

厚生労働科学研究費補助金（認知症対策総合研究事業）
分担研究報告書

高齢がん患者における心身の状態の総合的評価方法に関する研究

研究分担者 明智龍男 名古屋市立大学大学院医学研究科 精神・認知・行動医学分野教授

研究協力者 奥山 徹 名古屋市立大学病院 緩和ケア部 副部長
相木佐代 名古屋市立大学大学院医学研究科 精神・認知・行動医学分野大学院生

研究要旨 高齢のがん患者において、認知機能障害の早期発見はその後の支援を考える上で極めて重要であるが、早期発見に資する知見は世界的にみても存在しない。本研究では、初発高齢血液がん患者を対象として、治療開始時の認知機能障害の頻度とその関連因子を明らかにすることを目的とした。対象は、名古屋市立大学病院に入院し、新規に悪性リンパ腫または多発性骨髄腫と診断された 65 歳以上のがん患者とした。認知機能の評価は Mini-Mental State Examination（以下：MMSE）を用いて行うとともに、日常生活活動度や抑うつなどを含む高齢者総合的機能評価（Comprehensive geriatric assessment: CGA）に加え、がん診療で一般的に評価される臨床要因を評価した。MMSE が 23 点以下であった場合を認知機能障害ありとし、その関連因子を検討するために多重ロジスティック回帰分析を実施した。適格患者 196 名のうち、145 名(74%)から有効回答を得た。29 名(20%)に認知機能障害が認められ、有意な関連因子として、教育経験が短いこと（9 年以下）と手続き的日常生活動作（IADL）障害が示された。

A．研究目的

がん罹患の最大の危険因子が加齢であることから、がん患者の半数以上は高齢者である。その一方で、高齢者は身体的機能、認知機能を含めた精神状態、置かれた社会状況、個人の価値観や意向などにおいて異質性が高いことが知られている。

中でも、加齢に伴い低下してくる認知機能については、その障害が看過されやすく、ひいては適切なインフォームド・コンセントを阻害する要因になるのみならず、服薬アドヒアランスの障害を含めた適切なセルフケア能力の低下、介護者の負担増大等さまざまな問題点の原因となることが知られている。わが国は 65 歳以上の高齢者が 25%を超えた超高齢化社会であるが、65 歳以上の高齢者のうち 15%程度に認知症がみられることが示唆されている。その一方で、高齢のがん患者における認知機能障害については、その有病率を含めた実態、縦断的経過、関連する臨床的要因などに関しての知見は内外を通して極めて乏しいのが現状であり、相応しい医療やケアの

あり方に関する確固たる指針が存在しない。

特に血液がんはその治療として抗がん剤治療を長期にわたり受けることが多く、初回治療前の認知機能障害に関する知見は、その後の患者の包括的支援を考える上で極めて重要である。加えて、固形がんと比較すると稀ながんであることもあって、血液がん患者の包括的支援に資する系統だった研究は世界的に見ても行われていない。

近年、先に述べた高齢者の多様性を包括的に評価し、個々にとっての最適な医療・ケアを提供するために、高齢者総合的機能評価（Comprehensive Geriatric Assessment、以下 CGA）を導入し、個別的な医療を提供することの重要性が示されている。本研究では、初回治療開始前的高齢血液がん患者を対象として、認知機能障害を評価し、その頻度と日常生活活動度や抑うつなどを含む高齢者総合的機能評価（Comprehensive geriatric assessment: CGA）に加え、がん診療で一般的に評価される臨床要因を評価した。その関連因子を明らかにすることを目的とした。

B. 研究方法

対象：名古屋市立大学病院に入院となった、新規に悪性リンパ腫または多発性骨髄腫と診断され、名古屋市立大学病院に入院した65歳以上のがん患者を対象とした。

調査概要：研究対象候補者を連続的にサンプリングして適格評価を行い、適格患者に対して書面による研究同意取得後、抗がん治療開始前にMMSEによる認知機能障害評価を実施し、併せて身体的機能(日常生活動作、手続き的日常生活動作)、合併症、栄養状態、抑うつ、多剤併用を含むCGAおよび高齢者のがん診療で一般的に評価される臨床要因を実施した。

評価項目については以下の通りである。

・認知機能障害：Mini Mental Status Examination(MMSE)を用いた。本評価は、見当識、短期及び長期記憶、計算、語想起、空間認識などを問う質問から構成されている。30点満点で評価し、23点以下を「認知機能障害あり」とした。

