

機関番号：10107
 研究種目：基盤研究（C）
 研究期間：2008～2010
 課題番号：20592534
 研究課題名（和文） 進行非小細胞肺癌患者のライフサポートプログラム開発に関する予備的研究
 研究課題名（英文） Preliminary Study Concerning Life Support Program Development for Persons with Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer
 研究代表者
 濱田 珠美（HAMADA TAMAMI）
 旭川医科大学・医学部・准教授
 研究者番号：00374273

研究成果の概要（和文）：

標準的治療を受ける進行非小細胞肺癌（Non-Small Cell Lung Cancer：以下 NSCLC）患者の症状クラスターを探索した。60 人の進行 NSCLC 患者が MD アンダーソン症状評価表（日本語版）などに回答した。症状クラスターの識別は、因子分析とクラスター分析による探索的因子分析を行い、ヘルスケアアウトカムとの関係は重回帰分析で評価した。結果、4 つの症状クラスターが識別され、QOL に影響していた（ $P<0.05$ ）。したがって、症状クラスターに焦点化したアセスメントによって、複雑な症状経験を早期にとらえることが、QOL 低下を招かない看護ケアに不可欠と考えられた。

研究成果の概要（英文）：

The aim of this study is to identify symptom clusters in patients with advanced NSCLC receiving standard therapy. The subjects were sixty patients with advanced NSCLC. The Japanese version of the M.D. Anderson Symptom Inventory etc were used. Explorative factor analysis was conducted to identify symptom clusters. The relationship between symptom clusters and healthcare outcomes was assessed by multiple regression analysis. As a result, four symptom clusters were identified. These affected QOL ($P<0.05$). Therefore, early detection of patients' experiencing complex symptoms through assessment focused on symptom clusters was considered essential for nursing care that will avoid deterioration of QOL.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2008 年度	800,000	240,000	1,040,000
2009 年度	500,000	150,000	650,000
2010 年度	500,000	150,000	650,000
総計	1,800,000	540,000	2,340,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：看護学・臨床看護学

キーワード：進行非小細胞肺癌、症状クラスター、標準的治療、クラスター分析、探索的因子分析、機能的状態、QOL、ライフサポート、プログラム開発、予備的研究

1. 研究開始当初の背景

現在、分子標的薬剤による「個別化治療」が期待される進行 NSCLC を持つ人とその家族の QOL(生活の質)向上を目指すがん看護において、彼らのサポートプログラムに役立つ要因さえ、明らかにされていない。

そこで、中心概念「生きる見通しを持つ」を洗練し、信頼性・妥当性ある質問紙を開発し、多面的に成果 (QOL, Well-being など) との関係を探索した基本因果モデルを検討することにした。

2. 研究の目的

平成 20 年度：進行 NSCLC を持つ人とその家族の QOL 向上を目指し、主要概念の要素抽出と文献的考察。

平成 21 年度：昨年度の成果に基づき質問紙試案 (非小細胞肺癌の方の症状評価表) を作成し、表面妥当性、有用性の評価。

平成 22 年度：進行 NSCLC を持つ人のライフサポートプログラム開発に基盤となる標準的治療を受ける進行 NSCLC 患者の症状クラスターの識別とヘルスケアアウトカム (機能的状態・QOL) との関係を探索し、QOL 低下を招かない看護ケアに知見を得る。

3. 研究の方法

研究デザインは、平成 20・21 年度：質的記述的研究デザインとした。平成 22 年度：クロスセクショナル記述相関関係的研究デザインとした。

平成 22 年度は、60 人の首都圏の総合病院と関東以北の大学病院の 2 施設 (入院・外来) の進行 NSCLC 患者 (Stage III B-IV) を対象とした。

研究参加時点で、平成 21 年度本研究者が開発した標準的治療を受ける進行 NSCLC 症状モジュール (9 症状項目) と M.D アンダーソン症状評価表日本語版 (13 症状項目と 6 支障項目) を使用し、症状と症状による支障を測定した。QOL は The European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) QLQ-C30 と LC-13 (日本語版) を使用した。

