

## 【研究課題】 がん化学療法患者に対する認知フィットネスケア

研究代表者 小松浩子 (慶應義塾大学看護医療学部)

共同研究者 太田喜久子、野末聖香、武田祐子、小池智子、矢ヶ崎香

(慶應義塾大学看護医療学部)

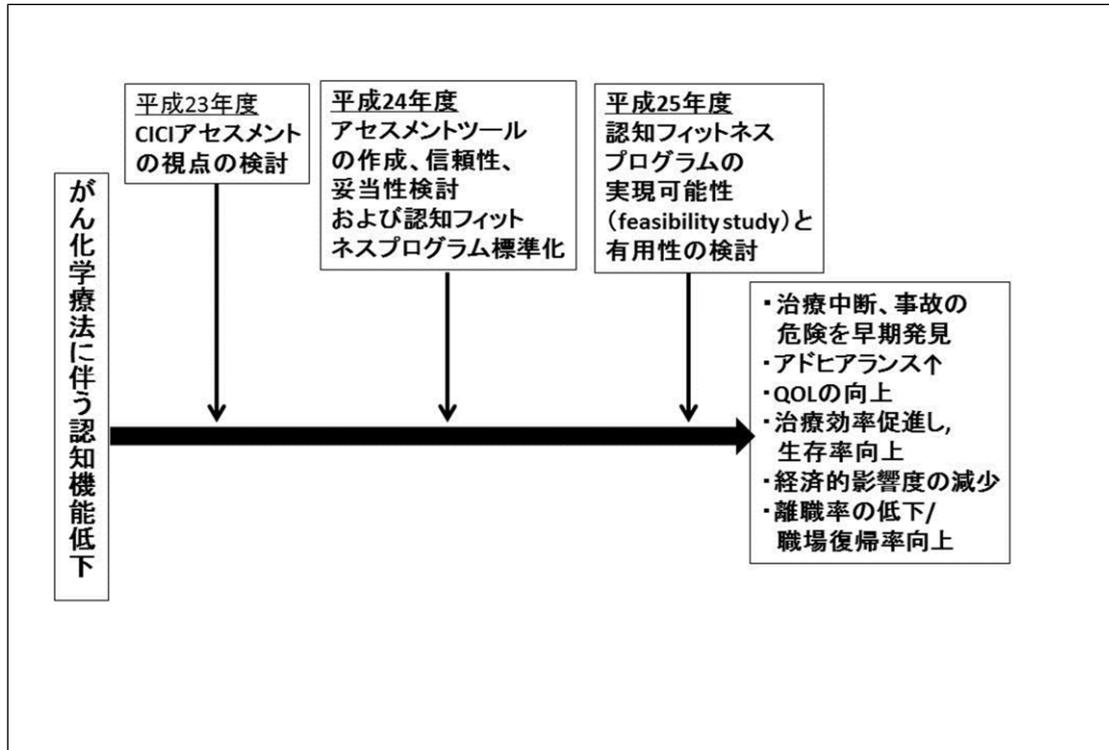
### 【要約】

<働きたいのに働けない>というがん経験者の就労問題の背景として、「認知機能障害」が着目されている。「記憶、思考、集中力」など、日常生活をやっかいなものにする認知機能障害は、決定的な要因は未だ解明されていない。しかしながら、多彩で高頻度の機能低下が中長期に認められ、仕事・人間関係・安全で快活な生活に影響をもたらす。本研究では、実生活で体験する認知機能の変化を的確に反映できる認知機能障害アセスメントツール、日常の判断・選択・備えを最適化する認知フィットネスケアプログラムの開発をめざす。2011年度は、実生活で体験する認知機能の変化を的確に反映できる認知機能障害アセスメントの視点を文献レビューおよびフォーカスミーティングにより探索した。その結果、認知機能障害のアセスメントは、客観的評価としての神経心理学テストと、主観的評価としての自記式質問紙の双方を組み合わせる包括的アセスメントの重要性が示唆された。また、認知機能障害は、患者が自覚をしても客観的に判断しがたい。そのため、患者にとっては、自身のセルフケア行動の変化やQOLへの影響を把握することで間接的に認知機能障害を把握することも必要と考えられた。

