# 科学研究費補助金研究成果報告書

平成 24 年 6 月 13 日現在

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、 尿中サイカインを測定できた対象者の割合は、interleukin (IL)-1β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 $TNF-\alpha$ 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、倦怠感に関係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 The percentage of subjects whose urinary cytokine levels were measurable was 40% for interleukin (IL)-1beta, 40% for IL-8, and 60% for tumor necrosis factor (TNF)-alpha. Comparison of cytokine levels before treatment and seven to ten days after the initiation of treatment revealed a significant difference in TNF-alpha levels before to after administration of EC. Other chemotherapy treatments yielded no statistically significant differences in cytokine levels before to after treatment. 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:かん看護学

#### 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(厚生労働省がん続計白書.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と予測されている。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していかなければならない課題を伴う。

倦怠感は、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、充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。

### 3. 研究の方法

本研究の対象者は、epirubicin / cyclophosphamide (EC), chemotherapy. 5-fluorouracil epirubicin cvclophosphamide (FEC) または taxotere / cyclophosphamide (TC) 療法を受けている 乳癌患者 45 名であった。各治療は3週間を 1クールとした治療が合計4クール行われ た。すべての対象者は、治療の1クール目に 研究へ参加した。なお、対象者は初発の乳が んを診断された術後の患者であり、自己免疫 性疾患等を含むその他の疾患はなかった。対 象者の平均年齢は 49.82 歳(31 - 71 歳)であ り、全被験者のうち 31 名が HER2 陽性で、27 名がリンパ節転移を認めた。化学療法の違い による対象者の婚姻状況、年齢、子供の数に ついては統計的な有意差を認めなかった。以 下に対象者の属性を示す。

Table.	Clinical Info	ئەدە	on and	Dem	graphi	cs of t	he Par	licipen	ris
		EC An = 7		AB		TC h-		Tube de = 4	
4	·		25		SIB.		<b>4</b> 0		8113
			10.25		10.15		TLÆ		10.61
	Pro Paul	7	(68) (68)		(FJ)	4 2	(BA)	25 25	(44)
Terror do	· <u>•</u> 25	11	-			2	pag.	14	æŋ
	2150 251	7	(19) (19)	1	(74) (74)	4	(FA)	26 E	(III)
بالمسيعة	uph understaten Hagadire	15	(FB)	•		•	(84)	20	(44)
T			(ZE)	•	(100)	•	(FF)	-	
	61		(14) (29)	1 3 14	(9)		<u> </u>	2 2 21	(11)
Sample of the	Valence	ï	6	7	(74) (14)	3	7	7	Ø
	Commenter	7 15		2 17	(1) (2)	•	(C))	14 81	(21) (86)
دة اططا	te Te		(9)	-	(8)		(17)	2	(4)
Cililian	No	29	(Legg)	-	ė		(ani	43	riori,
	¥m. No	2	(180) (c)	i	(A)	į	(17) (17)	43	<b>(4)</b>

FEC =firmund, qirkkin, ad qalqinqinakin EC = qirkkin ad qalqinqinakin EC = dasimal ad qalqinqinakin Vilmo os prostotos s ad (K), wisa qilmin bilatet.

対象者は研究者より研究手続き、目的プロトコール等に関するインフォームドコンセントをうけて研究に協力した。本研究は大分県立看護科学大学の研究倫理安全委員会の承認を得て実施された。

対象者の採尿は、起床時の早朝とされ、治療前に1回と治療開始後7から10日目のいずれかに1回の合計2回実施された。採尿は1回に14m1が採取された後、サイトカイン測定までの間-20 $^{\circ}$  $^{\circ}$ で保存された。サイトカインは interleukin (IL) $^{\circ}$ 1bata、 IL $^{\circ}$ 8、tumor necrosis factor (TNF) $^{\circ}$ 1pha が測定された。なお、対象者の血液学検査は採尿と同日に実施された。

