

令和 4 年 5 月 19 日現在

機関番号：15401

研究種目：基盤研究(B)（一般）

研究期間：2017～2020

課題番号：17H04440

研究課題名（和文）乳がん治療に関連した認知機能障害に対する運動療法の効果：混合研究法による日米比較

研究課題名（英文）Effects of the speed-feedback therapy on cancer therapy-related cognitive impairment in patients with breast cancer: Mixed-methods study in the United States and Japan

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） 10,900,000円

研究成果の概要（和文）：本研究は、日本と米国において乳がんに対する化学療法を受けた女性に対し認知トレーニングを実施し、認知機能とQOLに対する効果を検証することを目的とした。研究デザインは混合研究法を用いた無作為化比較試験とし、介入群は自宅にて4週間認知トレーニングを行った。持ち運びが可能であり、軽度の認知機能障害を有するがん患者に適した認知トレーニング装置を開発し、介入に用いた。結果、解析対象者は日本では41人、米国では30人であり、認知機能、認知機能障害、心理面の生活の質に対する介入の有効性が示唆された。認知機能に影響する多様な背景因子を踏まえ認知機能障害を評価し、改善に向けた支援を提供することが必要である。

研究成果の学術的意義や社会的意義

がん治療に関連した認知機能障害を改善するための認知トレーニングを開発し、実施により有効性が示唆されたことは、学術的、社会的意義として評価に値する。特に本トレーニングは自宅で実施することができるため、臨床的意義が大きい。また、本研究は、日本と米国において認知トレーニングの効果検証を行った国際共同研究であり、量的データと質的データを用い効果の全貌を捉える試みにより複雑な現象を解明するための研究手法を提案した点において、学術的意義を有する。さらに、国際的な研究ネットワークの構築により世界レベルの研究を推進することへ寄与したことは、日本の看護界の国際的な発展に対する貢献度が高い。

研究成果の概要（英文）：The purpose of this study was to evaluate the effects of cognitive training on cognitive function and quality of life in women who had received chemotherapy for breast cancer in Japan and the United States. The study design was a randomized controlled trial using a mixed methods design. The intervention group received cognitive training at home for 4 weeks. A portable cognitive training device suitable for cancer patients with mild cognitive impairment was developed and used for the intervention. In the results, 41 patients in Japan and 30 patients in the U.S. were included in the analysis, suggesting the effectiveness of the intervention on cognitive function, cognitive impairment, and psychological quality of life. It is necessary to assess cognitive impairment in considering with various background factors affecting cognitive function and to provide support for improvement.

研究分野：がん看護学

キーワード：がん治療 認知機能障害 運動療法 国際共同研究 混合研究法

1. 研究開始当初の背景

がんとう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、生活の質(Quality of Life: QOL)へ悪影響を及ぼす¹⁾ため、取り組むべき重要な課題である。乳がんは日本と米国において女性のがん罹患数の第一位であり、認知機能に影響を及ぼす化学療法やホルモン療法が標準治療として行われる。認知機能障害の発症頻度は研究により数値が異なるが、化学療法を受けた乳がん患者においては17%-75%であることが示されている²⁾。化学療法に関連した認知機能障害の原因やメカニズムは解明されていないが、認知機能への影響因子として白質脳症、神経や脳構造への直接障害、DNAの障害、酸化ストレス、サイトカインによる炎症反応、貧血や血液凝固障害、ホルモンの変化や抑制が考えられている³⁾。特にエストロゲンは、記憶に重要なアセチルコリンを産生し、記憶を司る脳領域のシナプスの発達を促進することに加え、神経細胞の成長や維持にも重要な役割を果たすため、認知機能に影響を及ぼす。

