

平成 30 年 6 月 25 日現在

機関番号：10107
 研究種目：基盤研究(B) (一般)
 研究期間：2014～2017
 課題番号：26293459
 研究課題名(和文) 進行非小細胞肺癌患者への症状クラスターリダクションライフサポートプログラム評価

 研究課題名(英文) Life support program for symptom cluster reduction in patients with advanced non-small cell lung cancers (NSCLCs)

 研究代表者
 濱田 珠美 (Hamada, Tamami)

 旭川医科大学・医学部・教授

 研究者番号：00374273
 交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 5,600,000円

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内2症状(FatigueとPain)に焦点化した症状クラスターリダクションライフサポートプログラムの開発・評価を目指した。126人の進行NSCLC患者データを解析と文献レビューから、累積負担リダクションモデルを洗練し、Cognitive Behavioral Intervention (CBI)に基づく看護師主導プログラムのFeasibility Study(実用性試験)にて実用性が示唆された。よって、プログラムの通院治療期継続利用強化と評価が継続課題である。

研究成果の概要(英文)：This study aimed to develop a symptom cluster reduction life support program focusing on two symptoms, Fatigue and Pain, included in symptoms clusters experienced by patients with advanced Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) who have undergone standard therapies, and evaluate the efficacy of the program. Through the data analysis of 126 patients with advanced NSCLC and a literature review, we refined a model to reduce the accumulated burden. The result of a feasibility study of a program initiated by nurses based on the Cognitive Behavioral Intervention suggested the feasibility of implementing the model. Therefore, it is necessary to conduct further studies to promote the continuous use and evaluation of the program during the outpatient treatment period.

研究分野：がん看護学

キーワード：進行非小細胞肺癌 症状クラスター リダクション ライフサポートプログラム 症状マネジメント
 実用性試験

1. 研究開始当初の背景

(1) 進行非小細胞肺癌 (Non-Small Cell Lung Cancer:以下、進行 NSCLC) 患者への早期の症状マネジメントを含む緩和ケアは、QOL を改善し、エンドオブライフ期の積極的ケアを減らす、一方、延命を可能にすることが実証された¹⁾。研究代表者は、平成 25 年度までの成果で、この症状マネジメントを効果的に導くと考えられる Key 概念:症状クラスターを『日常生活の行動または治療の家教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』と定義し、存在を実証した²⁾。すなわち、標準的治療を受ける進行 NSCLC を持つ人 (N=60) を対象に、症状評価表《MD アンダーソン症状評価表日本語版 (13 症状項目) + 進行 NSCLC 症状モジュール (9 症状項目)》を用いた症状の深刻さ (以下、Severity) データから因子分析 (主因子法; プロマックス回転) によって、3 (Fatigue/anorexia, Pain, Numbness) 症状クラスターを識別した。また、重回帰分析 (ステップワイズ法) によって、Fatigue/anorexia 症状クラスターは日常生活支障 (楽しむこと) の分散 33% ($R^2=0.33$) を説明し、また、Pain クラスターは日常生活支障 (歩くこと) の分散の 28% ($R^2=0.28$) と見過ごすことのできない累積的な影響が示された ($P<0.05$)。したがって、「仮説: B 症状クラスター内の Key 症状[だるさ・疲れ]に焦点化した症状クラスター内の他の症状に肯定的 Synergy (相乗) 効果を狙う症状マネジメントケアは症状クラスター間の関係を絶つことで、累積的負担を軽減し、日常生活支障を緩和する。ひいては、QOL 低下を招かない』を立てた。以上から、Fatigue/anorexia 症状クラスターと Pain 症状クラスターの累積負担モデル (図 1) に基づくリダクションモデル (図 2) 案を、下図と考えた。

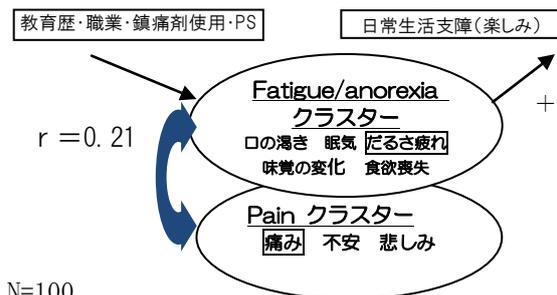
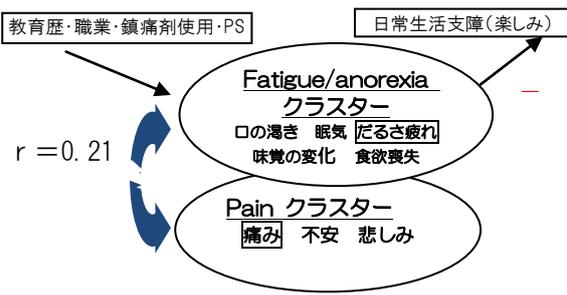