### I. 研究の背景

がん患者会、がんサポートグループで専ら話題にあがる困難の一つに、「記憶、思考、集中力」など、日常生活をやっかいなものにする認知機能低下がある。がん化学療法に伴う認知機能障害(Chemotherapy-induced cognitive impairments:CICI)に関する決定的な要因は未だ解明されていないが、メタアナリシスにより、「注意集中力、実行機能、情報処理速度、言語、運動機能、視空間機能、言語記憶、視覚記憶」などの認知機能に化学療法を含めた抗がん治療が影響するという仮説が支持されている (Jansen,2005)。CICI はがん医療で緊喫に解決すべき重大課題である。その理由は、①発症率のレンジに幅はあるが(16-75%)、治療後長期間にわたり報告(2-10年)、②認知機能障害の的確な測定指標、用具がないため、臨床で見逃されており(Hermelink,2010)、③抑うつ、倦怠感との強い相関があり(Noal,2011)、離職、事故の危険および経済的打撃(Vardy,2010)など生活の安全・安心を脅かす重大な問題である、その一方で、④CICI に対する医療者の理解度の低さ、関心のなさが問題視されている(Myers,2008)。本研究では、実生活で体験する認知機能の変化を的確に反映できる CICI アセスメントの視点を検討し(平成 23 度)、アセスメントツールおよび、日常の判断・選択・備えを最適化する認知フィットネスケアを開発し(平成 24 年度)、臨床における実現可能性(feasibility)と有用性を検討する(平成 25 年度)。

下記に研究の概要図を記す。



## II. 具体的研究計画

### 第1段階：実生活で体験する認知機能の変化を的確に反映できる CICI アセスメントの視点の検討（平成 23 年度）

文献レビューおよび専門家パネルによる知見を統合し、実生活で体験する認知機能の変化を的確に反映できる CICI アセスメントの視点を明確化する。

1. 文献レビュー：MEDLINE database(1995-2011)をデータベースとし、キーワード検索を行う。学際的チームによるレビューパネルを組織化し、批判的レビューを重ね、エビデンスを集積する。検索用語：“chemotherapy and cognitive impairment”, “chemobrain”, “chemofog”, “chemotherapy-induced central neurotoxicity”, “breast cancer and cognitive changes”, “chemotherapy-induced cognitive changed”, “treatment of chemotherapy-induced cognitive changes” 論文はまた、Hand search による検索からも参考にした。英語で出版された文献のみレビューした。最終的に、乳がん患者の化学療法に関連した CICI について研究している 22 文献を選択した。

### 2. 専門家パネルによるアセスメントの視点の検討

- 1) 専門家パネルの組織化：日本がん看護学会および日本精神保健看護学会の multistakeholder となるパネルメンバーを組織化する。
- 2) 専門家パネルにより文献レビューのエビデンスに基づき CICI のアセスメントの視点を検討する。

## 第2段階：アセスメントツールの作成、信頼性、妥当性検討および認知フィットネスプログラムの標準化（平成24年度）

記憶、思考、集中力、パフォーマンスを実生活において最適レベルに活性化する“認知フィットネスケア”を専門家パネル（がん看護専門看護師、リエゾン精神看護専門看護師、サイコオンコロジスト）において構築する。認知フィットネスケア”は、<智能の発展の理解><真剣に遊ぶ><様式の探索><斬新と革新を採る>の4段階で構成される。この療法を、自身がこれまでの実生活で体得し、新たなアイデアやパースペクティブを発見につなげる方略としてプログラム化する。

## 第3段階：認知フィットネスプログラムの実現可能性(feasibility)と有用性を検討（平成25年度）

記憶、思考、集中力、パフォーマンスを実生活において最適レベルに活性化する“認知フィットネスケア”を臨床応用し、実現可能性(feasibility)と有用性を検討する。

### III. 結果

文献レビューおよび専門家パネルによって統合したCICIのアセスメントの視点に必要な知見をまとめた。

#### 1. 臨床的特徴

化学療法による認知的変化は、神経・心理学的テストによる確認が必要である。多くの場合、様々な認知領域が散発的に、微小な影響を受ける。CICIによって影響を受ける認知的働きは、Table1に要約した。CICIと関連がある認知的スキルは、記憶(memory)、実施機能(executive function)、処理スピード(processing speed)、リアクションタイム(reaction time)などの能力を含む。

Table 1 化学療法により影響を受けた認知的スキル (Andreas A .et al (2010))

認知機能	説明
Working memory	情報や行動を操作し、一時的に貯蔵し(temporarily store)、アクティブにモニター(actively monitor)する能力。
Episodic memory	明白に言明することが出来る自叙伝的なイベントの記憶。
Remote memory	数年前に起こったイベントを回想する能力。
Verbal memory	一般的に口頭で述べ、指定時間言語情報を維持する能力。
Visual memory	過去の視覚的体験の直感像(以前見たり創造した事物を記憶したり視覚化したりする能力の優れたものにおける生き生きとした心像)を創造する能力。
Executive function	他の能力や行動を規制したりコントロールする認知能力