1990年代よりがん治療に関連した認知機能障害の研究が行われているが、予防法や治療法は確立されていない。効果が示唆される介入として運動が挙げられる。日本において、高齢の乳がん患者/前立腺がん患者に対し運動療法を実施した結果、前頭葉機能の改善効果が示された⁴⁾。しかし、この研究で行われた運動療法は、認知症高齢者用に開発されたソフトウェアを用いており、軽微な認知機能障害を有する比較的若いがん患者には簡単すぎる可能性がある。さらに、用いる装置が大きいため、自宅で実施することは不可能である。また、認知機能は多面的構造を有する概念であり、認知機能障害は年齢や教育年数、心身の健康状態、社会文化的な背景の影響を受けることから、これらの因子を考慮する必要がある。

以上のことから、日常において実施可能性が高く、がん治療に関連した認知機能障害に対する妥当な運動療法を開発し、複雑な現象を解明することを可能にする混合研究法を用いた国際共同研究を行い、社会文化的な背景の違いも踏まえ効果の全体像を多面的に捉えることが必要である。

2. 研究の目的

本研究は、日本と米国において乳がんに対する化学療法を受けた女性に対し認知トレーニングを実施し、認知機能とQOLに対する効果を検証することが目的である。具体的には以下のとおりである。

- 1) 量的研究により各国における認知機能の改善効果を検証する。
- 2) 質的研究により量的研究の結果を説明、補完し、効果の全体像を描出する。
- 3) 量的研究で示された認知機能の改善効果を日米間で比較する。
- 4) 両国間の効果の差を質的データ分析結果により補足的に説明し、質的研究により補完された効果と統合し、相違と類似の全体像を描出する。

3. 研究の方法

1) 研究デザイン

混合研究法を用いた無作為化比較試験

2) 研究対象者

年齢が20歳以上、75歳以下、Stage I-IIIの乳がんと診断され、化学療法を6か月から5年以内に終えた女性であり、認知機能の変化の自覚を有し、MMSE (Mini-Mental State Examination) で24点以上の者を対象とした。なお、がんの転移・再発が認められる者、認知トレーニングを行うことが難しい心身の状況がある場合は除外した。目標症例数は、日本と米国において、それぞれ介入群30人、対照群30人とした。

3) 介入の方法

介入群の研究参加者は、自宅にて4週間認知トレーニングを行った。認知トレーニングの頻度は1週間に最低3回としたが、研究参加者自身が調整した。1回の認知トレーニングにつき、2つのゲーム両方を行うこととした。なお、実施に際し、血圧、心拍数を測定し、トレーニング中も心拍数を計測し、一定数以上になった場合には、ゲームが中断するよう設定した。また、終了時にも血圧を測定し、安全に認知トレーニングを実施した。

4) 調査内容

<量的データ>

(1) 評価項目

認知機能の評価するFunctional Assessment of Cancer Therapy-Cognitive Function Version 3 (以下、FACT-Cog)、The Trail Making Test (TMT) Parts A and Bを主要な評価項目とした。また、QOLを評価するFunctional Assessment of Cancer Therapy-General version 4日本語版 (以下、FACT-G) を副次的な評価項目とした。FACT-Cog、FACT-Gは得点が高いほど認知機能/QOLが良好と評価する。TMT Parts A and Bは各テストの所要時間を秒数で示すため、数字が小さいほど認知機能が良好であることを意味する。

(2) 認知機能、QOLに影響する変数

心理的狀態を測定するために POMS2®日本語版 成人用 短縮版を用い、運動を評価するために国際標準化身体活動質問票を用いた。

(3) 医学的変数、人口統計学的変数

<質的データ>

認知機能障害、認知能力、認知機能障害への対処、ソーシャル・サポートについて、半構造化面接により尋ねた。

5) 調査時点

量的データは、介入前のベースライン（時点 1）、介入直後であるベースラインから 4 週間後（時点 2）、ベースラインから 16 週間後（時点 3）の 3 時点で収集し、質的データについては、時点 1、時点 2 に収集した。

