

## 科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成25年6月20日現在

機関番号：82610

研究種目：挑戦的萌芽

研究期間：2010～2012

課題番号：22659404

研究課題名（和文）乳がん化学療法を受ける患者のバイオマーカーを指標とした運動の効果検証

研究課題名（英文）Investigation of a biomarker index on exercise effects with breast cancer survivors who received chemotherapy

研究代表者

外崎 明子（TONOSAKI AKIKO）

独立行政法人国立国際医療研究センター・成人看護学・教授

研究者番号：20317621

研究成果の概要（和文）：座りがちな生活習慣は肥満やメタボリック・シンドロームの発症リスクの上昇と関連し、座ったままで過ごす時間がインスリン抵抗性を高めるためであると推測されている。乳がん化学療法を受ける患者では座りがちな生活スタイルとなる傾向にある。本研究はパイロットスタディとして、乳がん化学療法中の患者を対象に活動強度別活動時間とインスリン抵抗性、体重増加率、身体組成の変化との関連性を検証する。インスリン抵抗性はHOMA-R（Homeostasis Model Assessment Score）で評価する。データ収集中の現時点で、体重増加率は3.0METs（metabolic equivalent）以上の活動時間数と強い負の相関関係にあり、化学療法中の体重増加抑制には中等度以上の身体活動量が影響する傾向が認められた。

研究成果の概要（英文）：Sedentary behavior is positively associated with an increased risk of obesity and metabolic syndrome. It is suggested that sedentary time has an association with insulin resistance. The breast cancer survivors who received chemotherapy had a tendency towards a sedentary life-style. The purpose of this pilot study was to assess the effect of the amount of time of physical activity intensity levels on insulin resistance, weight gain and body composition among breast cancer survivors who received chemotherapy. Insulin resistance was measured through the Homeostasis Model Assessment score (HOMA-R). The rate of weight gain was strongly negatively correlated with the average amount of time with more than 3.0 METs (metabolic equivalent). We are continuing to collect data to increase the sample size.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2010年度	900,000	0	900,000
2011年度	1,100,000	330,000	1,430,000
2012年度	800,000	240,000	1,040,000
年度			
年度			
総計	2,800,000	570,000	3,370,000

研究分野：がん看護学

科研費の分科・細目：臨床看護学

キーワード：がん、バイオマーカー、インスリン抵抗性、身体活動量、身体組成

## 1. 研究開始当初の背景

### (1) 本研究課題申請時の背景

がん治療中、治療後の人々（以後、サバイバー）の7割以上が倦怠感を体験し、普通の生活は妨げられており（Ahlberg, 2003）、乳がんサバイバーでは身体活動量が少なく過体重のために健康障害が起こりやすい（Irwin, 2003）。また乳がん患者では診断後1週間に3~5時間、普通で歩行する者が最も死亡率が低いことが明らかにされた（Holmes, 2005）。

このようにサバイバーに対する積極的な身体活動が近年推奨されているが、現実的にはサバイバーは身体活動に消極的な場合が多い。本研究代表者の研究チームでは乳がんサバイバーが、家庭で手軽に実践できる運動プログラム（エアロビクス、筋力トレーニングなど）を開発し、この内容を紹介するDVDを作成した。そしてサバイバーに対する運動実践の継続的モニタリングと療養生活相談を行なう看護支援システムを実践中である。従来、このような運動実践の効果を判定する指標には、筋力、身体組成、最大酸素摂取量、倦怠感や抑うつ気分、QOLなどの測定尺度が用いられている（外崎, 2009）。また近年、脳科学領域では、「鬱」とセロトニン神経との関係に注目し、セロトニン神経はリズム性運動を継続すると活性化され、爽快な感覚が起こると報告され、運動の神経学的な効果も検証されている（有田, 2004）。

### (2) 本研究課題申請時の研究動機

がんサバイバーの身体活動量の増加は合併症予防効果や、心理的、認知的側面からも爽快感をもたらし、心身の活性化をもたらすことが期待されつつある。従来運動の効果指標として、臨床の場で繰り返し評価可能な方法には筋力測定などが、心理的側面は質問紙法が主に用いられていたが、両者とも被験者の調査に対する誠意や協力意思の程度に依存する部分が大いという弱点があった。本研究では運動の効果指標としてバイオマーカー（生体試料）を用いて測定し、生化学的で定量的な実証方法の妥当性を検証することをめざしていく。このことは臨床看護研究において、効果指標開発という側面から非常に意義深く、かつ、運動に対して積極的になれないがんサバイバーにとって、運動への強い動機付けとなるようなエビデンスとなりえる。

Ahlberg K., Ekman T., Gaston-Johansson F, Mock V. Assessment and management of cancer-related fatigue in adults.