Processing speed	認知的仕事を熟達後も勉強し続けたり、比較的簡単に、流暢に無意識に実施する能力。
Visual-spatial ability	よく構造化された視像を変換し、回復し、保持し、生じさせる能力。
Attention	他のものを無視する一方、環境のある様子に選択的に集中する能力。
Concentration	一つの対象に精神的パワーを集中させる能力。
Reaction time	シンプルな刺激への返答に即座に決定するか反応する能力。
Motor speed	正確に、同等に、もしくは強く体の運動動作(足の動き)を行う能力。

CICI は永続的ではなく可逆的であるとみなされている。CICI の発生は長期であり、化学療法後 2 年から 10 年持続し、発生頻度は 16% から 75% であると示されている (Andreas A. et al 2010)。CICI の持続期間について明確に定義していない。また、発生頻度および持続期間に関しては、殆どが横断研究を適用している。それゆえ、認知機能障害が治療前からあった可能性を否定できない。縦断的研究(Schagen,2006)では、2 年後と 4 年後の調査により、4 年後には多くの症状が消失している。

## 2. CICI のメカニズム (仮説)

CICI の病因は、明らかにされてはいない。その病因論は、患者の認知的能力や中枢神経系に対する直接的、もしくは間接的効果であり、相互に作用するメカニズムを介する多要因によるものと考えられている。以下に主要なメカニズムをまとめる。

- ・ 遺伝的要因： APOEε4 の遺伝子変異を持っているがん患者は、他の APOE 対立遺伝子を持っている患者と比べてより重要な認知的(機能性の)障害を明示するリスクが高いということが前もって報告されている(Probst A, Tolnay M.;2002)。遺伝子による血液脳関門の輸送における流動性が指摘されており、少量の化学療法の脳実質の通過を許していると考えられている。

- ・ 化学療法剤の性質：いくつかの、共通に使用されている化学療法、例えば 5-フルオロウラシルのような化学療法は、血液脳関門を通過する。これらの薬剤は、中枢神経系に直接的な神経毒性のダメージを引き起こす。それゆえ、小グリア細胞の傷、乏突起(神経)膠細胞、ニューロンの軸索、そして後に起こる脱髄、水の容量や神経伝達物質レベルの変質を通してがんサバイバーの認知機能の衰退を引き起こす。5-フルオロウラシル、カルムスチン、シスプラチン、シタラビン等のような細胞増殖抑制性の薬剤は、中枢神経系の先駆細胞と希(乏)突起(神経)膠細胞に対し有毒で、5-フルオロウラシルはミエリンダメージの遅延を引き起こす(Andreas A. et al ; 2010)。

- ・ 化学療法によるホルモンレベルの変化：化学療法による月経閉止はまた、神経保護的なエストロゲンホルモンのレベルの減少により、患者の認知機能に間接的に影響を与える。しかしながら、近年の文献は相反する報告もあり、がん患者の認知能力に対するホルモン治療の長期的な効果をアセスメントする必要がある (Andreas A. et al ; 2010)。

- ・ 酸化ストレス：フリーラジカルや過酸化物を含む酸素反応性の生産物の間の不均衡によ

って、CICI が引き起こされる。特にフリーラジカルは、外因的な毒素への暴露の結果として生産されると知られている。フリーラジカルの長期的な効果は DNA のダメージによって表されるとみなされており、化学療法が抗酸化能力の減少やミトコンドリア DNA の point 変異を引き起こし、それゆえ認知的衰退を引き起こすと考えられている (Andreas A .et al ; 2010)

・がん関連の貧血：化学療法や(もしくは)がんに非常に共通した副作用で、大脳の酸素付加を減少させることで、実行機能の負担を強いる、視覚記憶の悪化、認知的 impairment などを含む様々な衰弱させる症状を引き起こす可能性があり、がん患者の QOL に完全に有害な影響を与えるものとして提案されている (Andreas A .et al ; 2010)。

### 3. 交絡因子

#### 抑うつ・倦怠感

Wefel et al.(2004)は、CICI と化学療法の関係性に慎重な態度を示しており、例えば診断後の抑うつは共通の症状であり精神障害の状態は記憶障害や他の問題も引き起こすと主張している。乳がん患者からは一般的に抑うつ症状が観察され、また倦怠感も認知機能に関連しているとされている。