・日常生活動作(ADL)：Barthel Indexを用いて評価した。Barthel Indexとは食事、移乗、整容、トイレ動作、入浴、移動、階段昇降、更衣、排便自制、排尿自制の10項目を、それぞれ自立、部分介助など数段階の自立度で評価する。完全に自立している場合を100点とし、90点以下を障害ありとした。

・手段的日常生活動作(IADL)：Lawton & Brodyの尺度を使用した。身体的活動能力より高次の活動能力を手段的活動能力と名付け、電話、買物、家事、移送、服薬管理、金銭管理などの8項目について評価する。完全に自立している場合を8点とし、7点以下を障害ありとした。尚、本邦における男女の社会的役割の差異を鑑み、評価基準を調整して行った。

・多剤併用：血液がんの治療に関連しない持病などに対して定期的に処方されている薬剤が5剤以上を多剤併用とした。

・合併症：Cumulative Illness Rating Scale for Geriatrics (CIRS-G)を用いて評価した。14領域について5段階で各領域の重症度を評価し、grade3以上の領域が1つ以上あれば障害ありとした。

・栄養状態：BMI (Body Mass Index) 18.5未満を栄養障害とした。

・抑うつ：Patient Health Questionnaire 9(PHQ-9)という自記式質問票を用いて評価した。本尺度は、抑うつ症状を尋ねる9項目と、気持ちの問題による日常生活への支障を問う

1項目からなる。各項目は0-4点評価となっており、抑うつ気分、または興味・喜びの低下のいずれかが2点以上、かつ第一から第九項目のうち2点以上の項目数が2つ以上の場合を障害ありとした。

以上のCGA項目に加えて、多頻度身体症状および近年注目されているpatient reported outcome (PRO)として下記の症状項目を評価した。

・症状：M.D. Anderson Symptom Inventoryを用いて評価した。この24時間における症状の強さ13項目について、全くないを0、これ以上考えられないほど強いを10として0~10の11段階で評価する。今回は13項目のうち特にがん患者において頻度の高い問題である「痛み」、「倦怠感」、「息切れ」の3項目と、主観的認知機能障害と考えられる「物忘れ」のみを解析対象とした。なお、「物忘れ」項目はPROとして評価した。

・その他：人口統計学的因子、医学的情報(ECOG performance status (PS)など)などを収集した。

統計解析

認知機能障害の頻度については記述統計を用いた。認知機能障害の関連因子については、認知機能障害の有無を従属変数、その他の調査因子を独立変数として、まず単変量解析を行った。その上でp値が0.10未満の変数を独立変数として強制投入した多重ロジスティック回帰分析を行った。

(倫理面への配慮)

本研究は名古屋市立大学病院倫理審査委員会の承認を得て実施した。本研究への協力は自由意思によるものとし、本研究に同意した後でも随時撤回可能であり、不参加や撤回による不利益は生じないことを文書にて説明した。また、得られた結果は統計学的な処理に使用されるもので、個人のプライバシーは厳重に守られる旨を文書にて説明した。本研究への参加に同意が得られた場合は、同意書に参加者本人からの署名を得た。また同意能力がないと推定された場合は、患者からの口頭同意に加え代諾者からの文書同意を得ることとした。

C. 研究結果

・患者背景
適格患者196名のうち、145名(74%)から有

効回答を得た。平均年齢 73.8 歳 (標準偏差 ± 5.9) で、男性 82 名 (56%) であった。診断は悪性リンパ腫が 105 名 (72%) であった。教育経験として最終学歴が中学卒業以下だった者は 54 名 (37%) であった。

・認知機能障害の頻度

MMSE が 23 点以下であったのは 29 名で、全体の 20% を占めた。

・認知機能障害の関連因子

単変量解析の結果、PS 不良、教育経験が低いこと、日常生活活動度 (ADL) 障害があること、手段的日常生活動作 (IADL) 障害があること、合併症があること (CIRS-G)、抑うつのであること (PHQ-9)、もの忘れの自覚があること (MDASI 物忘れ) が、認知機能障害があることと $p < 0.10$ 水準の関連を認めた。これらの変数を多重ロジスティック回帰分析に投入したところ、教育経験が短いこと (オッズ比: 4.9 95%CI: 1.78-13.27) と IADL 障害があること (オッズ比: 3.7 95%CI: 1.25-11.23) が有意であることが示された。