測定が行われた対象者の症状は、疲労、食欲不振、吐き気、痛み、睡眠、不安や浮腫等であった。これらの症状の測定には、有害事象共通用語規準 v3.0 日本語訳 JCOG/JSCO版が用いられ、すべての症状はグレード 0 から 3 に分類された。症状の記録は、治療初日から 8 日間と 14 日目および1クールが終了する 21 日目に患者自身によって行われた。

データ分析は、統計ソフト SPSS for Windows Ver16.0 を用いて行われた。疲労とその他の症状の治療経過に伴う変化はFriedman検定により分析された。治療前後の尿中サイトカインレベルは、ウィルコクソン順位和検定により比較された。

#### 4. 研究成果

EC、FEC または TC 療法を受ける乳癌患者の 倦怠感は、第1クールの期間、大多数におい て、マイルドであり、治療期間の経過に伴い 有意な変化を認める症状は少なかった。治療 別の症状経過を下表に示す。

Table Falgories	Che Sparies Acres Spatial	Hamman These Daily FC	, FEC and TC Champing
	1264657899	110101111	110007000
-	1 : 01		2 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1
خبياسا			
-	1 : 4 : 2 : 4 : 2 : 1 : 2 : 1 : 2 : 2 : 2 : 2 : 2 : 2	; ; ; ; ; ; ; ; ; ; ; ; ; ; ; ; ; ; ;	
	-	-	-
والمتناف سنتمان	1 : 37 : 1 : 1 : 1 : 1 : 4 : 4 : 4 : 4 : 4 : 4	1211111112	
Patr		-	10111111111111111111111111111111111111
Telle	1 : 123 / C 4 / C	2 7 3 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1	-
	1 : 25 : 7 : 2 : 2 : 2 : 2 : 2 : 2 : 2 : 2 : 2	11111111111111111111111111111111111111	-
And Poster	1:#####	-	-
FIRe-Brownell, spiral	خانسارسارش وال		

治療に伴う乳がん患者の尿中サイトカインレベルの変化は、TNFαがEC療法後に有意に減少した。その他のサイトカインについては統計的に有意な変化を認めなかった。下表に尿中サイトカインの測定結果を示す。

Table. Urinry	<u>Carti</u>	reson fie	Pre-Post o	of EC, FEC	C&TCChe	mohea	Py
				Б	C		
		Pi	18	Po	et		
	n	М	SD	М	SD	t	P
IL-Ibata	10	14.95	41.03	1.17	1.24	1.09	0.304
IL-8	4	71. <b>2</b> 5	62.62	34.25	18.88	1.57	0.214
TNF-elpha	14	241	1.39	1.20	1.16	2.22	0.045

		FEC										
		Р	16	P	ost							
	n	М	SD	М	SD	ŧ	P					
IL-1bata	12	11.64	28.57	12.03	35.67	-0.16	0.877					
IL-8	4	<b>295.25</b>	301.88	278.00	336.02	0.11	0.919					
TNF-alpha	10	1.99	1.48	1.37	0.81	1.09	0.303					

		TC									
		Pr	8	P	ost						
	n	М	SD	М	SD	t	P				
IL-Ibata	6	1.78	2.11	4.53	5.57	-1.04	0.345				
IL-8	3	76.67	46.36	347.33	236.24	-1.66	0.239				
TNF-alpha	5	1.08	0.62	1.06	0.53	0.12	0.911				

Pre: before therapy initiation.
Post: days 7-10 after therapy initiation

Post: days 7-10 after therapy initiation. FEC = fluorouracil, epirubicin, and cyclophosphamide

EC = epirubicin and cyclophosphamide

TC = docetaxel and cyclophosphamide

TNF  $\alpha$  は主にマクロファージから産生される。本研究の血液学検査の結果からも、EC 療法開始後に EC 療法を受ける患者のマクロファージは減少しており(次頁に血液学検査結果を示す)、TNF  $\alpha$  の産生に影響したと考えられた。

