

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 5 日現在

機関番号：15401

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2016

課題番号：25463408

研究課題名(和文) がん化学療法に関連した認知機能障害に対する教育および速度フィードバック療法の効果

研究課題名(英文) Effects of education and speed-feedback therapy for chemotherapy-related cognitive impairment in cancer patients

研究代表者

宮下 美香 (Miyashita, Mika)

広島大学・医歯薬保健学研究院(保)・教授

研究者番号：60347424

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,900,000円

研究成果の概要(和文)： がん治療に関連した認知機能障害の評価尺度であるFACT-Cog日本語版の信頼性と妥当性の検証を行った。下位尺度の信頼性係数は0.73-0.95、モデル適合度はカイ2乗=1361.8(df=489, $p<0.001$)、GFI=0.731、AGFI=0.391、CFI=0.848、RMSEA=0.087であったことから、一定の信頼性と妥当性を有していることが確認された。

がん治療に関連した認知機能障害に対する速度フィードバック療法と教育を組み合わせた介入の有効性の検証を試みた。十分な対象者数が得られなかったため数量的な解析を行うことができなかったが、自覚された認知機能障害は改善傾向が述べられた。

研究成果の概要(英文)： We aimed to verify the reliability and validity of the Japanese version of the FACT-Cog that assessed cancer therapy-related cognitive impairments. Cronbach's alpha coefficients of all four subscales were 0.73-0.95. Although this model had poor fit (Chi-square=1361.8, df=489, $p<0.001$; GFI=0.731, AGFI=0.391, CFI=0.848, RMSEA=0.087), it was barely acceptable.

We tried to evaluate the effects of the intervention which combined speed-feedback therapy with education on cancer therapy-related cognitive impairments in patients with breast cancer. Although it was impossible to conduct the analyses of quantitative data because of insufficient study participants, subjective evaluations of cognitive impairment were described as positive changes in the intervention group and education group.

研究分野：がん看護学

キーワード：がん化学療法 認知機能障害 尺度開発 患者教育 速度フィードバック療法

1. 研究開始当初の背景

認知機能とは、多面的構造を有する概念であり、注意力や集中力、遂行機能、情報処理能力、言語能力、空間視覚能力、精神運動性能力、学習や記憶力を含んでいる。認知機能障害は、これらの機能の一つもしくは複数の領域が障害される状態であり、患者に苦痛をもたらし、QOL が障害される。近年、がんの診断治療の進歩により長期生存者が増加している中で、がんサバイバーにおける認知機能障害が報告されるようになった。特に化学療法に関連した認知機能障害は「chemo-brain」「chemo-fog」と呼ばれているが、原因やメカニズムは解明されていない。

日本においては、化学療法に関連した認知機能障害に関する研究は殆ど見当たらないことから、実態の把握と支援の提供が必要と考えられる。

化学療法に関連した認知機能の評価方法としては、日本では Mini-Mental State Examination (MMSE)、Frontal Assessment Battery (FAB) などが用いられている。しかし、化学療法に関連した認知機能障害は軽微であるため、これらの通常の尺度では正常範囲内として評価される可能性がある。したがって、化学療法に関連した認知機能障害を評価する特異的な尺度が必要である。

また、化学療法による認知機能障害に対する治療法や支援については、確立されていないのが現状であり、有効と考えられる介入の検討が進められている。その中の一つに「速度フィードバック療法」がある。これは、自転車エルゴメーターをコンピュータ画面の表示に従いペダリングすることにより、認知機能障害を予防・改善するトレーニングである。高齢者において有効性が確認されているが、比較的若いがん患者において有効性は検証されていない。

2. 研究の目的

(1) がん化学療法に関連した認知機能障害とそれが QOL に及ぼす影響を評価する自記式尺度である Functional Assessment of Cancer Therapy-Cognitive Function Version 3 (FACT-Cog) の日本語版を開発すること

(2) 化学療法を受けている、もしくは受けたがん患者に対し、化学療法に関連した認知機能障害の改善を目的とする教育と速度フィードバック療法を組み合わせた介入を実施し、有効性を検証すること