図 1 累積負担モデル



N=100

図 2 累積負担リダクションモデル

一方、Kurtz³⁾が初回化学療法 2 週目以降も患者 (N=136) に識別した症状クラスター (不眠、痛み、だるさ) に Ns による教育的症状コントロール介入プログラム [10 コンタクト (内 5 回は TEL); 20W] を作成し、介入群 (N=58) と通常ケア群 (N=69) での効果検証では Severity を減じると実証し ($P<0.05$)、QOL の向上を示唆した。この間、とりわけ、肺癌患者は他のがんに比し、救急受診が有意に多く、この重症化を防ぐ介入は、将来的に救急受診を減じ、医療経済的は波及効果が期待できると示唆した。さらに、症状クラスター (痛み、だるさ、睡眠障害、抑うつ) を持つ化学療法中の患者 (N=191) の Severity データのクラスター分析が、QOL 低下リスク集団を特定し、このサブグループ比較は、複雑な現象ゆえに難しかった重症化を招く影響要因の一つ (若年齢) を明らかにし、こうした症状間の関係性に着目するアプローチは、関係性に肯定的 Synergy (相乗) 効果を生み、より感度高くアウトカム (QOL) を評価できると示唆した⁴⁾。すなわち、がん看護において、要請の高まる症状マネジメント研究の臨床的、学問的重要性を踏まえた戦略の一つとなりえる⁵⁾。以上から、本研究者はすでに進行 NSCLC を持つ人の健康ニーズとして実証した症状クラスターの累積的負担に焦点化し、その関係性に肯定的 Synergy (相乗) 効果を狙うアプローチで有効性を高める「累積負担リダクションライフサポートプログラム」を洗練し、系統的に信頼性高く、本研究課題の介入フェーズまでを推進しケア実用化に備えることが、増加する進行 NSCLC 患者のライフ充実に不可欠と考える。

2. 研究の目的

(1) 本研究の目的は、昨年までの成果: 症状クラスター累積負担による日常生活の支障、QOL への影響の実証を踏まえ、標準的治療を受ける進行 NSCLC 患者の症状クラスター累積負担モデルを洗練する。次に、進行 NSCLC を持つ人の症状マネジメントを中心にした症状クラスター累積負担リダクションに基づく教育プログラムを考案し、自らの経験を知恵とし育むケアからなり、ライフ (生・生活) の質低下を招きやすい患者集団の識別後に有効性を高く期待できる「症状クラスター累積負担リダクションライフサポートプログラム」を開発する。さらに、H28・29 年度に渡り適用する無作為化コントロール試験 (Randomized Control Trial: 以下、RCT) によってプログラム評価までを目指す。

① 【第 1 段階 (H26 年度)】平成 25 年度成果を進行 NSCLC 患者の累積負担モデルとして、洗練し、QOL へ正に相乗する症状クラスター累積負担リダクションモデルを開発する。

② 【第 2 段階 (平成 27 年度)】

2 (Fatigue/anorexia, Pain) 症状クラスター

一に焦点化した国内外文献・臨床の情報収集に基づく課題を踏まえ、「症状クラスター累積負担リダクション」を目指す教育的ライフサポートプログラム（素案）を考案する。

③【第3段階（平成28年度前半）】症状クラスター関係を絶つことに自ら取り組み、人生（ライフ）の充実を目指す教育的「“症状に負けない（仮称）”ライフサポートプログラム」適用のシエマ開発と実用性試験（N=15 予定）を行う。

④【第4段階（平成28年度後半から29年度）】RCT本研究によるプログラム適用評価（2群各55名予定）

3. 研究の方法

(1)【第1段階（H26年度）】標準的治療を受ける進行NSCLCを持つ（ステージⅢB、またはⅣ）で20～80歳までの成人を対象（N=30）予定に症状評価表、QOL 質問紙を用いたデータを収集し、これまでの成果に組み入れ（N=130 予定）累積負担モデルを共分散構造分析により探索的に修正・洗練し、構造方程式モデリングを用いてQOLへ正に相乗する構造方程式を検討し、その適合度を検討することによって、症状クラスター累積負担リダクションモデルを開発する。