Jam. Us.	OI IIPHOHOLO	IEC.FEC4TCCI		
_	Pas		Post	
	M	SD		SD .
WBC	5133.1	1981.8	3617.6	1361.9
REC .	436.1	37.8	414.3	22.4
НВ	12.7	1.4	12.1	12
Ht	38.4	1.8	36.6	3.4
Pit	26.5	8.7	18.3	8.1
LY%	25.5	7.4	27.4	17.4
MOS.	4.2	1.1	1.6	1.2
GR3.	603	7.9	61.1	17.9
		FEC		
_	- Den		Done	

	Pre		Post			
	ш	90)	Ш	80		
WBC	213E.D	1617.1	3236.0	1294.3		
RBC	427.5	41.1	414.7	20.5		
HB	12.5	1.3	<b>12.</b> †	1.5		
Ht	27	2.4	36.4	3.5		
Pit	25.5	6.1	16.6	5.D		
LYS	34.3	6.8	39.†	13.9		
MOS	3.8	0.7	1.1	1.4		
ers.	61.9	6.2	<b>69.6</b>	14.6		

		TC					
_	Pres		Post				
_	Y	SD)	N .	<b>5D</b>			
MAC	51 <b>37</b> .5	1278.4	1412.5	661.7			
REC	424.5	26.4	40LT	41.1			
НВ	13.1	0.8	12.2	1.2			
Ht	39.0	22	36.8	3.7			
PR:	24.5	5.6	18.5	4.0			
LYX	21.5	7.7	66.7	7.1			
MO%	3.4	1.0	7.9	10.6			
<u>935</u>	84.9	12	25.4	8.7			

Part: days 7-10 allor thempy latheten. FIST = Successed, agintide, and gelopinoplasside BC = agintide, and cyclophosphosalds

EC 治療を受ける患者の TNF  $\alpha$  と IL-1  $\beta$  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かく、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は、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

	Time	1	2	3	4	5	6	7	8	14	21
Loss of Appetite		0.555*	0.721"	0.798**	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		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	г	-0.222	0.039	-0.002	0.115	0.283	0.285	-0.122	0.155	0.184	0.362
	n	20	20	20	16	15	14	14	12	18	18
Depression and Anxist	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	0.258	0 151	0 416	0 240
	n	20	20	20	20	15	16	16	13	18	1/
Tasta	r	0.538*	0 118	0.414	0.317	0.747**	0.466	0 169	0 071	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	0.150
	n	20	20	20	20	14	14	12	12	18	18
Arm Function	r	0.257	0.28	0.269	0.499*	0 121	0.264	0.317	-0 014	0.311	0 109
	n	20	20	20	20	15	16	16	13	18	17

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。この期間の倦怠感は、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は、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

	lime	- 1	2	3	4	5	6	/	8	14	21
Loss of Appetite	r	0.489*	0.581**	0.518*	0.5/4*	0.351	0.5/8*	0.415	0.649**	0.332	0.462
	п	19	19	18	14	16	16	16	15	16	15
Nausea	r	0.333	0./49**	0.521**	0.636**	0.308	0.358	0./24**	0.491	0.358	0.522
	п	17	19	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 Anxiat	r	0.374	0.547*	0.522*	0.520*	0.169	0.136	0.170	0.389	-0.078	0.210
	п	19	19	19	18	16	16	16	16	17	15
Pain	r	0.351	0.461*	0.657**	0.700**	0.469	0.361	0.362	0.229	0.265	0.489
	п	19	19	18	18	16	16	16	16	17	15
Teste	r	-0.039	-0.148	0.155	-0.191	0.031	0.112	0.252	0.355		0.112
	п	18	18	19	15	16	15	16	16	17	18
Stomatitis	г		-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

#### HEE - Comment Communication, 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)

<u>Hiromi Fukuda</u>, 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, Kore, 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