4. 研究成果

<がん患者用の認知トレーニング装置の開発>

介入に先立ち、認知トレーニングに用いる装置を開発した。本装置は、先行研究⁴⁾で実施された速度フィードバック療法を基に、がん患者用に開発された。速度フィードバック療法は、パソコンのディスプレイや TV 画面等に映し出されるゲームを行う運動療法であり、患者が自転車ペダルを手や足で回転させ、速さを調節しながら画面に映し出される課題をこなすゲームである。本研究では、研究参加者が乳がん経験者であったため、足で回転させる自転車ペダルを使用し、自宅での実施が可能となるようシンプル且つ軽量の装置となるようパソコンではなくタブレットを用いた。認知機能の低下が軽微であるがん患者に適した難易度のソフトウェアを開発し、タブレットに搭載した。一般に、がん治療に関連した認知機能障害では、学習、記憶、情報処理、実行機能が障害されることから、本研究ではこれらの機能を高める課題（ゲーム）を 2 つ作成した（数字を記憶して正しい数字を選ぶゲーム、ある数字に一定の数字を加算した答えを選ぶゲーム）。本研究は日本と米国で実施するため、英語版も作成し、米国の研究者へ提供した。

<認知トレーニングの効果検証>

日本では 2 施設で研究参加者をリクルートし、研究参加者 42 人を得た。介入群の 1 人が他の疾患の治療のため脱落し、介入群 20 人、対照群 21 人を分析対象とした。なお、新型コロナウイルス感染症の影響により、介入群の 1 人については、3 時点目に対面での調査を実施することができなかったため、TMT Parts A and B のデータを欠損値として取り扱った。介入群、対照群の平均年齢は 54.1 ± 1.3 歳、51.6 歳 ± 9.6 歳であり、教育を受けた年数の平均は 15.2 年 ± 2.8 年、13.7 ± 3.9 年であった。全員、タキサン系抗がん薬の治療を受けており、化学療法終了後の平均期間は介入群 23.1 か月、対照群 28.3 か月であった。介入群 14 人、対照群 17 人がホルモン療法を受けていた。評価項目である FACT-Cog 下位尺度、TMT Parts A and B、FACT-G 下位尺度・尺度全体の時点 1 の平均値に介入群、対照群間で有意な差はなかった。時点 1 から時点 2 の各群における変化量の平均値に差があるか t 検定により確認した。結果、FACT-Cog の下位尺度である「自覚された認知能力」において、介入群および対照群の変化量の平均値はそれぞれ 1.25、-1.10 であり群間で有意な差が見出された（ $p=0.033$ ）。また、FACT-G の下位尺度である「心理面」において、介入群および対照群の変化量の平均値はそれぞれ 1.15、-0.52 であり群間で有意な差が見出された（ $p=0.033$ ）。これらの結果は、介入に効果があったことを意味する。さらに、3 時点の変化に群間で差があるか反復測定分散分析により確認したが、有意な差はみられなかった。

米国では 1 施設での介入および調査が完了し、研究参加者 30 人を得た。なお、対照群の 1 人の 2 時点目、3 時点目の質問紙データを得ることができなかった。対照群の研究参加者は介入を受けていないことから、時点 1 のデータで補完することとし、介入群 15 人、対照群 15 人を分析対象とした。介入群、対照群の平均年齢は 54.7 ± 6.3 歳、55.3 歳 ± 9.2 歳であり、21 人が大学を卒業していた。全員、タキサン系抗がん薬の治療を受けており、化学療法終了後の平均期間は介入群 27.6 か月、対照群 27.0 か月であった。介入群 11 人、対照群 10 人がホルモン療法を受けていた。評価項目である FACT-Cog 下位尺度、TMT Parts A and B、FACT-G 下位尺度・尺度全体の時点 1 から時点 2 の変化量の平均値に群間で差があるか確認したところ、FACT-Cog 下位尺度である「自覚された認知障害」の介入群、対照群の変化量の平均値はそれぞれ 9.93、0.00 であり有意な差が見出された（ $p=0.015$ ）。しかし、時点 1 の平均値に有意な差があったため（ $p=0.038$ ）、変化量を従属変数とし「自覚された認知障害」の時点 1 の値を共変量とした共分散分析を行った。結果、群に関連がある傾向が示された（ $p=0.082$ ）。TMT Parts A and B の変化量については、群間で有意な差はみられなかった。FACT-G の下位尺度である身体面および合計の時点 1 の平均値に群間で有意な差があった（それぞれ $p=0.025$ 、 $p=0.044$ ）ため、ベースラインの値を共変量とし、変化量を従属変数とした共分散分析を行ったが、有意な関連は示されなかった。3 時点の変化に群間で差があるか反復測定分散分析により確認した結果、FACT-Cog の下位尺度である「自覚された認知障害」の変化に群間で有意な差がみられ（ $p=0.022$ ）、TMT Parts B の変化に群間で差がある傾向が示された（ $p=0.051$ ）。ベースラインにおける認知機能障害に群間で差があったが、介入の認知機能障害および認知機能に対する効果が示唆された。