また、人口統計学的特性は患者から収集し、疾患と治療に伴う情報は電子カルテから収集した。症状クラスターを識別するため、因子分析とクラスター分析による探索的因子分析を行った。ヘルスケアアウトカムとの関係は、重回帰分析で評価した。欠測値は平均値の補完で、データを補完して解析するアプローチをとった。有意水準は 5% とした。統計処理には、SPSS ver17.0, AMOS17.0 を用いた。

4. 研究成果

平成 20 年度：進行 NSCLC を持つ人とその家族の QOL 向上を目指し、主要概念の要素抽出と文献的考察を進め、「生きる見通しを持つ」の意味は複雑な 5 領域をなすため、その一つ、つまり「生かす主体としての身体を回復する」に焦点化した。すなわち、進行 NSCLC を持つ人のライフを脅かす概念として、症状クラスター (Symptom Cluster) の手がかりを得た。

平成 21 年度：平成 20 年度の成果に基づき質問紙試案 (非小細胞肺癌の方の症状評価表) を作成し、表面妥当性、有用性を評価した。化学療法開始後 2 週以降の進行 NSCLC 患者 3 名 (男性 2 名、女性 1 名) に試案の回答を受けた。結果、少なからず思考力の低下が見られる患者への工夫が必要であると考えられた。また、試案の症状項目は症状の存在率より、MD アンダーソン症状評価表 13 症状項目と進行 NSCLC 患者症状モジュール 9 症状項目で構成する質問紙とし洗練できると考えられた。以上より、回答への負担が適切な範囲で、実用性の高いツールと評価できた。

平成 22 年度：主要概念を、日常生活の行動または治療の影響などから惹起する日常生活の支障を生じ、QOL(生活の質) の低下を招くようになる 2 つまたはそれ以上の相互に関連し、同時に生じる症状を「症状クラスター (Symptom Cluster)」とする概念枠組みを洗練し、入院・通院で標準的治療を受ける進行 NSCLC 患者にデータ収集した。全体の脱落率は 6.25% であった。自記で回答した対象者は 55% であった。一方、対象者が回答を決定するが研究者の代筆による面接での回答を希望した対象者は 45% であった。結果、60 名 (100%) は女性 25 名 (40%) 男性 36 名 (60%)、平均年齢 64.33 歳 (SD=11.40) であった。このうち、既婚者 81.7% であった。職業は 20 名 (33.3%) が有した。最終学歴は、高卒以上がおおよそ 90% を占めた。家族ありとした者は 85% を占めた。ECOG (European Oncology Group) PS (Performance Status) は平均 1.1 (SD=0.6) であった。

全員が進行非小細胞肺癌の診断の告知を受け、細胞型はほとんどが腺がんであった。病期 (stage) は、71.7% が IV 期であった。併存疾患は、35 名 (58.3%) が有し、高血圧、慢性呼吸不全 (COPD) などであった。診断からの期間は、平均 (SD) 491.03 (638.98) 日であった。標準的治療の第一選択で CBDCA・CDDP+PTX or Gefitinib or CDDP・CBDCA+MTA を受けている対象者が約半数を占めた。50 名 (83.3%) が治療を受けている最中であった。

まず、仮設 1「わが国の標準的治療を受ける進行 NSCLC 患者は、同時の多様な症状を経

験しているなら、症状クラスターまたは症状クラスターズを探索し、識別できる」を検証した。

本研究では、MDASI-J (症状評価 13 項目) + 進行 NSCLC 症状モジュール (症状評価 9 項目) の信頼性について、症状評価表 22 項目における Cronbach' s α 係数は.92 だった。MDASI-J13 症状項目における Cronbach' s α 係数は.87 だった。また、進行 NSCLC 症状モジュールにおける Cronbach' s α 係数は.83 だった。構成概念妥当性については、因子分析を行ったが、症状クラスターの識別に関する分析結果と一致するため、その過程において述べる。