D. 考察

本研究の結果、高齢の初発血液がん患者において、認知機能障害の頻度は約 20% と低いことが示された。CGA などにおいて、認知機能障害がルーティンに評価されることの重要性が示唆された。

しかし認知機能障害については、一般の医療においては気付かれにくい問題であることが繰り返し示唆されている。本研究で示された教育経験が低いこと、IADL 障害があるという認知機能障害関連因子は、認知機能障害に関する詳細な評価を要する患者を同定することに有用であろう。

本研究の強みとして、抗がん剤治療を長期にわたり受けることが多い血液がん患者を対象とした新奇性、認知機能評価をはじめ全ての評価は妥当性が示された尺度を用いた点、などが挙げられる。

一方、本研究の限界としては、単一施設による研究のため施設バイアスの可能性があること、血液がん以外のがん種への一般化可能性が不明であること、などが挙げられる。

E. 結論

高齢の初発血液がん患者において、認知機能障害の頻度は約 20% と低いこと、教育

経験が低いことや IADL 障害が認知機能障害の関連因子であることが示された。

F. 健康危険情報

特記すべきことなし。

G. 研究発表

論文発表

1. Akechi T, Uchida M, Nakaguchi T, Okuyama T, Sakamoto N, Toyama T, Yamashita H: Difference of patient's perceived need in breast cancer patients after diagnosis Jpn J Clin Oncol 45: 75-80, 2015
2. Akechi T, Momino K, Miyashita M, Sakamoto N, Yamashita H, Toyama T: Anxiety in disease free breast cancer patients might be alleviated by provision of psychological support, not of information Jpn J Clin Oncol 45: 929-933, 2015
3. Akechi T, Momino K, Iwata H: Brief screening of patients with distressing fear of recurrence in breast cancer survivors Breast Cancer Res Treat, 153: 475-476, 2015
4. Okuyama T, Sugano K, Iida S, Ishida T, Kusumoto S, Akechi T: Screening Performance for Frailty Among Older Patients With Cancer: A Cross-Sectional Observational Study of Two Approaches. J Natl Compr Canc Netw. 2015 ;13:1525-31
5. Yonemoto N, Tanaka S, Furukawa TA, Kato T, Mantani A, Ogawa Y, Tajika A, Takeshima N, Hayasaka Y, Shinohara K, Miki K, Inagaki M, Shimodera S, Akechi T, Yamada M, Watanabe N, Guyatt GH: Strategic use of new generation antidepressants for depression: SUN(^_^) D protocol update and statistical analysis plan Trials 16: 459, 2015
6. Watanabe N, Horikoshi M, Yamada M, Shimodera S, Akechi T, Miki K, Inagaki M, Yonemoto N, Imai H, Tajika A, Ogawa Y, Takeshima N, Hayasaka Y, Furukawa TA: Adding smartphone-based