3. 研究の方法

(1) FACT-Cog 日本語版の開発

<FACT-Cog 日本語版の確定>

FACIT Translation Project Procedures and Guidelines に従い以下の 7 つの Step で行った。

Step 1: 日本在住の日本人研究者 1 名と米
国在住の日本人研究者 1 名がそれぞれ日本語

へ翻訳する。

Step 2: 上記の 2 名以外の日本人研究者が 2 名の翻訳を調整し第 1 案を作成する。

Step 3: 英語を母国語とする外国人が第 1 案を英語へ翻訳 (逆翻訳) する。

Step 4: the FACIT measurement system のコーディネーターが第 1 案と逆翻訳の等価性を評価し、研究代表者へコメントを送る。

Step 5: コメントに基づき研究代表者が語句と文法を確認、調整し、最終案を作成する。

Step 6: 患者が最終案を理解し受け入れることができるかを確認するために、10 名のがん患者に対し予備調査を実施する。

Step 7: 研究代表者が予備調査の結果に基づき翻訳を調整し、FACT-Cog 日本語版を確定する。

<FACT-Cog 日本語版の信頼性・妥当性の検証>

1) 研究デザイン: 横断的研究デザイン

2) 対象

357 人の乳がん患者を対象とした。適格基準は、乳癌の診断を受け、病名を知らされている、乳癌術後に薬物療法 (化学療法・内分泌療法のいずれか) を開始後 1 ヶ月以上経過している、または治療終了後 10 年以内、調査時点で、再発や遠隔転移を認めない、などとした。

3) 調査項目

(1) FACT-Cog 日本語版

がん治療に関連した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。「自覚された認知機能障害」(20 項目)、「他者からのコメント」(4 項目)、「自覚された認知能力」(9 項目)、「生活の質への影響」(4 項目) の 4 つの下位尺度、合計 37 項目から構成されている。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) Functional Assessment of Cancer Therapy-General Version 4 (FACT-G)

がん患者の QOL を評価する尺度であり、「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いる。評価には、各下位尺度の合計得点を用い、得点が高いほど QOL が良好であることを示す。

(3) 医学的変数、人口統計学的変数

4) 手続き

広島大学疫学研究倫理審査委員会の承認を得た後、A 大学病院、B 乳腺科クリニックにおいて、対象候補者に研究協力が研究の内容、目的、方法について説明し、調査票と切手を貼付した封筒を手渡し、返送をもって同意とした。

(2) 教育と速度フィードバック療法を組み合わせた介入の有効性の検証

1) 研究デザイン: 無作為化比較試験

(2) 教育と速度フィードバック療法を組み合わせた介入の有効性の検証

1) 研究デザイン: 無作為化比較試験

(2) 教育と速度フィードバック療法を組み合わせた介入の有効性の検証

1) 研究デザイン: 無作為化比較試験

2) 目標症例数

先行研究(King S, & Green HJ, 2015)の結果に基づき算出し、脱落を10%と見積り各群37人、合計111人とした。

3) 対象

適格基準は、過去10年以内に乳がんに対する化学療法を受けたことがある、乳がんに対する内服によるホルモン療法を受けている、認知機能の変化(記憶力の低下、集中力の低下、実行機能の低下など)の自覚がある、MMSE(Mini-Mental State Examination)で24点以上である、Performance Statusが0または1であるなどとした。

4) 主要評価項目

ベースラインから介入終了時までのFACT-Cog得点の変化量

5) 副次的評価項目

ベースラインから介入終了時までのFACT-G得点の変化量、認知機能障害の改善に対する自己評価、介入に対する有益度

6) 手続き

広島大学臨床研究倫理審査委員会により承認を得た後、A市内のB大学病院、3つの乳腺科クリニック、C市内のがんセンターの外来にチラシを設置し研究参加者を募集する。また、2つの乳がん自助グループの協力を得て、チラシを配布する。さらに、新聞広告に研究参加者を募集する記事を掲載する。研究参加を希望する人より研究代表者へ連絡を受け、文書を用い説明し、同意を得た後、「介入群」「教育群」「対照群」に無作為に割り付ける。「介入群」とは速度フィードバック療法と教育を組み合わせた介入を行う群であり、「教育群」とは教育のみ行う群であり、「対照群」とは通常のケアが提供される群である。