まず、症状深刻さ (Symptom Severity) の平均 (SD) と存在率は、上位順から、だるさ疲れ 3.8 (3.0)、食欲不振 3.1 (2.8)、眠気 3.1 (2.6) などであった。22 症状項目の存在率は、上位順から、だるさ疲れ 78.3%、眠気 78.3%、食欲不振 71.7 (%) などであった。だが、症状深刻さの平均 (SD) における下位 2 項目は、嘔吐 0.8 (2.0)、発疹 0.8 (1.6)、存在率はそれぞれ 26.7%、18.3%と低く、その症状を有りとする信頼性が低かった。中央値は、22 症状項目において、0.0~3.0 であった。そこで、以下の症状クラスターの分析においては、症状深刻さのスコアの信頼性の低い 2 項目を除く 20 症状項目を分析の対象とした。

1) 症状クラスターの識別

探索的因子分析を行い、因子数を推定した。因子分析 (主因子法、プロマックス回転) で探索した結果、5 因子 (A, B, C, D, E) の症状評価項目における Cronbach' s α 係数はそれぞれ.83、.84、.74、.73、.78 だった。これらの 5 因子について、症状クラスターを識別するために、症状クラスターの定義にある要素について吟味した。次にその結果を要素ごとに述べる。

(1) 2つまたはそれ以上の症状について
これらの 5 因子は 3 から 6 の症状から構成され、要素を満たした。

(2) 相互の関係性について

識別された 5 因子における因子内の症状項目間のピアソンの積率相関係数を算出し、評価した。各因子内の症状項目間のピアソンの積率相関係数の平均は 0.45~0.55 で、中等度の相関があるとわかった。A 因子を除く因子には、因子内のすべての症状項目間に有意な関係があった。したがって、各因子内の症状項目は A 因子を除く B, C, D, E 因子内の症状間にはすべて有意な関係が示され、上記要素を満たした。

20 症状項目について、次に変数 a と b の間

の類似度の指標を 2 点間の最短距離を表すユークリッド距離を標準化した標準化ユークリッド距離 (Standardized Euclidian distance) とし、手法は階層的方法の Ward' s method によるクラスター分析を行い、この類似度に基づく特性によって決定されていくつかのグループに分類し、症状項目間の構造の把握を試みた。

クラスター分析の結果を樹状図 (デンドログラム) で示し、任意の距離 10 の点で識別を試みたところ、5 つのクラスターに分類できた。このデンドログラムに基づく構造形成のプロセスからは、たとえば、体重の喪失と近接した食欲不振とが併合したのち、これに集中力の低下が近接したものの忘れが併合してひとつのクラスターを形成した。

探索的な統計学的手法 (因子分析、クラスター分析) の比較検討の結果、完全に一致した因子は特定されなかったが、症状クラスターの定義に照合し、4 因子がその要素に見合った。すなわち、B クラスター、C クラスター、D クラスター、E クラスターが識別された。

次に、仮説 2 「わが国の標準的治療を受ける進行 NSCLC 患者は、症状クラスターまたは症状クラスターズを経験しているなら、症状クラスターはヘルスケアアウトカム (機能的状態、QOL) に影響する」を検証した。

2) 症状クラスターの影響

症状クラスターを形成する症状の平均値とヘルスケアアウトカム各得点 [症状による支障、QOL] の平均値とのピアソンの積率相関係数を算出した。

症状による日常生活の支障 : MDASI-J (症状による日常生活の支障評価 6 項目) の信頼性については、症状による日常生活の支障評価 6 項目における Cronbach' s α 係数は.88 であった。

症状による日常生活の支障の平均 (SD) と存在率は、上位順から、生活を楽しむこと 3.7 (3.1)、歩くこと 3.4 (2.9) などであった。存在率は上位順で生活を楽しむこと 74.6%、歩くこと 70.0%などであった。

QOL (Quality of Life) : <EORTC QLQC-30 日本語版>スコアは、9 つの領域からなるため、すべての項目の合計点で評価せず、下位尺度別の合計点を 100 点満点に標準化換算し、その平均 (SD) を算出した。また、下位尺度別合計点のうち、逆転項目については、得点が高いほど高い QOL を示すように換算した。