(2)【第2段階（平成27年度）】

第一段階の結果に基づき、症状クラスター内 Key 症状: Fatigue（だるさ・つかれ）と Pain（痛み）に焦点化した文献収集に基づく「症状クラスター累積負担リダクション」を目指す教育的「“症状負担に負けない（仮称）”ライフサポートプログラム（素案）」を考案する。文献収集方法（例：Fatigue/anorexia クラスターと Pain クラスター）は、(a) 症状クラスターに包含される Key 症状；だるさ・疲れ、痛み AND (b) 「介入（Intervention）」AND (c) 肺がん患者を演算式として文献を網羅的に検索し、批判的に吟味し、リスト化して、リサーチパネルメンバーによるエビデンス確認の上、看護主導の「“症状負担に負けない（仮称）”ライフサポートプログラム」素案を作成する。

(3)【第3段階（平成28年度前半）】予備研究を行い図3の検討をし、RCT シエマ開発する。

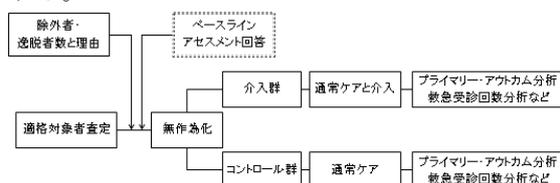


図3 RCT シエマ

(4)【第4段階（平成28年度後半から29年度）】研究デザイン：Randomized Controlled Trial。対象者の選定：研究分担者の2施設分担体制として対象数確保。データ収集と分析は、対象：原発性肺がんの診断で病名告知を受け、初回治療を開始した2週目以降の進

行 NSCLC を持つ（StageⅢB or Ⅳ、再発）20歳以上の成人15人に予備研究を行う。<H29年度>サンプルサイズ：110人[各群55人]とし、類似先行RCT研究¹⁾のEffect size 0.50（中等度）、先行研究成果²⁾脱落率10.4%で算出した。MD アンダーソン症状評価表+進行NSCLC 症状モジュール（計22項目）、EORTC QLQ-C30, LC13（計43項目）を一式手交配布し、郵送返信を受ける。ランダム化は置換ブロック法にて2群（介入群とコントロール群）に割り付け予定。

4. 研究成果

(1) H26年度の研究目的である先行研究成果を踏まえ、進行期の非小細胞肺がん（Non-Small Cell Lung Cancer：以下、NSCLC）を持つ人の症状クラスター経験に基づくモデルを累積負担モデルとして洗練し、症状クラスター累積負担リダクションモデルを開発するについて、研究協力の得られた2施設（うち1施設先行、1施設後行）で、適格条件の対象者のエントリーとデータ収集を進めた。前年度までの研究成果と本年度の動向に基づき、まず1施設（合計対象者数N=50 予定）で、計12名のデータを得て、結果、症状クラスター累積負担モデルについては、対象者計N=112としてSPSS20.0, AMOS20.0を使用し、洗練のため吟味を行った。合計研究協力者112名（男性59.8%）は、平均年齢（SD）63.4（11.2）、診断を受けてから平均（SD）376.9（526.7）日であった。現在の治療内容は、第一次治療者が55.5%で、PS1.0（mean）と、より早期の段階の研究参加者が増え、さらに機能的状態が良好に保たれ、概ね昨年度までの集団とほぼ類似したメンバーシップであった。症状の深刻さ平均点（SD）は、上位5項目でだるさ疲れ3.2（2.8）、眠気2.8（2.6）、食欲不振2.5（2.8）、不安2.4（2.8）口の渇き2.3（2.7）と続き、昨年度に比し症状経験に変化があった。また、各症状の存在率（%）にもわずかな動向の変化があった。H28年度までに、以上のスコアに基づき、前年度成果に基づく累積負担モデルの洗練を合計対象者数126名（男性60.3%）は、平均年齢63.4（SD=11.06）によって進めた。

(2) H27年度の研究目的は、累積負担モデルに含まれる、症状クラスター内 Key 症状に焦点化した文献検討を進め、症状クラスター累積負担リダクションを目的とした看護介入計画案（素案）を作成することである。結果、累積負担モデルの洗練により、Fatigue: Anorexia クラスター、Pain クラスターの2つに焦点化した累積負担モデルに基づき、これらの2症状クラスターに包含される症状に焦点化した予備的文献レビューを進めた。肺がん患者を対象とする先行の介入研究は極めて数が限られた、肺がん患者を含むがん患者を対象とする介入研究にレビューの対象を広げ実施した。「Pain」に対して、Cognitive-Behavioral therapy (CBT)/Coping