7) 介入

(1) 速度フィードバック療法

速度フィードバック療法は、自転車エルゴメーターをコンピュータ画面の表示に従いペダリングすることにより認知機能障害を予防・改善するトレーニング法である。運動負荷20wattで1回につき5分間、ミルゴメーターを駆動する。ミルゴメーターとは、自転車エルゴメーターとパソコンとを接続したトレーニングマシンであり、実施者はパソコンの画面と音声とで指示された駆動速度に従ってエルゴメーターを駆動する。なお、実施者へ過度な負荷がかからないよう自覚的運動強度Borg Scale (BS) および心拍数を測定し、モニタリングしながら行う。実施回数、1週間に1回、4週間実施することとし、合計4回とした。

(2) 教育

研究代表者が先行研究を参考に作成した教育用小冊子を用い、がんとがん治療に関連した認知機能障害について説明した。教育用小冊子に含まれる内容は、「認知機能とは」「がんとがん治療が認知機能に及ぼす影響」「認知機能をよくする方法」「認知機能の变

化への対処」とした。さらに、ホルモン剤の内服を管理するためのピルボックスも配布した。

4. 研究成果

(1) FACT-Cog 日本語版の開発

1) 対象者の概要

236人(有効回答率:66.1%)より回答が得られた。平均年齢は 51.3 ± 7.4 歳(範囲:28-64歳)、78人(33.1%)が常勤で働いており、79人(33.5%)が高校もしくは短期大学を卒業していた。化学療法、ホルモン療法を受けた患者は、それぞれ112人(47.5%)、215人(91.1%)であった。

2) 項目分析

「私の記憶は今までどおりに良い」の得点が最も低く(2.37 ± 1.14)、「行きなれた場所への行き方をわかるのに苦労した」「はっきり考えるのに苦労しているようにみえると他者から言われた」の2項目の得点が最も高かった(それぞれ 3.96 ± 0.21 、 3.96 ± 0.27)。また、「他者からのコメント」に含まれる4項目の平均値($3.92-3.96$)が一樣に高かった。

3) 信頼性

各下位尺度(「自覚された認知機能障害」「他者からのコメント」「自覚された認知能力」「生活の質への影響」)のクロンバックの係数は、それぞれ0.95、0.73、0.93、0.88であった。

4) 妥当性

基準関連妥当性の検証を行うために、FACT-Cogの各下位尺度とFACT-Gの合計および各下位尺度とのPearsonの積率相関係数を算出した。「他者からのコメント」と「社会・家族面」「心理面」「FACT-Gの合計」とに有意な相関関係が示されなかったが、他の関連については、弱い~中程度の有意な相関関係がみられた。

構成概念妥当性の検証を行うために、共分散構造分析を行った。モデルの当てはまりを示す指標の数値は、 $\chi^2=1361.8$ (df=489, $p<0.001$)、GFI=0.731、AGFI=0.391、CFI=0.848、RMSEA=0.087であった。

5) 考察

本調査はがん治療に関連した認知機能を評価する自記式尺度の信頼性と妥当性を検証した日本で最初の研究である。

フランス語版(Joly F, et al., 2012)、韓国語版(Park JH, et al., 2015)の開発を行った先行研究の結果と傾向は同じであるが、日本語版の平均値が高かった。教育暦による影響が考えられる。

信頼性について、Cronbach's alpha係数が0.7以上であったことから、本尺度は十分な信頼性を有していると言える。

基準関連妥当性について、FACT-Cogの各下位尺度とFACT-Gの合計および各下位尺度間に概ね有意な正の相関関係がみられた。また、構成概念妥当性に関しては、モデルの当てはまりが良好ではなかったが、受け入れ可能な

