

機関番号：27501

研究種目：若手研究（B）

研究期間：&\$\$- 年度～ 2010年度

課題番号：21792236

研究課題名（和文） 外来化学療法を受ける乳がん患者の倦怠感マネジメントに向けたモニタリング指標の開発

研究課題名（英文） Development of monitoring indicators for fatigue management in breast cancer patients undergoing outpatient chemotherapy

研究代表者 大分県立看護科学大学・看護学部・講師 福田 広美(FUKUDA HIROMI)

研究者番号：00347709

研究成果の概要（和文）：

倦怠感とは外来化学療法を受ける乳がん患者に一般的によくみられる症状の一つである。本研究は、この倦怠感に着目し、尿中サイトカインの倦怠感指標としての有用性を主観的な倦怠感の指標を含めて検討することを目的とした。さらに、倦怠感に影響を及ぼす要因についても明らかにし、倦怠感に対する適切な介入時期や方法についても検討を行うことを目的とした。本研究では、術後化学療法の epirubicin / cyclophosphamide (EC)、chemotherapy. 5-fluorouracil / epirubicin / cyclophosphamide (FEC) または taxotere / cyclophosphamide (TC) 療法のいずれかを受ける乳がん患者を対象に各化学療法の 1 クール目について調査をおこなった。その結果、尿中サイトカインを測定できた対象者の割合は、interleukin (IL)-1 β が 40%、IL-8 が 40%、tumor necrosis factor (TNF)- α が 60% であった。治療前と治療開始後 7 日から 10 日目のサイトカインレベルの比較では、EC 療法において、治療前後の TNF- α レベルに有意差を認めた。その他の治療については、治療前後のサイトカインレベルに統計的な有意差を認めなかった。また、主観的な倦怠感およびその他の症状について、有害事象共通用語規準 v3.0 日本語訳 JCOG/JSCO 版を用いて調査を行ったところ、倦怠感を含めたその他の症状は、いずれの術後化学療法においても被験者の 60% から 80% においてグレード 1 以下を示した。また、治療開始当初にグレード 2 や 3 を認めた被験者も治療経過とともに症状の改善を示した。倦怠感に影響を及ぼす他の要因については、食欲不振、吐き気、睡眠障害、痛み、不安や抑うつ等があり、治療の種類と経過によって違いを認めた。さらに、FEC 療法を受ける乳がん患者においては、サイトカインと不安や抑うつと有意な相関を認め、倦怠感に関する他の症状とサイトカインとの関連が示唆された。外来化学療法を受ける乳がん患者の倦怠感に対する援助を行う上で、治療の種類と時期に応じた支援が必要である。

研究成果の概要（英文）：

Fatigue is one of the most common symptoms in breast cancer patients undergoing outpatient chemotherapy. The purpose of the present study was to examine the usefulness of urinary cytokines as indicators of fatigue including subjective fatigue. Factors affecting fatigue were clarified, and appropriate timing and methods of intervention for fatigue were considered. The present study investigated the first course of chemotherapy in breast cancer patients being treated with one of epirubicin / cyclophosphamide (EC), chemotherapy. 5-fluorouracil / epirubicin / cyclophosphamide (FEC), and taxotere / cyclophosphamide (TC) as a postoperative chemotherapy regimen. The percentage of subjects whose urinary cytokine levels were measurable was 40% for interleukin (IL)-1 β , 40% for IL-8, and 60% for tumor necrosis factor (TNF)- α . Comparison of cytokine levels before treatment and seven to ten days after the initiation of treatment revealed a significant difference in TNF- α levels before to after administration of EC. Other chemotherapy treatments yielded no statistically significant differences in cytokine levels before to after treatment. In addition, subjective fatigue and other symptoms were investigated using the Common Terminology Criteria for Adverse Events v3.0 Japanese JCOG/JSCO version. The severity of other symptoms including fatigue was grade 1 or less in 60-80% of the subjects in all of the postoperative chemotherapy regimens. In addition, subjects with