Skills Training (CST)、Mediation Interventionを含むPsycho educational Intervention(PEI)は、効果が期待できるエビデンス(Effect size 0.3-0.5)⁶⁻⁸⁾があり、Feasibility studyにおいて実用可能性が示され、Pilot RCTへと進んでいた。これらの肺がん患者を含むがん患者を対象とする介入研究(肺がん患者組み入れ数は、全体サンプルのうちN=8(全体サンプルの3.3%)~117(同36%)と肺がん患者組み入れ割合は平均18.1%に限られていた。とりわけ、2つの症状クラスターに焦点化し、複数の症状を同時に評価しながら介入の効果を評価した研究は見当たらなかった。したがって、進行非小細胞肺がん患者を含む進行肺がん患者への看護師主導Cognitive Behavioral Intervention(以下、CBI)の効果は示唆されているが、標準治療を受ける進行NSCLC患者の看護師主導CBIが症状の深刻さを減じる効果があるかどうかについては明らかにされてきていない。以上を踏まえ、累積負担リダクション看護介入計画案(素案)を作成した。(3)平成28年度の本研究目的は、昨年度までのレビュー結果とリサーチパネルメンバーと検討を踏まえ、【第3段階(平成28年度前半)】予備研究を行い図3の検討をし、RCTシナリオ開発する当初の予定の前段階として、CBIによる看護介入研究は全て欧米で実施されており、日本人の進行NSCLC患者においてはその負担の程度が明らかではないため、第3段階として、症状クラスターリダクション看護介入計画-Feasibility test(実用性試験)を立案し、今日の日本の臨床状況を組み入れて、臨床試験へ進めることとした。

結果、パネルメンバーによる今日の臨床における患者のPrevalenceを踏まえ、Fatigue/anorexiaクラスター、Painクラスターに焦点化することが妥当であり、優先することにより変わりはなく、Pain症状クラスターなど2つのクラスターに焦点化した進行期の非小細胞肺がん患者(Non-Small Cell Lung Cancer:以下、NSCLC)への症状クラスターリダクションライフサポートプログラム-Feasibility study(実用性試験)を下図4のプロトコルで考案した。

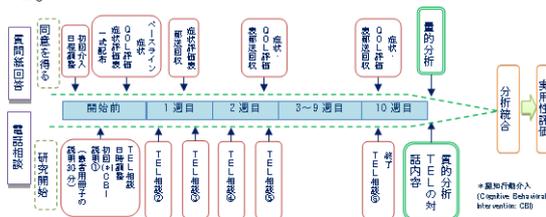


図4 実用性試験プロトコル概要
また、旭川医科大学の倫理審査委員会における承認を経て、UMIN登録(UMIN ID 000026996)までの時間を相当に必要とした。これらから、平成29年度における本研究への課題は、進行期NSCLC患者を対象とする看護師主導の臨床試験として、日本の臨床にお

ける実用性評価を実施することであり、介入を効果的に進める様々なコンテンツの整備など準備を進めた。

(4)平成29年度の目的は、進行非小細胞肺がん患者(Non-Small Cell Lung Cancer: NSCLC)を持つ人の累積負担モデルに基づき考案したFatigue/anorexiaクラスターとPainクラスターに焦点化した「進行非小細胞肺がん患者への症状クラスターリダクションライフサポートプログラム評価(実用性試験)」を実施し評価することである。

研究デザインは、一群比較前後試験。首都圏と関東以北の大学病院、総合病院における呼吸器内科(呼吸器センター)で通院治療を受ける進行非小細胞肺がん(Stage IIIBまたはIV、再発)患者15人予定とし、リクルートを行った。適格条件:1)主治医により紹介され、認知に障害がない患者。2)紙面と口頭で十分な説明を受けた後、患者本人の自由意思による文書に同意署名した患者。3)ベースライン時の症状評価において、Fatigue/anorexiaクラスター(食欲不振、眠気、だるさ・疲れ、味覚の変化、口渇)とPainクラスター(痛み、不安、悲しみ)の症状のうち、いずれかを1以上と評価した患者。除外条件:紹介時または研究参加時点において、耐え難い身体的・精神的苦痛がある患者などとした。介入:同意後ベースラインデータ収集後、30分の教育的冊子によるレクチュア後、提案方策を患者が選択し実施すること2Wとし、最終10Wまでの間に電話相談を5回で構成した。実用性評価は、脱落率:研究同意後の参加者数のうち、10Wの研究参加期間に離脱、追跡不能となった参加者の割合などとした。結果、先行する1施設で参加者7名の参加と介入が進行中である。実用性の評価を進めているが、脱落率は0%であり、2施設目は倫理審査の承認を得て、実施体制を構築中である(H30.3.31現在)。以上より、当該年度末までには、研究実施中の限界があるが、これまでの脱落率から本プログラムの実用性は概ね良好と考える。しかし、評価を継続していくことが課題とし残った。したがって、基盤研究(B)26293459の計画各段階の進捗は概ね順調に進んだが、本研究臨床パネルメンバーの検討から、第3段階に進行非小細胞肺がん患者への症状クラスターリダクションライフサポートプログラム評価(実用性試験)を実施し評価することを新たに組み入れたことによって、【第4段階(平成28年度後半から29年度)】の期間は、各実施分担施設への調整と倫理審査委員会への対応へ時間を要し、実用性試験実施中のため、研究プロセスを継続した。