EORTC QLQC-30 9 領域標準化スコアの平均 (SD) は、身体機能 64.27 (21.74) などであった。各症状クラスター内の症状項目と日常生活支障 6 項目とのピアソンの積率相関係数を算出して評価した。

D 症状クラスターを除く症状クラスターはそれぞれに日常生活支障の特定の領域と有意な正の相関が示された ($P<0.05$, $P<0.01$)。

また、識別された症状クラスター毎に構成する症状の平均点を算出し、各症状クラスター内の症状項目と EORTC QLQC-30 の下位尺度 <5 つの機能スケールとのピアソンの積率相関係数を算出して評価した。

たとえば、B 症状クラスターと QOL では、B 症状クラスター内の症状項目全てが全体的な生活の質 (Global QOL) と有意な負の相関が示された ($P<0.05$, $P<0.01$)。一方で、D、E 症状クラスターと QOL との有意な相関が示されなかった。

(1) 機能的状態・QOL への影響

識別された症状クラスター内の症状項目得点を独立変数とし、EORTC QLQC-30 の下位尺度 <5 つの機能スケール (身体面、役割面、認知面、心理面、社会面)、健康状態一般、全体的な生活の質 (Global QOL)、経済的影響 > の標準得点を従属変数として重回帰分析 (multiple regression) を行い、各症状クラスターによる機能的状態 (日常生活全般) と EORTC QLQC-30 の下位尺度への影響を評価した。この際、多重共線性の評価を同時に行い、その影響がないことを確認した。

たとえば、B 症状クラスターは、症状による日常生活への支障 (日常生活全般) の分散の 35% ($P=0.000$) を説明した。

一方、C 症状クラスターの機能的状態への影響については、症状による日常生活への支障 (対人関係) 以外、症状による日常生活への支障 (日常生活全般) の分散の 39% ($p=0.000$) を説明した。

以上から、4 つの症状クラスターが識別され、この 4 つの症状クラスターは、日常生活支障・QOL と有意な負の関係がある ($P<0.05$) とわかった。

これまでの結果について、考察し、次に述べる。

本研究では、4 つを症状クラスターを識別できたことにより、仮説 1 を立証した。これらは、3 つまたはそれ以上の症状から構成された。これは、本研究が Barsevick (Barsevick, 2006; Kim (Kim, 2005), Dodd (Dodd, 2001) による症状クラスターの定義に含まれる要素を立証し、支持したことになる。たとえば、B クラスターは、5 つの症状を包含する複雑なクラスターであった。つまり、わが国で標準的治療を受ける進行 NSCLC 患者の同時の多様な症状経験は、複雑な症状から形成される症状クラスターを含む複雑な経験であることが示された。また、症状クラスターは複雑な経験であるばかりでなく、日常生活を営む機能に少なからず影響を与えている臨床的重要性が示された。

したがって、看護者は標準的治療を受ける進行 NSCLC 患者を対象とし、複雑な症状クラスターによって機能への影響を受け、日常生活の支障を招いていることを理解し、こうした症状クラスターを予防するケアの重要性が示された。そのため、症状を正確にとらえ、重症化の予防と早期緩和を図るための診断後早期からのアセスメントの必要性が示唆される。

本研究で識別された 4 つの症状クラスターに包含される症状の相互の関係性は、症状項目間のピアソンの積率相関係数の平均 $r=0.46\sim 0.55$ ($P<0.05$) から評価し、中程度で有意であると立証された。これは、本研究

が Barsevick (Barsevick, 2006), Kim (Kim, 2005), Dodd (Dodd, 2001) による症状クラスターの定義に含まれる要素を立証し、支持したことになる。一方、この要素を満たさなかった A 因子においては、息切れと物忘れについての $r=0.13$ ($P=0.322$) 最も低く、有意な関係性を立証しなかった。概念的アプローチによる症状クラスターの研究は、依然として、その初期にある (Miaskowski, 2004)。そこで、A 因子における症状間 (息切れ、物忘れ) の $r=0.13$ については、症状間に正の関係性を示唆するひとつの知見を得た意義は大きい。