Lancet. 362, 640-650 (2003)

Irwin ML, Crumley D, et al. Physical activity levels before and after a diagnosis of breast carcinoma The health, eating, activity, and lifestyle study. Cancer. 97(7), 1764-57(2003)

Holems MD., et al. Physical activity and survival after breast cancer diagnosis. JAMA, 293, 2479-2486(2005)

外崎明子, 佐藤正美, 他: がんサバイバーの健康生成のための運動プログラムの開発 文献レビュー, 日本がん看護学会誌, 23(1), 3-20(2009)

有田秀穂, 鈴木郁子, 他: リズム性運動と脳幹セロトニン神経, 自律神経, 41(3), 338-342 (2004)

## 2. 研究の目的

乳がん化学療法を受ける患者に対して、運動負荷が比較的ゆるやかなリズム性運動（ウォーキングやエアロビクス）を3ヶ月程度継続実施してもらい、この運動の効果を血液または尿中のバイオマーカーを指標として評価する。さらにこれらのバイオマーカーの併存妥当性の検証には、既存の倦怠感、抑うつ、気分尺度等を使用し、これらの結果とバイオマーカーの結果との間で、相関関係が認められて運動の効果指標となりえるか検証することを本研究申請時の研究目的とした。さらにこの成果は、運動ががん治療後の人々の心身の活性効果をもたらすことを実証し、抑うつ的で身体活動に対して消極的な傾向にあるがんサバイバーに対して、運動継続への強い動機づけとなりえることもあわせてめざした。

## 3. 研究の方法

(1) 乳がん化学療法中の患者の運動効果指標となるバイオマーカーに関する文献検討

国内外の文献検討により、がんサバイバーに対する運動継続がもたらす効果を評価し、簡易に採取でき、繰り返し評価可能な最適なバイオマーカーを選出する。

(2) 乳がん化学療法中の患者の身体活動量とインスリン抵抗性 (HOMA-R) の関連検証

初発乳がん化学療法(アントラサイクリン系とタキサン系を含む治療レジメン)を受ける者で、研究代表者(外崎)が先行調査中の乳がん化学療法の2サイクル目以降に日常生活活動促進プログラムの提供を受けている対象者に対して、身体活動量、インスリン抵抗性、身体組成(体脂肪率、骨格筋肉量)と

の関連性を明らかにする。さらに身体活動量と倦怠感、抑うつ気分などの気分状態との関連性を明らかにし、乳がん化学療法中から終了までの期間の日常生活活動量と、インスリン抵抗性、身体組成や、心身の安定度への影響について検証することを目的とし、以下の方法でデータ収集と分析を行う。

①3 軸方向加速度計を使用して化学療法 2 サイクル目開始日（以下、T0）から終了までの約 3 ヶ月間の身体活動量（平均歩数、活動強度別活動時間数、総消費エネルギー量等）を継続的に計測する。

②化学療法終了日より 3 週後（以下、T1）に採血を行い、インスリン抵抗性を空腹時血糖値および空腹時インスリン値より HOMA-R を算出し、インスリン抵抗性を評価する。

③高精度体成分分析装置を使用して、身体組成（体脂肪率、骨格筋肉量）、体重、BMI (Body Mass Index) を T0 および T1 に測定する。

④T1 のインスリン抵抗性が T0 から T1 期間の平均身体活動量と関連性があるか相関関係を検証する。また T1 のインスリン抵抗性と T0 および T1 の身体組成との相関関係を検証する。

⑤T0 および T1 の抑うつ気分を CES-D 日本語版で、倦怠感を Cancer Fatigue Scale で、健康観については SF-36 を用いて評価し、T0 から T1 期間の各平均身体活動量との相関関係を検証する。

⑥T1 のインスリン抵抗性を従属変数とし、T0 から T1 期間の平均身体活動量、身体組成 I の中でインスリン抵抗性と有意な相関のある項目を独立変数として、重回帰分析を行い関連性を検証する。これより乳がん化学療法後にインスリン抵抗性が上昇することへのリスク因子を特定する。

⑦抑うつなどの気分状態と身体活動量との関連性を検証し、化学療法期間の心身の健全性を維持することと、身体活動との関連を検証する。

#### 4. 研究成果

(1) 乳がん化学療法中の患者の運動効果指標となるバイオマーカーに関する文献検討

乳がん治療中の患者では日常生活での活動量が低下し、過体重や肥満をまねきやすく、乳がんの再発率の上昇や合併症への罹患率増加など予後悪化の要因となっている。この原因としてインスリン抵抗性の関与が米国におけるコホート研究により示唆されている<sup>1-3)</sup>。わが国におけるコホート研究では、糖尿病の既往がある者は既往なしの者に比べて約 1.2 倍、がん罹患リスクが高いという報告がある<sup>4,5)</sup>。しかしこれまでわが国において、乳がん治療後の予後とインスリン抵抗性との関連性は明らかにされていない。イン

スリン抵抗性は身体活動によって骨格筋でのインスリン感受性が高まり、脂肪組織量の減少、すなわち肥満の軽減による効果と骨格筋局所による効果（例：骨格筋脂肪含有量の低下による脂肪毒性の解除）が想定されている。つまりインスリン抵抗性は身体活動量を増やすことにより改善することが明らかにされている。しかしその効果は短時間で減弱するとされ、週 3 回以上の継続的な運動が推奨される根拠となっている。そして身体活動量が低下するとインスリンの作用不足をまねき、高インスリン血症を生じ、腫瘍細胞の増殖を刺激してがん発症リスクを高めることがこれまでに明らかにされている<sup>6)</sup>。