<引用文献>

1) Temel J *et al*, Early Palliative Care for Patients with Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer, *N Engl J Med*, 2010;363:733-42.

- 2) Tamami Hamada、Hiroko Komatsu、Margaret Quinn Rosenzweig、Naohiko Chohnabayashi、Naoki Nishimura、Satoshi Oizumi, et al, Impact of symptom clusters on quality of life outcomes in patients from Japan with advanced nonsmall cell lung cancers. *Asia Pac J Oncol Nurs*, 2016;3:370-81.
- 3) Kurz M, et al. Symptom clusters among cancer patients and effects of an educational symptom control intervention, *Cancer Ther*, 2007;5:105-12.
- 4) Miaskowski C, et al. Subgroups of patients with cancer with different symptom experiences and quality of life outcomes: A cluster analysis. *Oncol Nurs Forum*, 2006;33:, E79-89.
- 5) Dodd M et al. Occurrence of symptom clusters, *J Natl Cancer Inst Monogr*, 2004;32:76-78.
- 6) Kwekkeboom K et al. Feasibility of patient-controlled cognitive behavioral intervention for pain, fatigue and sleep disturbance in cancer, *Oncol Nurs Forum*, 2010;37:E151-59.
- 7) Breitbart W. et al. Meaning centered group psychotherapy for patients with advanced cancer: a pilot randomized trial. *Psycho Oncol*, 2010;19:21-8.
- 8) Bakitas M. et al. Effects of a palliative care intervention on clinical outcome in patients with advanced cancer: The project ENABLE II randomized clinical trial, *J American Med Assoc*, 2009;302:741-9.

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1件)

- ① Tamami Hamada、Hiroko Komatsu、Margaret Quinn Rosenzweig、Naohiko Chohnabayashi、Naoki Nishimura、Satoshi Oizumi, et al, Impact of symptom clusters on quality of life outcomes in patients from Japan with advanced nonsmall cell lung cancers. *Asia Pac J Oncol Nurs*、査読有、2016;3:370-81.
DOI: 10.4103/2347-5625.196489

[学会発表] (計4件)

- ① 濱田 珠美、石川 洋子、標準的治療を受けている進行非小細胞肺癌患者の症状クラスターとQOLへの影響、第55回日

本肺癌学会学術集会、2014年11月14日～2014年11月16日、京都(日本)

- ② 濱田 珠美、がん化学療法を受ける進行非小細胞肺癌患者の症状クラスターの探求とケア開発への挑戦、第13回日本臨床腫瘍学会学術集会(招待講演)、2015年07月16日～18日、ロイトン札幌(日本)
- ③ Tamami Hamada、Identifying Symptoms Experienced by Patients with Advanced Non-Small Cell Lung Cancers Receiving Standard Therapies - A report from Japan, 6th International Conference on Clinical and Medical Case Reports (招待講演)(国際学会)、2017年, San Francisco(USA)
- ④ 濱田 珠美、石川 洋子、標準的治療を受ける進行非小細胞肺癌患者の症状経験-prevalenceとseverity、第32回日本がん看護学会学術集会、2018年、千葉(日本)

[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：特許
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：
出願年月日：
取得年月日：
国内外の別：

[その他]

ホームページ等
<http://>

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・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・特任准教授
研究者番号：30550660

大泉 聡史 (OIZUMI, Satoshi)
北海道大学・医学(系)研究科・准教授
研究者番号：10421968 (平成 26 年度～平成 27 年度)

榊原 (小西) 純 (SAKAKIBARA, Jun)
北海道大学・大学病院・講師
研究者番号：56374278 (平成 28 年度～平成 29 年度)

西村 直樹 (NISHIMURA, Naoki)
聖路加国大大学・その他部局等・内科副医
長
研究者番号：60572203 (平成 27 年度～平成 29 年度)