以上から、本研究は、標準的治療を受ける進行 NSCLC 患者の一つの症状クラスターを構成する症状間の関係性の評価に使用するための基準の一つを示した。今後は、サンプル数を増やし、アセスメントツールを洗練し、本研究の信頼性を高めることが、わが国の標準的治療を受ける進行 NSCLC 患者の症状クラスターを正當に識別するための課題として残ると考える。

標準的治療を受ける進行 NSCLC 患者の症状クラスターへのケアについては、本研究のプロセスを通して、標準的治療を受ける進行非小細胞肺癌患者の症状経験のアセスメントについて評価し、今後の症状クラスターに焦点化したアセスメントに示唆を得ることとする。

1) 症状のアセスメントツール

本研究では、症状の深刻さ (Symptom Severity) について、< 症状評価表: MD Anderson 症状評価表日本語版: MDASI-J (症状評価 13 項目) + 進行 NSCLC 症状モジュール (症状評価 9 項目) > を使用した。

MDASI-J は、がん患者一般が経験する 13 症状項目をアセスメントする簡便なツールである。本研究結果からは、この 13 症状項目の prevalence は、だるさ・疲れの 78.3% ~ 嘔吐 18.3% の広範囲であった。進行 NSCLC 症状モジュールの症状評価 9 項目の prevalence は、足の弱り 68.3% ~ 発疹 26.7% であった。

つまり、我が国の標準的治療を受ける進行 NSCLC 患者の症状経験は MDASI-J のみで網羅できないことが明らかとなった。

以上から、MDASI-J(症状評価 13 項目)をコア尺度とし、本研究で開発した進行 NSCLC 症状モジュール(症状評価 9 項目)を用いるモジュールアプローチが、より臨床に有用な情報を豊富に得る要求にこたえることを支持した。また、今日の現状から発疹などの分子標的薬剤に特異な症状は臨床的に見落とすことができないと考えられた。

本研究の脱落率(研究全体の脱落率 6.25%)は、非常に低い。つまり、MDASI-J に進行 NSCLC 症状モジュール 9 症状項目を加えても 10 分程度で回答が可能で簡便さを維持できていることで、臨床における実用性、簡便性を兼ね備えていると考えられた。

臨床の場で、これらのツールを活用した症状クラスターに焦点化したアセスメントと評価を行うことで、患者にとって深刻となる症状を早期発見し、重症化を防ぎ、重要なヘルスケアアウトカム(機能的状態・QOL)の低下を招かないケアが可能になるだろう。しかしながら、本研究者の開発した進行 NSCLC 症状モジュールは、基準関連妥当性が評価できていず課題として残る。

2) アセスメントの時期と回答形式について

本研究は、研究参加時点のアセスメント結果を分析したものであり、診断から 10 ヶ月前後の対象が多く、55.0%が外来通院中であった。この時期、おおよそ 80%が標準的治療の第 1 から第 3 選択までの治療のいずれかを受け、第 1 選択である CBDCA・CDDP+PTX or Gefitinib, CBDCA・CDDP+MTA のいずれかを受けている者が全体の約半数を占めた。これらは現在の進行非小細胞肺癌患者への標準的治療の第一選択肢として、主流を示すものと考えるが、すでに、彼らは同時の多様な症状を経験しており、症状クラスターを形成していることが明らかになった。先行研究からは、診断後早期の肺癌患者に識別された一つの症状クラスターが 6 か月後も同様に識別され(Gift.2003)、脳転移を持つ進行がん患者を対象とする研究において、症状クラスターが 12 週連続して形成された間に、症状クラスター内の症状項目が変化することが報告されている(Chow.2008)。したがって、症状クラスターを形成する可能性のある症状項目については、診断後早期から、入院・退院の場においてモニタリングによる評価が必要である。