#### タモキシフェンの使用

ホルモン治療で用いられる、エストラジオール拮抗薬のタモキシフェンは、脳の代謝障害を引き起こすことが何人かの研究者によって証明されている(Castellon SA; 2004)。

#### 他の交絡因子

・疼痛緩和のための麻薬の使用、感染、発熱、服薬、栄養失調、睡眠障害など。

### 4. CICI の測定方法

CICI の測定方法には、客観的神経・心理学テストと主観的評価がある。

#### Objective Neuro-Psychological Tests (客観的神経心理学的テスト)

神経心理学的方法は、質問紙や実践試験に基づく。最も利用頻度の高いものは、特殊な認知機能テストである (Jansen et al.; 2007)

(2005)。例えば、**trail making, complex figure drawing, digit span, WMS** がある。テストにより、多面的に認知状態を説明することができるが、回答に時間を要するリスクがある。以下に代表的なテストをあげる。

**WAIS** は一般の人に対する知力の測定方法であり、認知機能の測定に幅広く用いられている。認知機能の微妙な変化に対する感度は高いと報告されている。

**MMSE** など認知機能の測定は 10 項目の質問のみで、主に記憶・問題解決・空間的見当識を測定できる。しかしながら、化学療法後の軽度の認知機能低下を測定するには感度が悪い可能性がある。

**fMRIandPET** : 生理学的、分子生理学的エビデンスとして、脳機能の生理学的テストの必

要性が報告されている(Saykin AJ;2003)。fMRI は、すでに認知症に利用され、また長期間の化学療法により引き起こされる脳の変性を観察するためにいくつかの臨床研究において利用されている。別の画像技術として FDG-PET を活用できる。いくつかの研究において、FDG-PET は、体の腫瘍組織を発見するだけに限らず、がん患者の脳の軽度の機能低下を発見するのに十分な感度があると示唆されている。同様に、精神・老人医学の分野において研究者たちは、認知症や精神分裂病、そして他の精神障害を診断するためにこの技術を採用しようと試みている。PET は微小な生体内のレセプターや神経伝達物質を敏感に視覚化するので、CICIに関連した神経活動の障害を検出したり、詳細なメカニズムの情報を得るのにもしかすると重要なツールとなるかもしれない。

### 主観的な測定方法

上記の測定方法は客観的に量的な認知状態を見るのに用いられているが、CICI は客観的にも測定される。例えば Budischewski(2007)は、cancer-specific QOL measures の一つの the EORTC QLQ-C30 を用いていた。これは、認知機能について 5 ポイント Likert scale Questions を用いており、「新聞を読んだり、テレビを観たりなど物事に集中するのが難しいですか?」や「物事を思い出すのが困難ですか?」等の質問が含まれる。Ahles ら(2008)は客観的、主観的テスト結果の間の一貫性(consistency)を調査した。比較すると、CICI はしばしば客観的テストの明白なサインではなく、患者による主観的なもののみが報告される。Schagen(2002,2006)は、QOL-C30 質問紙の 2 つの質問のスコアと客観的認知テストの結果の間に何の関係性も発見できなかった。Paganini-Hill's(2000)の研究では、患者は CICI の症状を報告したが客観的測定法は明白な症状を検出することが出来なかった。このことは、主観的、客観的な多方向性の方法論を将来の研究において利用する必要性を示唆していると考えられる。

### 5. CICI の改善にむけた治療・ケア

CICI改善のケアは、認知機能の低下によって影響を受けるスキルあるいは習慣を学び直す、あるいは強化することにある。学習方略あるいはその他の代償方略における集中スキル・トレーニングのような外傷性脳損傷後のリハビリテーションは、がん治療後の認知を改善するアプローチのモデルとなり得る。乳がん手術を受けた女性の注意力(attention)回復の為の行動介入がある。ランダム化試験により、外科手術を受けた乳がん女性が行う簡単な集中エクササイズが、手術後19日間の介入グループにおいて注意力の改善が実証されている(Ferguson RJ, 2007)。

治療としては、メチルフェニデート(Ritalin)はコンスタントに注意力に、又幾つかの研究では反応時間と学習に効用を示している(Mar Fan HG,2008)。癌患者の間では、メチルフェニデートは又、疲労の治療やオピオイド鎮痛薬の鎮静作用を弱めるのにも使われている。