- cognitive-behavior therapy to pharmacotherapy for major depression (FLATT project): study protocol for a randomized controlled trial *Trials* 16: 293, 2015
7. Wada S, Shimizu K, Inoguchi H, Shimoda H, Yoshiuchi K, Akechi T, Uchida M, Ogawa A, Fujisawa D, Inoue S, Uchitomi Y, Matsushima E: The Association Between Depressive Symptoms and Age in Cancer Patients: A Multicenter Cross-Sectional Study *J Pain Symptom Manage*, 2015
 8. Takeuchi H, Saeki T, Aiba K, Tamura K, Aogi K, Eguchi K, Okita K, Kagami Y, Tanaka R, Nakagawa K, Fujii H, Boku N, Wada M, Akechi T, Udagawa Y, Okawa Y, Onozawa Y, Sasaki H, Shima Y, Shimoyama N, Takeda M, Nishidate T, Yamamoto A, Ikeda T, Hirata K: Japanese Society of Clinical Oncology clinical practice guidelines 2010 for antiemesis in oncology: executive summary *Int J Clin Oncol*, 2015
 9. Sugano K, Okuyama T, Iida S, Komatsu H, Ishida T, Kusumoto S, Uchida M, Nakaguchi T, Kubota Y, Ito Y, Takahashi K, Akechi T: Medical Decision-Making Incapacity among Newly Diagnosed Older Patients with Hematological Malignancy Receiving First Line Chemotherapy: A Cross-Sectional Study of Patients and Physicians *PLoS One* 10: e0136163, 2015
 10. Shimizu K, Nakaya N, Saito-Nakaya K, Akechi T, Ogawa A, Fujisawa D, Sone T, Yoshiuchi K, Goto K, Iwasaki M, Tsugane S, Uchitomi Y: Personality traits and coping styles explain anxiety in lung cancer patients to a greater extent than other factors *Jpn J Clin Oncol* 45: 456-463, 2015
 11. Onishi H, Ishida M, Toyama H, Tanahashi I, Ikebuchi K, Taji Y, Fujiwara K, Akechi T: Early detection and successful treatment of Wernicke encephalopathy in a patient with advanced carcinoma of the external genitalia during chemotherapy *Palliat Support Care*: 1-5, 2015
 12. Okuyama T, Sugano K, Iida S, Ishida T, Kusumoto S, Akechi T: Screening Performance for Frailty Among Older Patients With Cancer: A Cross-Sectional Observational Study of Two Approaches *Journal of the National Comprehensive Cancer Network* : JNCCN 13: 1525-1531, 2015
 13. Kubota Y, Okuyama T, Uchida M, Umezawa S, Nakaguchi T, Sugano K, Ito Y, Katsuki F, Nakano Y, Nishiyama T, Katayama Y, Akechi T: Effectiveness of a psycho-oncology training program for oncology nurses: a randomized controlled trial *Psychooncology*, 2015
 14. Kondo M, Kiyomizu K, Goto F, Kitahara T, Imai T, Hashimoto M, Shimogori H, Ikezono T, Nakayama M, Watanabe N, Akechi T: Analysis of vestibular-balance symptoms according to symptom duration: dimensionality of the Vertigo Symptom Scale-short form *Health Qual Life Outcomes* 13: 4, 2015
 15. Ito Y, Okuyama T, Ito Y, Kamei M, Nakaguchi T, Sugano K, Kubota Y, Sakamoto N, Saitoh S, Akechi T: Good death for children with cancer: a qualitative study *Jpn J Clin Oncol* 45: 349-355, 2015
 16. Fujisawa D, Inoguchi H, Shimoda H, Yoshiuchi K, Inoue S, Ogawa A, Okuyama T, Akechi T, Mimura M, Shimizu K, Uchitomi Y: Impact of depression on health utility value in cancer patients *Psychooncology*, 2015
 17. Akechi T, Uchitomi Y: Depression/Anxiety. In: Bruera E, Higginson I, C FvG (eds) *Textbook of Palliative Medicine and Supportive Care*. CRC Press, New York, pp. 691-702, 2015
 18. 明智龍男: サイコオンコロジー: 佐藤隆美, 藤原康弘, 古瀬純司, 大山優 (eds) *がん治療エッセンシャルガイド改訂3版 What's New in Oncology*. 南山堂, 東京, pp. 198-203, 2015
 19. 明智龍男: 癌に伴う精神医学的問題: 金澤一郎, 永井良三 (eds) *今日の診断指針第7版*. 医学書院, 東京, pp. 159-160, 2015