symptom severity of grade 2 or 3 at the initiation of treatment exhibited improvement of symptoms during the course of treatment. Among factors affecting fatigue, subjects had poor appetite, nausea, difficulty in sleeping, pain, anxiety, depression, and related symptoms after the start of treatment, though the symptoms varied depending on the type and course of treatment. Furthermore, in FEC therapy, cytokine levels exhibited significant correlations with anxiety and depression, suggesting an association between them and symptoms affecting fatigue. Coping with fatigue in breast cancer patients undergoing outpatient chemotherapy requires fatigue support based on the type and timing of treatment.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
平成 21 年度	1,000,000	300,000	1,300,000
平成 22 年度	2,200,000	660,000	2,860,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,200,000	960,000	4,160,000

研究分野：医師薬学

科研費の分科・細目：臨床看護学

キーワード：がん看護学

1. 研究開始当初の背景

我が国における乳がん患者数は急増し、2015年には4万8,000人になると予測されている(厚生労働省がん統計白書.1999)。乳がん患者の特徴は、40～50歳代の女性に多く、職場では働き盛り、家庭では子育ての年代にあたる。こうした状況から、多くの乳がん患者は、社会生活と治療の両立を望む傾向にある。乳がん患者の化学療法は、近年の医療改革と治療の発達により、入院から外来へと移行しつつある。乳がん患者数の増加に伴い、今後さらに外来化学療法を受ける患者が増えることが予測されている。しかしながら、外来化学療法は、治療に伴う副作用に患者自身が対処していかなければならない課題を伴う。

倦怠感、外来化学療法を受ける乳がん患者の9割近くに頻発する代表的な副作用症状にも関わらず、十分な研究が行われていない。乳がん患者の倦怠感(Cancer-related fatigue; CRF)は、病態や治療を含めた複数の要因に影響を受け、睡眠や休息では回復しない。このため、外来化学療法を受ける乳がん患者のCRFは、患者自身の社会生活の妨げとなる。申請者の調査では、外来化学療法中の乳がん患者の倦怠感が、患者の仕事や家事に支障をきたしていることが示された(研究業績4)。海外の先行研究では、外来化学療法中の乳がん患者のCRFが、治療終了後より強いことが報告されている(Von Ah DM, Kang Duck-Hee.2008)。しかし、外来化学療法を受けている乳がん患者のCRFの変化を、

客観的な指標を含めて経日的に変化を明らかにした研究は少ない。CRFの早期発見、適切な支援の時期や支援方法の選択、支援の評価を正確に行うために、患者の主観のみに頼らない、新たな客観的CRFの評価指標を検討していく必要がある。

CRFのメカニズムには、炎症性サイトカインが関与すると報告されている。炎症性サイトカインは、免疫細胞を調節する蛋白質で、癌の発生や進行に関与すると同時に、倦怠感や疲労を引き起こす物質として知られる。化学療法を受ける乳がん患者を対象にした海外の先行研究では、CRFを伴う乳がん患者の血清中の炎症性サイトカイン濃度が、CRFを伴わない乳がん患者よりも高いことが報告されており(Kang Duck-Hee et al.2008)、サイトカインが、CRFのための客観的な指標となりうる可能性は極めて高いと考えられる。しかし、国内外の研究において、外来化学療法を受ける乳がん患者を対象に尿中サイトカインのCRF指標としての有用性を検討した研究はみあたらない。

2. 研究の目的

本研究では、外来化学療法を受ける乳がん患者のCRFを効果的にマネジメントするため、尿中サイトカインに着目し、客観的なCRF指標としての有用性を検討する。さらに、外来化学療法を受ける乳がん患者のCRFに対する適切な介入時期や、介入方法についても検討することを目的とした。

Table. CBC on the Pre-Post of EC, FEC & TC Chemotherapy

	EC			
	Pre		Post	
	M	SD	M	SD
WBC	5433.3	1881.8	3447.6	1281.9
RBC	484.1	37.8	464.3	32.4
Hb	12.7	1.4	12.1	1.2
Ht	38.4	3.8	36.6	3.4
Plt	283.6	8.7	183.3	8.1
LY%	28.6	7.4	37.4	17.4
MD%	4.2	1.1	1.6	1.2
SR%	82.1	7.9	61.7	17.8