また、本研究では、対象者の 45%は、手が痺れて字が書けないなどを理由に、対象者が回答を決定し、研究者が代筆する面接による回答を希望した。つまり、標準的治療を受ける進行 NSCLC 患者を対象として、症状アセス

メントを行う場合、自記式であっても、対象者が回答を決定し、研究者が代筆するような面接形式で活用することが少なからず避けがたいことが明らかとなった。

以上から、症状クラスターのアセスメントに際しては、症状の prevalence を精度高く評価できているかどうかの吟味を重ね、洗練していくことが必要であると考えられる。

【引用文献】

Gift A, Stommel M, Jablonski A, Given W(2003). A cluster of symptoms over time in patients with lung cancer, *Nursing Research*52(6), 393-400

Chow E., Fan G., Hadi S., Wong J., Kirou-Mauro A., Filipczak L(2008). Symptom Clusters in Cancer patients with Brain metastases, *Clinical Oncology*, 20, 76-82

Barsevick A, Whitmer K, Nail L, Beck S, Dudley W(2006). Symptom Cluster Research: Conceptual, Design, Measurement, and Analysis issues, *Journal of pain and symptom management*, 31(1), 85-95

Kim H, McGuire D, Tulman L, Barsevick A (2005). Symptom Clusters-Concept Analysis and Clinical Implications for Cancer Nursing, *Cancer Nursing*, 28 (4) 270-282

Dodd M, Miaskowski C, Paul S(2001). Symptom Clusters and their effect on the functional status of patients with cancer, *Oncology Nursing Forum*, 28(3), 465-470

Miaskowski C, Aouizerat B, Dodd M, Cooper B(2007). Conceptual issues in Symptom Clusters Research and their implications for Quality-of-life Assessment in patients with Cancer, *Journal of the National Cancer Institute Monographs*, 37, 39-46

豊田 (2002) . 「討論：共分散構造分析」の特集にあたって、*行動計量学*, 9 (2) , 135-137

豊田 (2009) . 共分散構造分析 [実践編] , 朝倉書店, 東京, 57

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

〔雑誌論文〕(計2件)

①濱田珠美, 小松浩子: 標準的治療を受けている進行非小細胞肺癌患者の見通しを持つ体験, 日本緩和医療学会誌, 6(2), 2011

②濱田珠美: 標準的治療を受ける進行非小細胞肺癌患者の症状クラスター探索的研究, 2010年度聖路加看護大学博士論文, 1-127, 2011

〔学会発表〕(計4件)

①濱田珠美: 標準的治療を受ける進行非小細胞肺癌患者の症状クラスターに関する文献検討, 第25回日本がん看護学会学術集会, 25(特別号)221, 神戸国際会議場(日本), 2011

②濱田珠美: 標準的治療を受ける進行非小細胞肺癌患者の症状経験—縦断的研究—, 第30回日本看護科学学会学術集会, 札幌コンベンションセンター(日本), 2010

③濱田珠美: 延命を目指した治療を繰り返す治療を受ける進行非小細胞肺癌患者の症状経験, 第24回日本がん看護学会学術集会, 24(特別号), (日本), 2010

④濱田珠美, 石川洋子: 北海道において化学療法を受けるがん患者とその家族をケアする看護師の学習ニーズ調査—第2報, 日本がん看護学会学術集会, 23(特別号), 沖縄コンベンションセンター(日本), 2009

〔図書〕(計0件)

〔産業財産権〕

○出願状況(計0件)

名称:

発明者:

権利者:

種類:

番号:

出願年月日:

国内外の別:

○取得状況(計0件)

名称:

発明者:

権利者:

種類:

番号:

取得年月日:

国内外の別:

〔その他〕

ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

濱田珠美 (HAMADA TAMAMI)

旭川医科大学・医学部・准教授

研究者番号: 00374273

(2) 研究分担者

石川洋子 (ISHIKAWA HIROKO)

旭川医科大学・医学部・特任助教

研究者番号: 30550660

(3) 連携研究者

小松浩子 (KOMATSU HIROKO)

慶應義塾大学・看護医療学部・教授

研究者番号: 60158300