介入の効果を日米間で比較するため、介入群の時点 1 における各評価項目の平均値に差があるか確認したところ、FACT-Cog の 3 つの下位尺度、TMT Parts A、QOL の身体面に有意な差がみ

られた。いずれも、TMT Parts Aは米国の方が良好であり、その他の評価項目は日本の方が米国より良好であるという結果であった。そこで、各評価項目の変化量を従属変数とし、時点1の各評価項目の値を共変数とした共分散分析を行った。結果、FACT-Cogの「自覚された認知障害」「生活の質への影響」、TMT Parts Aに国に有意な関連が示された（それぞれ $p=0.014$, $p=0.001$, $p=0.026$ ）。すなわち、これらの評価項目の変化量が国によって異なるということであり、いずれも米国の改善効果が大きかった。

質的データについては、介入群の中には認知機能の改善を自覚していない者もみられたが、殆どの研究参加者は認知機能の改善を述べた。介入である認知トレーニングに対する評価は良好であったが、一部の研究参加者より2つゲームのうち1つが単純であり、簡単すぎる、飽きてしまうという評価が述べられた。質的データと量的データの統合として、時点2におけるインタビューデータを用い、日本と米国の介入効果を説明、補足し、比較した。先行研究⁵⁾⁶⁾に基づき、評価項目であるFACT-Cogの「自覚された認知障害」の意味のある変化を7ポイントとした。7ポイント以上の改善が確認された者は日本で20人中6人（30%）、米国で15人中9人（60%）であり、7ポイント以上低下した者は日本で3人（15%）、米国で1人（6.7%）であった。そこで、量的データにより認知機能の低下がみられた者の質的データを確認したところ、日本では認知機能障害の変化については「悪くなったとは思わない」「仕事でできなかったことができるようになった」「よくなった」等、認知機能の改善や効果の自覚が報告された。一方、1人より一つのゲームが単純であり簡単であると指摘があった。米国の研究参加者は複数の事柄をこなすことができるようになり、効果があったと述べた。しかし、ボランティア活動を増やしたことによる疲労感が述べられた。また、認知トレーニングに対し、面白く、頭の活性化につながり、他の人も行ってみたいべきであると評価した。

<考察および今後の課題>

乳がんに対する化学療法を受けた経験があり、認知機能障害を自覚している女性に対し、日本と米国において認知機能の改善を目指した介入を開発、実施し、効果を検証した。結果、日本では認知機能およびQOLの心理面に対する改善効果が確認され、米国では認知機能障害の改善傾向が示された。介入が認知機能や認知機能障害に有効であり、その効果を研究参加者が実感することにより精神的な安寧が得られたと考えられる。日本と米国で結果が異なっていたが、これには米国の対象者数が少ないことが影響していると推察される。今後、両国において目標症例数に到達するまで介入、調査を実施し、最終的な結果を得て日米比較を行うことが必要である。

介入群の研究参加者より認知機能や認知機能障害に対する肯定的な変化が報告されたが、認知機能の評価項目では改善が確認されない研究参加者もみられた。インタビューにおいて、日常生活におけるストレスなどの評価項目に関連する事柄が述べられていることから、様々な要因が認知機能に影響したことが推察される。研究参加者の中に、認知トレーニングにより睡眠障害が改善したことによる認知機能の著しい改善を述べた者もいたことから、認知機能に影響する多様な背景因子を把握し、認知機能障害を評価、改善へのアプローチを行うことが重要である。