## VI. 考察

神経心理的テストは、脳機能の障害とそのタイプを推察するうえで重要な方法であり、機能に基づく数種のテストを組み合わせることで包括的アセスメントができる。しかし一方で、時間がかかること、対象者に対する負担感が大きいことなどのデメリットもある。

神経心理的テストを実施するうえで、次のような要素を考慮して選択する必要がある(Jansen et al., 2009)。①測定される特定の認知領域、②研究される認知領域に対するテストの適切性、③テストの信頼性と妥当性、基準値の有用性、④がん治療による認知変化の測定のための感度と特異度、⑤パラレルフォームの有用性と繰り返し測定を行った時の **practice effect** による妨害、⑥臨床で使用できる測定用具の可能性。

自己報告式の質問紙による主観的評価は、認知機能障害の現実の生活に対する影響を評価できるメリットがある。しかしながら、主観的評価と神経心理的テストの間には、関連性が証明されていない。その理由として、主観的評価には感情の影響があること、加えて、神経心理的テストはある時点の能力を評価し、主観的評価では長期的な時間経過における能力を評価することがあげられる(Tannock et al., 2004)。このことから、主観的評価を行う際には、患者の精神状態も合わせてアセスメントすること、がん患者の特性に応じた質問紙を選択する必要がある。

ICICがあることで、インフォームドコンセントの能力や、治療による毒性を明らかにすること、セルフケア方法の学習、セルフケア行動の遂行に影響する(Jansen et al., 2005a)。CICIは、患者が自覚をしても客観的に判断しがたい。そのため、患者にとっては、自身のセルフケア行動の変化など、QOLへの影響を把握することで認知機能障害を把握することも必要となるだろう。

化学療法による認知機能障害の生活への影響を評価する尺度としてFACT-Cogが開発されている(Jacobs et al., 2007a)。主観的な認知障害の訴えは、神経心理テストと一部しか相関が認められていない。しかし患者自身が知覚する認知的問題の特徴と深刻さ、これらの視点が患者のQOLの評価に関連しているかを理解するうえで、臨床的な意義がある(Jacobs et al., 2007a)。

神経心理テストがQOLと関連があるという研究結果も報告されている(Herder et al., 2002; 2006; 2007)。介入の必要な患者を同定するうえで、神経心理テストによる認知障害の傾向や程度とQOLの関連を検討することは重要と考える。

認知機能障害のアセスメントの目的は、①認知機能障害の領域と程度、②日常生活への支障、③QOLへの影響、④悪化・遷延させている要因、について判断することである。

認知機能の測定方法については、次のような留意が必要である。

第一に、将来的な研究は化学療法開始前のベースライン測定が長期間にわたり、無作為に行われる必要がある。可能であれば、交絡因子(例えば年齢、教育、IQ、他の治療、ホルモレベル、精神状態)が研究デザインにおいてコントロールされるべきである。第2に、将来的な研究は効果的、かつ敏感な測定方法を採用しなければならない。主観的測定法、

もしくは客観的テスト方法のどちらかのみをベースにすることは出来ないと考える。両者を用いた包括的なアセスメントが不可欠である。認知機能のサポートのためには、行動療法やカウンセリングなど、CICI への効果的な予防、治療、あるいは治療後のリハビリテーションが必要と考えられる。

## 引用文献

Ahles TA, Saykin AJ, McDonald BC, Furstenberg CT, Cole BF, Hanscom BS, Mulrooney TJ, Schwartz GN, Kaufman PA.(2008). Cognitive function in breast cancer patients prior to adjuvant treatment.*Breast Cancer Res Treat.* 110(1):143-52.

Andreas A .et al (2010). *Journal of Pain and Symptom Management.* 2010, Sep 9

Budischewski K, Fischbeck S, Mose S.(2008). Quality of life of breast cancer patients in the course of adjuvant radiotherapy.*Support Care Cancer.* 16(3):299-304.

Castellon SA, Ganz PA, Bower JE, et al. Neurocognitive performance in breast cancer survivors exposed to adjuvant chemotherapy and tamoxifen. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 26, 955–969, 2004.

Ferguson RJ, Ahles TA, Saykin AJ, McDonald BC, Furstenberg CT, Cole BF, Mott LA.(2007).Cognitive-behavioral management of chemotherapy-related cognitive change. *Psychooncology.* 16(8):772-7.

Harder,H., Van Gool, A.R., Cornelissen, J.J., et al.(2005). Assessment of pre-treatment cognitive performance in adult bone marrow or haematopoietic stem cell transplantation patients: A comparative study. *European Journal of Cancer*, 41, 1007-1016.