	FEC			
	Pre		Post	
	M	SD	M	SD
WBC	5436.0	1617.1	3235.0	1284.3
RBC	427.9	41.1	404.7	39.9
Hb	12.6	1.8	12.1	1.3
Ht	37.7	3.4	36.4	3.3
Plt	263.6	6.1	165.6	6.0
LY%	34.3	6.8	32.1	13.9
MD%	3.8	0.7	1.3	1.4
SR%	61.9	6.8	68.6	14.6

	TC			
	Pre		Post	
	M	SD	M	SD
WBC	5437.5	1278.4	1482.5	858.7
RBC	424.6	28.4	404.1	41.1
Hb	13.1	0.8	12.2	1.2
Ht	39.0	2.2	36.8	3.7
Plt	24.8	5.6	18.5	4.0
LY%	31.3	7.7	68.7	7.1
MD%	3.4	1.8	7.9	10.6
SR%	64.9	8.2	25.4	8.7

Pre: before therapy initiation.

Post: days 7-30 after therapy initiation.

FEC = fluorouracil, epirubicin, and cyclophosphamide

EC = epirubicin and cyclophosphamide

TC = docetaxel and cyclophosphamide

EC 治療を受ける患者の TNF α と IL-1 β は、食欲不振と有意な相関を示した。FEC 療法においては、患者の尿中 IL-8 が不安や抑うつ等の症状と有意な相関を示した。EC や FEC 療法に伴う患者の食欲不振、不安や抑うつは、いずれも倦怠感と関連があり、サイトカインとの間接的な関連が考えられた。

EC 療法を受ける乳がん患者の初日の倦怠感レベルは、FEC や TC 療法を受ける乳がん患者の初日の倦怠感レベルに比べ有意に高く、EC 療法初日の倦怠感軽減に向けた支援の必要性が示された。EC 療法初日における患者の倦怠感、食欲不振と味覚変化との間に有意な相関を認め（下表に、EC 療法 1 クールの期間における倦怠感とその他の症状の相関係数を示す）、EC 療法初日の倦怠感を改善するため、食欲不振および味覚変化に関する

Table. Correlations Between Fatigue and Other Symptoms Across Spoiled Measurement Times During EC Chemotherapy

	Time	1	2	3	4	5	6	7	8	14	21
Loss of Appetite	r	0.555*	0.721**	0.738**	0.442	0.643**	0.267	0.384	0.391	0.391	0.307
	n	20	20	20	18	15	14	13	11	18	18
Nausea	r	0.435	0.582**	0.690**	0.604**	0.697**	0.517*	0.446	0.660*	0.391	-
	n	20	20	19	18	15	15	14	12	18	18
Sleep Disturbances	r	-0.222	0.039	-0.002	0.115	0.283	0.285	-0.122	0.155	0.184	0.382
	n	20	20	20	16	15	14	14	12	18	18
Depression and Anxiet	r	0.413	0.554*	0.588**	0.513*	0.842**	0.669**	0.452	0.267	0.294	0.640**
	n	20	20	20	19	16	16	16	13	18	18
Pain	r	0.117	-0.09	0.114	-0.038	-0.05	0.355	0.758	0.151	0.416	0.740
	n	20	20	20	20	15	16	16	13	18	17
Taste	r	0.536*	0.118	0.414	0.317	0.747**	0.486	0.169	0.671	0.101	0.348
	n	19	19	19	19	15	14	14	11	18	18
Stomatitis	r	0.107	0.246	0.342	0.251	0.477	0.339	0.472	0.427	0.314	0.180
	n	20	20	20	20	14	14	12	12	18	18
Arm Function	r	0.757	0.78	0.769	0.499*	0.171	0.764	0.317	-0.014	0.311	0.109
	n	20	20	20	20	15	16	16	18	18	17