本研究において開発した認知トレーニングは日常生活において実施可能であり、研究参加者より肯定的な評価を得た。ゲーム感覚で行うことのできるトレーニングであるため、多くの研究参加者が楽しく取り組むことができたと考えられる。しかし、2つのゲームのうち1つが単調であり、簡単すぎたことから、難度を上げたゲーム（例えば、加算する数字が変化する、引き算を入れるなど）を開発することが必要である。さらに、装置のトラブルとして、トレーニング中にタブレットが固まる、本体とタブレットのBluetooth接続がうまくいかない、ゲームの動きが鈍くなる、ペダルの軸が熱くなる等が生じた。ソフトウェアの安定化とペダルの改善、定期的なメンテナンスの実施が必要である。将来的に本研究で開発した装置を商品化し、広く社会に普及させることを通じ、がん治療に関連した認知機能障害を有する人の症状改善と生活の質向上へ寄与することが求められる。

【文献】

- 1) Von Ah D, Russell KM, Storniolo AM, & Carpenter JS. (2009). Cognitive Dysfunction and Its Relationship to Quality of Life in Breast Cancer Survivors. *Oncol Nurs Forum*, 1;36(3):326-336.
- 2) Wefel JS, Schagen SB. (2012). Chemotherapy-related cognitive dysfunction. *Curr Neurol Neurosci Rep*, 12(3):267-75. doi: 10.1007/s11910-012-0264-9
- 3) Jansen C, Miaskowski C, Dodd M, Dowling G, Kramer J. (2005). Potential mechanisms for chemotherapy-induced impairments in cognitive function. *Oncol Nurs Forum*, 3;32(6):1151-63.
- 4) Miki E, Kataoka T, & Okamura H. (2014). Feasibility and efficacy of speed-feedback therapy with a bicycle ergometer on cognitive function in elderly cancer patients in Japan. *Psycho-Oncology*, 23:906-913. doi: 10.1002/pon.3501
- 5) Cheung YT, Foo YL, Shwe M, et al. (2014). Minimal clinically important difference (MCID) for the functional assessment of cancer therapy: cognitive function (FACT-

Cog) in breast cancer patients. J Clin Epidemiol. 67:811-820.
doi:10.1016/j.jclinepi.2013.12.011

- 6) Bell ML, Dhillon HM, Bray VJ, Vardy JL. Important differences and meaningful changes for the Functional Assessment of Cancer Therapy - Cognitive Function (FACT - Cog). (2018). J Patient Rep Outcomes. 2. doi:10.1186/s41687-018-0071-4

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件/うち国際共著 1件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Myers JS, Von Ah D, He J, Kim J, Miyashita M, Asakura Y, Williams K.	4. 巻 -
2. 論文標題 Psycholinguistic Assessment of Cognitive Function in Breast Cancer Survivors: A Secondary Analysis	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Oncology Nursing Forum	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

〔学会発表〕 計1件（うち招待講演 0件/うち国際学会 1件）

1. 発表者名 Myers JS, Pathak H, He J, Ghosh A, Asakura Y, Miyashita M.
2. 発表標題 Combined Exercise and Game-based Cognitive Training Intervention: Correlative Study of Neurotrophic and Inflammatory Biomarkers for Women with Breast Cancer
3. 学会等名 Oncology Nursing Society 47th Annual Congress（国際学会）
4. 発表年 2022年

〔図書〕 計0件

〔出願〕 計0件

〔取得〕 計1件

産業財産権の名称 認知機能維持向上システム	発明者 岡村仁、宮下美香、 山崎勇、甲斐健、高 野智幸、大谷道明	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、特願2018 - 42285	取得年 2021年	国内・外国の別 国内

〔その他〕

6. 研究組織

	氏名 （ローマ字氏名） （研究者番号）	所属研究機関・部局・職 （機関番号）	備考
研究 分担者	国府 浩子 (KOKUFU HIROKO) (70279355)	熊本大学・大学院生命科学研究部（保）・教授 (17401)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8 . 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------