数値であった。したがって、本尺度は一定の妥当性を有していると考えられる。

しかしながら、本研究は女性の乳がん患者のみを対象としており、男性や他のがん患者が含まれていない。また、項目分析において、特に「他者からのコメント」の平均値が一樣に高かった。これは日本人特有の傾向なのか、対象とした乳がん患者の認知機能障害の程度が比較的軽かったためかわからないが、今後、対象者を拡大し、検討することが必要と考えられた。さらに、「自覚された認知機能障害」の項目「行きなれた場所への行き方をわかるのに苦労した」については、他の項目と比較し平均値が高く異質と思われた。先行研究(Joly F, et al., 2012; Park JH, et al., 2015)においても同様の傾向ではあったが、項目の検討の必要性が示唆された。

(2) 教育と速度フィードバック療法を組み合わせた介入の有効性の検証

目標症例数を111人としリクルートを行ったが、9人の研究参加者しか得られなかったため、有効性を検証するための解析を行うことができなかった。個々の研究参加者の介入と認知機能障害に対する主観的な評価としては、介入群の3人全員が速度フィードバック療法に対し「よかった」と肯定的に評価した。さらに、教育を行った介入群と教育群の6人より「理解できた」/「だいたい理解できた」、「役に立った」/「少し役に立った」と理解度、有用性ともに肯定的な評価を得た。自覚されていた認知機能障害について、対照群の2人はあまり改善が見られなかったが、介入群、教育群の対象者6人においては改善がみられなかった者はいなかった。

対象者が少ないため、術後月数、化学療法やホルモン療法の治療期間、運動習慣等、認知機能障害に関連すると思われる因子のばらつきが大きかった。今後も有効性のある程度確認することができる人数を得るまで本研究を継続することが必要と思われた。

研究参加者を得ることが難しかった要因の一つとして、用いたミルゴメーターは持ち運ぶことができないため、装置が設置されている場所まで研究参加者が通わなければならなかったことが考えられる。毎週1回、4週間にわたり通うことは、特に働いている人は困難である。また、対象者の適格条件の中に、「過去10年以内に化学療法を受けた経験があり現在ホルモン療法を受けている人」が含まれており、過去にホルモン療法を受けた人が含まれていなかった。適格条件を厳格に設定したことも対象者を得ることが難しかった要因と思われる。さらに、介入群の研究参加者において、認知機能障害の自覚的な評価として「ある程度よくなった」「少しよくなった」と回答した人はみられたが、「よくなった」と回答した人はいなかった。数量的な解析を行ってはいないが、介入の十分な効果が得られなかった可能性がある。用いたミ

ルゴメーターは認知症高齢者を対象として開発されたため、搭載されているソフトが、がん患者には簡単すぎたかもしれない。今後、がん患者用のソフトを搭載した持ち運びが可能な装置を開発することの必要性が示唆された。

<引用文献>

- Joly F, Lange M, Rigal O et al (2012) French version of the functional assessment of cancer therapy-cognitive function (FACT-Cog) version 3. *Support Care Cancer* 20:3297-3305. doi:10.1007/s00520-012-1439-2.
- King S, & Green HJ. (2015). Psychological intervention for improving cognitive function in cancer survivors: a literature review and randomized controlled trial. *Front Oncol.* 25(5): 72.
- Park JH, Bae SH, Jung YS, Jung YM (2015) The psychometric properties of the Korean version of the functional assessment of cancer therapy-cognitive (FACT-Cog) in Korean patients with breast cancer. *Support Care Cancer* 23(9):2695-2703. doi: 10.1007/s00520-015-2632-x.

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 1件)

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, Orlando, FL, USA, April 23-26, 2015.*

6. 研究組織

(1) 研究代表者

宮下 美香 (MIYASHITA MIKA)
広島大学・大学院医歯薬保健学研究院
(保)・教授
研究者番号：60347424

(2) 研究分担者

三木 恵美 (MIKI EMI)
広島大学・大学院医歯薬保健学研究院
(保)・助教
研究者番号：40610788

(3) 連携研究者

塚本 尚子 (TSUKAMOTO NAOKO)
上智大学・総合人間科学部・教授

研究者番号： 40283072

(3)連携研究者

岡村 仁 (OKAMURA HITOSHI)
広島大学・大学院医歯薬保健学研究院
(保)・教授
研究者番号： 40311419

(3)連携研究者

杉山 一彦 (SUGIYAMA KAZUHIKO)
広島大学・大学病院・教授
研究者番号： 30243554