* p < 0.05 ** p < 0.01

EC = epirubicin and cyclophosphamide

援助の必要性が示唆された。また、EC 療法開始後から 1 週間の期間に、倦怠感レベルがグレード 2 または 3 を示した症例も認めた。この期間の倦怠感、主に不安・抑うつまたは吐気との間に有意な相関を認めていたことから、これらの関連し合う症状を包括的に支

援していくことが倦怠感マネジメントに必要だと考えられた。

FEC 療法を受ける乳がん患者の倦怠感レベルは、他の療法を受ける乳がん患者の倦怠感レベルに比べ有意差を認めなかった。しかし、FEC 療法を受ける乳がん患者の中には、グレード 2 または 3 の倦怠感レベルを報告した患者もみられた。FEC 療法を受ける患者の倦怠感、吐気、睡眠障害、痛み、不安と抑うつ症状等と相関を示しており（下表に、FEC 療法 1 クールの期間における倦怠感とその他の症状の相関係数を示す）、中でも倦怠感が睡眠障害と相関を示した期間は他の症状に

Table. Correlations Between Fatigue and Other Symptoms Across Spoiled Measurement Times During FEC Chemotherapy

	Time	1	2	3	4	5	6	7	8	14	21
Loss of Appetite	r	0.489*	0.581**	0.518*	0.571*	0.351	0.578*	0.415	0.619**	0.332	0.452
	n	19	15	18	14	16	16	18	15	16	15
Nausea	r	0.333	0.197*	0.521**	0.636**	0.308	0.388	0.211*	0.491	0.358	0.522*
	n	17	15	19	16	16	16	15	15	17	15
Sleep Disturbances	r	0.200	0.475*	0.552*	0.688**	0.584*	0.526*	0.523*	0.776**	0.170	0.300
	n	19	18	17	15	16	16	16	16	17	15
Depression and Anxiet	r	0.374	0.547*	0.522*	0.520*	0.160	0.136	0.170	0.389	-0.078	0.210
	n	19	15	19	18	16	16	16	16	17	15
Pain	r	0.351	0.461*	0.657**	0.700**	0.460	0.361	0.362	0.220	0.265	0.480
	n	19	15	18	18	16	16	16	16	17	15
Taste	r	-0.020	-0.146	0.155	-0.191	0.031	0.112	0.252	0.355	-	0.112
	n	18	18	19	16	16	16	16	16	17	15
Stomatitis	r	-	-0.101	-	-	-	0.582*	0.410	0.583*	0.529*	-0.042
	n	18	18	19	16	16	16	16	16	17	15
Arm Function	r	-0.016	0.252	0.514*	0.274	0.512*	0.525*	0.434	0.432	-0.230	0.405
	n	19	19	19	18	16	16	16	16	17	15

* p < 0.05 ** p < 0.01

FEC = fluorouracil, epirubicin, and cyclophosphamide

比べて長かった。FEC 療法を受ける患者の睡眠に対する援助は、倦怠感マネジメントを促進するうえで、EC や TC 療法を受ける患者よりも必要とされることが伺えた。

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）

〔学会発表〕（計 3 件）

Hiromi Fukuda, Hiroko Tatsukawa, Kiyomi Takagi, Yoko Kubota, Hiroaki Ueo, Fatigue, Other Symptoms and Urinary Biomarkers in Women with Breast Cancer, 14th East Asian Forum of Nursing Scholars, Seoul, Korea, 11 February 2011.

Hiromi Fukuda, Hiroko Tatsukawa, Kiyomi Takagi, Yoko Kubota, Hiroaki Ueo, IMPACT OF ADJUVANT BREAST CANCER CHEMOTHERAPY ON FATIGUE, OTHER SYMPTOMS AND URINARY CYTOKINES, the ICN International Conference, Malta, 5 May 2011.

Hiromi Fukuda, Tomoto Mami, RELATIONSHIP BETWEEN ACTIVITIES AND SPIRITUAL RESILIENCE OF BREAST CANCER PATIENTS IN PEER SUPPORT GROUP, the ICN International Conference, Malta, 6 May 2011.

6. 研究組織

(1) 研究代表者

大分県立看護科学大学・看護学部・講師

福田 広美 研究者番号：00347709