Harder,H.,Duivenvoorden,H.J., Van Gool, A.R., et al.(2006). Neurocognitive functions and quality of life in hamatological patients receiving haematopoetic stem cell grafts: a one-year follow-up pilot study. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychogy.*28(3).283-293.

Harder,H., Van Gool, A.R., Duivenvoorden,H.J., et al(2007). Case-refernt comparison of cognitive functions in patients receiving haematopoetic stem-sell transplantation for haematological malignancies: two-year follow-up results. *European Journal of Cancer*,

43,2052-2059.

Hermelink K.(2011). Acute and late onset cognitive dysfunction associated with chemotherapy in women with breast cancer. *Cancer*: 117(5):1103; author reply 1103-4

Jacobs, S. R., Jacobsen, P. B., Booth-Jones, M. et al.(2007a). Evaluation of the functional assessment of cancer therapy cognitive scale with hematopoietic stem cell transplant patients. *Journal of Pain and Symptom Management*, 33(1),13-23.

Jansen,C.,Miaskowski, C., Dodd M., et al.(2005). chemotherapy-induced cognitive impairment in women with breast cancer: A critique of the literature. *Oncology Nursing Forum*, 32(2).329-342.

Jansen,C.(2009). Cancer treatment-related cognitive changes. In Polovich, M., Whitford, J.M., Olsen, M.(eds.). *Chemotherapy and Biotherapy Guidelines and Recommendation for Practice 3<sup>rd</sup>.ed.*(pp284-300). Unaited States of America : Oncology Nursing Society.

Mar Fan HG, Clemons M, Xu W, Chemerynsky I, Breunis H, Braganza S, Tannock IF.(2008). *A randomised, placebo-controlled, double-blind trial of the effects of d-methylphenidate on fatigue and cognitive dysfunction in women undergoing adjuvant chemotherapy forbreast cancer. Supportive Care Cancer.16(6):577-83.*

Myers JS, Pierce J, Pazdernik T.(2008). Neurotoxicology of chemotherapy in relation to cytokine release, the blood-brain barrier, and cognitive impairment.*Oncol Nurs Forum*. 35(6):916-20.

Noal S, Levy C, Hardouin A, Rieux C, Heutte N, Ségura C, Collet F, Allouache D, Switsers O, Delcambre C, Delozier T, Henry-Amar M, Joly F.(2011). One-year longitudinal study of fatigue, cognitive functions, and quality of life after adjuvant radiotherapy for breast cancer.*Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 81(3):795-803.

Paganini-Hill A, Clark LJ.(2000). Preliminary assessment of cognitive function in breast cancer patients treated with tamoxifen.*Breast Cancer Res Treat*. 64(2):165-76.

Probst A, Tolnay M.(2002). Argyrophilic grain disease (AgD), a frequent and largely underestimated cause of dementia in old patients, *Res Neurol (Paris)*,158(2):155-65.

Saykin AJ, Ahles TA, McDonald BC.(2003). Mechanisms of chemotherapy-induced

cognitive disorders: neuropsychological, pathophysiological, and neuroimaging perspectives. *Semin Clin Neuropsychiatry*;8(4):201-16.

Schagen, S. B., Muller, M. J., Boogerd, W., Mellenbergh, G. J., & van Dam, F. S. (2006). Change in cognitive function after chemotherapy: A prospective longitudinal study in breast cancer patients. *Journal of the National Cancer Institute*, 98(23), 1742-1745.

Schagen, S. B., Muller, M. J., Boogerd, W., Rosenbrand, R. M., van Rhijn, D., Rodenhuis, S., et al. (2002). Late effects of adjuvant chemotherapy on cognitive function: A follow-up study in breast cancer patients. *Annals of Oncology : Official Journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*, 13(9), 1387-1397.

Tannock, I. F., Ahles, T. A., Ganz, P. A., & Van Dam, F. S. (2004). Cognitive impairment associated with chemotherapy for cancer: Report of a workshop. *Journal of Clinical Oncology : Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, 22(11), 2233-2239.

Vady. (2009). Cognitive function in breast cancer survivors. *Cancer Treat Res*. 2009;151:387-419.

Wefel, J. S., Kayl, A. E., & Meyers, C. A. (2004). Neuropsychological dysfunction associated with cancer and cancer therapies: A conceptual review of an emerging target. *British Journal of Cancer*, 90(9), 1691-1696.