そこで本研究は、乳がん化学療法中から治療後の限定された期間内の患者の身体活動量の低減は、インスリン抵抗性指数 (HOMA-R : Homeostasis model assessment as a clinical index of insulin resistance) を上昇させ、身体組成の変化を招いているか、これらの関連性の検証を目的とすることとした。この検証により運動の効果を評価することができれば、乳がん化学療法を受ける患者にとって、乳がん治療後の予後を良好にするために適正な身体活動量を維持することは予後を良好とするためのセルフケア方略となりえ、対象者の QOL の向上をもたらすことが予測できるからである。そして本研究を予後改善目的も含めた有効な身体活動プログラム開発研究のパイロット・スタディとすることをめざすものとした。

1) Irwin, M. L., et al (2008). Influence of pre-and post-diagnosis physical activity on mortality in breast cancer survivors: The health, eating, activity, and lifestyle study. *J of Clinical Oncology*, 26, 3958-64.

2) Bradshaw, P.T. et al (2012). Postdiagnosis change in bodyweight and survival after breast cancer diagnosis, *Epidemiology*, 23(2), 320-327.

3) Duggan, C., et al. (2011). Association of insulin resistance and adiponectin with mortality in women with breast cancer, *J of Clinical Oncology*, 29(1), 32-39.

4) Inoue, M. et al (2006). Diabetes Mellitus and the risk of cancer, *Arch Intern Med*, 166, 1871-77.

5) 津金昌一郎 (2010) .身体活動量とがん罹患リスク—多目的コホート研究からのエビデンス—, *体育の科学*, 60(6), 334-388.

6) Lynch, B.M. (2010). Sedentary behavior and cancer: A systematic review of the literature and proposed biological mechanisms, *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 19(11), 2691-709.

(2) 乳がん化学療法中の患者の身体活動量とインスリン抵抗性 (HOMA-R) の関連検証

2013年2月末に研究実施施設での研究倫理審査の承認を得て、データ収集を開始したところである。

先行調査中の乳がん化学療法中2サイクル目以降に日常生活活動促進プログラムの提供を受けている対象者が15例登録されており、これらの対象者よりT1ポイントでインスリン抵抗性の測定を開始している。先行するプログラム参加者データの途中分析結果は以下の通りである。平均88.7日間の身体活動量を計測し、この結果、一日平均歩数は6836.7歩、観察期間中平均体重増加率は3.3%、体重増加率と3.0MET s (metabolic equivalent) 以上の一日平均身体活動時間と有意な負の相関にあり、1.5MET s未滿平均活動時間と抑うつ得点は強い相関があった。さらに治療後の体脂肪率の高さは身体的健康観の低さと有意に関連していた。また治療開始当初より体脂肪率が高い者は治療期間中の体重増加率も高く、身体活動量も低い傾向にあった。以上より身体活動量の低下は体脂肪率の増加と心身の不調に関連していることが示され、身体活動量が低くなりやすいハイリスクグループとしては治療前より体脂肪率が高く、治療中うつ傾向を示す者という特徴が示された。

今後さらにサンプルサイズを増やし、化学療法期間の平均身体活動量とインスリン抵抗性の関連性を検証し、身体活動量が低くなりやすいハイリスクグループの特定をめざす。これにより化学療法中適切な身体活動量を維持することを特に支援すべき対象者の特性を明らかにすることが今後の課題である。

#### 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0件)

[学会発表] (計2件)

①Akiko Tonosaki, Sedentary lifestyle and physical activity in patients receiving adjuvant chemotherapy, Primary therapy of Early Breast Cancer 13<sup>th</sup> International Conference, 2013年3月15日, St. Gallen, Switzerland.

②Akiko Tonosaki, Impact of daily activity and physical condition on QOL of women receiving cancer chemotherapy, Global Breast Cancer Conference 2011, 2011年10月8日, Seoul, Korea.

[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：  
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：  
取得年月日：  
国内外の別：

[その他]

ホームページ等

<https://sites.google.com/site/nnoncologynursing/cancer-survivor>

#### 6. 研究組織

##### (1) 研究代表者

外崎 明子(TONOSAKI AKIKO)

独立行政法人国立国際医療研究センター・成人看護学・教授

研究者番号：20317621

##### (2) 研究分担者 なし

( )

研究者番号：

##### (3) 連携研究者

佐藤 正美 (SATO MASAMI)

筑波大学大学院人間総合科学研究科・看護科学系・准教授

研究者番号：60279833

七澤 朱音 (NANASAWA AKANE)

千葉大学・教育学部・准教授

科研番号：10513004

浅野 茂隆 (ASANO SHIGETAKA)

早稲田大学大学院・理工学術院・教授

研究者番号：50134614