20. 明智龍男: コンサルテーション・リエゾン精神医学: 尾崎紀夫, 朝田隆, 村井俊哉 (eds) 標準精神医学. 医学書院, 東京, pp. 177-188, 2015
 21. 明智龍男: 患者の自殺を経験した医療スタッフのケア(ポストベンション) 臨床栄養 127: 618-619, 2015
 22. 明智龍男: 現代のがん医療院におけるサイコオンコロジーの役割-がんと共に生きる時代を背景に Depression Strategy 5: 1-4, 2015
 23. 明智龍男: 身体疾患とうつ病 精神科 26: 409-412, 2015
 24. 明智龍男: がん患者に対する自殺予防の実践 精神科治療学 30: 485-489, 2015
 25. 明智龍男: 特定の場面におけるうつ状態への対応 内科 115: 241-244, 2015
 26. 明智龍男: 仕事人の楽屋裏 緩和ケア 25: 74-75, 2015
 27. 稲垣正俊, 明智龍男: がん患者のうつ病・うつ状態の病態 総合病院精神医学 27: 2-7, 2015
2. 学会発表
1. Uchida, M., C. Sugie, M. Yoshimura, E. Suzuki, Y. Shibamoto, M. Hiraoka and T. Akechi (2015 Nov). The experiences and preferences of shared decision making and their associated factors among cancer patients undergoing radiation therapy. 42th Annual Scientific Meeting of Clinical Oncology Society of Australia. Hobart.
 2. Ogawa, S., M. Kondo, J. Okazaki, R. Imai, K. Ino, T. A. Furukawa and T. Akechi (2015 Nov). Catastrophic cognitions and comorbid psychological symptoms in cognitive-behavioral therapy for panic disorder. Association for behavioral and cognitive therapies 49th annual convention. Chicago.
 3. 明智龍男 (2015年6月). シンポジウム 死にゆく患者/遺族に対する精神療法的接近 ところの中に安易に踏み込んではいけないこともある:「否認」をケアすることの大切さ. 第111回日本精神神経学会総会. 大阪市.
 4. 明智龍男 (2015年6月). シンポジウム 「がん患者の希死念慮と自殺:プリベンション、インターベンション、そしてポストベンション」 自殺後のポストベンション(事後対応):特にスタッフのケアを中心に. 第20回日本緩和医療学会総会. 横浜.
 5. 明智龍男 (2015年7月). シンポジウム 「医師が考える「抗がん薬」の止め時と患者サポート」 抗がん治療中止に際しての患者心理. 第13回日本臨床腫瘍学会総会. 札幌.
 6. 明智龍男 (2015年10月). ワークショップ 他分野からの提言 精神病理学への提言-サイコオンコロジーの立場から. 第38回 日本精神病理学会総会. 名古屋.
 7. 明智龍男 (2015年10月). 特別講演 がん医療におけるこころの医学:サイコオンコロジー. 日本肺癌学会北海道支部会. 札幌.
 8. 明智龍男 (2015年11月). シンポジウム サイコオンコロジー領域における介入法開発の最前線 がん患者の再発不安・恐怖に対するInformation and communication technology (ICT)技術の活用. 第28回 日本総合病院精神医学会総会. 徳島市.
 9. 明智龍男 (2015年11月). メディカルスタッフシンポジウム 医療スタッフのケア:燃え尽きないためのセルフケアに焦点をあてて. 第56回 日本肺癌学会総会. 横浜市.
 10. 明智龍男 (2015年11月). ランチョンセミナー がん患者の精神症状の評価とマネジメント:総合病院の精神科医/心理士が知っておきたい一歩先のスキル. 第28回 日本総合病院精神医学会総会. 徳島市.
 11. 奥山徹, 明智龍男 (2015年6月). シンポジウム 医学生と研修医が魅力を感じる講義と実習-精神医療を発展させる後継者を育てる 名古屋市立大学の取り組み. 第111回 日本精神神経学会総会. 大阪市.
 12. 中口智博, 奥山徹, 伊藤嘉則, 内田恵, 明智龍男 (2015年9月). シンポジウム ストレスは病気に影響するのか? がん化学療法における条件付けが関与した有害事象. 第28回 日本サイコオンコロジー学会総会. 広島市.

13. 東英樹、明智龍男 (2015年11月). 電気けいれん療法でみられる発作時生理学的指標としての脳波、心拍、筋電図の時系列進展とそれらの脳波電極部位による差異の検討. 第45回日本臨床神経生理学学会. 大阪.
14. 内田恵, 杉江愛生, 吉村道央, 鈴木栄治, L. J. Makenzie, 芝本雄太., 平岡真寛, 戸井雅和, 明智龍男 (2015年9月). 雇用状況が医師との予後についての話し合いの意向に関連する. 第28回 日本サイコロジ学会総会. 広島市.
15. 川口彰子, 根本清貴, 仲秋秀太郎, 橋本伸彦, 山田峻寛, 川口毅恒, 西垣誠, 東英樹、明智龍男 (2015年9月). 電気けいれん療法後のagitationの予測因子に関する脳画像研究. 第37回日本生物学的精神医学会. 東京.
16. 小川成, 近藤真前, 井野敬子, 伊井俊貴, 今井理紗, 岡崎純弥, 古川壽亮、明智龍男 (2015年7月). パニック症の認知行動療法における身体感覚過敏と併存精神症状との関係. 第15回日本認知療法学会. 東京.

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
特記すべき事項なし
2. 実用新案登録
特記すべき事項なし
3. その他
特記すべき事項なし