の有意な媒介変数であることが示された。認知機能は生活を楽しむことや役割を果たすという人としての重要な機能を維持するために欠くことのできない機能であるためと考える。認知機能が生活の質全般に関連があることは先行研究 (Cull et al., 1996; Von Ah et al., 2009) の結果を支持する。

FACT-G の下位尺度である精神面の安寧にも認知機能が関連する傾向が示された。認知機能が低下することにより、病気の悪化の懸念や自尊感情の低下が生じるかもしれない。倦怠感以外の変数においては認知機能に対する有意な関連が見出されなかったが、ソーシャルサポートは直接的に精神的な安寧に関連しており、IADL (手段的日常生活動作) は機能面の安寧に関連がある傾向が示された。

高齢術後乳がん患者の QOL の維持向上のため、倦怠感を軽減することにより認知機能を高めることが有効と考えられる。また、ソーシャルサポート、IADL を高めることが QOL の維持向上に繋がることが示唆された。これらのことから、患者の身体的な側面、心理社会的な側面を捉え、包括的な援助を行うことが必要と言える。今後、高齢術後乳がん患者の認知機能の実態が明らかにされ、予測因子が同定されることにより、認知機能の低下を予防し、認知機能を向上させる看護ケアの開発が可能になると考える。

<文献>

相澤直樹, 内海千種, 中村有吾, 牧田潔, 石橋正浩, 岩切昌宏. 近赤外分光法 (NIRS) による前頭葉血流動態の測定に関する文献的健康 - 認知課題を中心に - 学校危機とメンタルケア. 2009;2:59-72.

Azcoitia I, Arevalo MA, De Nicola AF, Garcia-Segura LM. Neuroprotective actions of estradiol revisited. Trends Endocrinol Metab. 2011;22(12):467-473.

Bender CM, Thelen BD. Cancer and cognitive changes: the complexity of the problem. Semin Oncol Nurs. 2013;29(4):232-237.

Buwalda B, Schagen SB. Is basic research providing answers if adjuvant anti-estrogen treatment of breast cancer can induce cognitive impairment? Life Sci. 2013;93(17):581-588.

Chen Y, Jungsuwadee P, Vore M, Butterfield DA, St Clair DK. Collateral damage in cancer chemotherapy: oxidative stress in nontargeted tissues. Mol Interv. 2007;7(3):147-156.

- Cull A, Hay C, Love SB, Mackie M, Smets E, Stewart M. What do cancer patients mean when they complain of concentration and memory problems? Br J Cancer. 1996;74(10):1674-1679.
- Deprez S, Vandembulcke M, Peeters R, Emsell L, Smeets A, Christiaens MR, Amant F, Sunaert S. Longitudinal assessment of chemotherapy-induced alterations in brain activation during multitasking and its relation with cognitive complaints. J Clin Oncol. 2014;32(19):2031-2038.
- Hermelink K, Untch M, Lux MP, Kreienberg R, Beck T, Bauerfeind I, Münzel K. Cognitive function during neoadjuvant chemotherapy for breast cancer: results of a prospective, multicenter, longitudinal study. Cancer. 2007;109(9):1905-1913.
- Jansen, C., Miaskowski, C., Dodd, M., Dowling, G., Kramer, J. Potential mechanisms for chemotherapy-induced impairments in cognitive function. Oncol Nurs Forum. 2005; 32(6):1151-1163.
- Myers JS, Wick JA, Klemp J. Potential factors associated with perceived cognitive impairment in breast cancer survivors. Support Care Cancer. 2015;23(11):3219-3228.
- Miyashita M, Okamura H, Tsukamoto N, Hashimoto M, Kataoka, T, Kagawa N. Development of the Japanese version of the Functional Assessment of Cancer Therapy-Cognitive Function (FACT-Cog) version 3. Oncology Nursing Society 40th Annual Congress. 2015; Orlando, FL, USA, April 23-26.
- Von Ah D, Russell KM, Storniolo AM, Carpenter JS. Cognitive Dysfunction and Its Relationship to Quality of Life in Breast Cancer Survivors. Oncol Nurs Forum. 2009;36(3):326-336.
- Wefel JS, Kayl AE, Meyers CA. Neuropsychological dysfunction associated with cancer and cancer therapies: a conceptual review of an emerging target. Br J Cancer. 2004;90(9):1691-1696.

5 . 主な発表論文等 なし

〔雑誌論文〕(計0件)

〔学会発表〕(計0件)

〔図書〕(計0件)

〔産業財産権〕
出願状況(計0件)

取得状況(計0件)

〔その他〕
なし

6 . 研究組織

(1)研究分担者

研究分担者氏名：車谷 洋

ローマ字氏名：Kurumadani Hiroshi

所属研究機関名：広島大学大学院

部局名：医歯薬保健学研究科(保)

職名：講師

研究者番号(8桁): 00335647

(2)研究協力者

なし

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。