

公益財団法人 在宅医療助成 勇美記念財団

2015年度（前期）一般公募「在宅医療研究への助成」完了報告書

「高齢がん患者の在宅療養を阻む要因の早期発見：認知機能障害の観点から」

申請者： 明智 龍男

所属機関：名古屋市立大学大学院医学研究科

提出年月日：平成 28 年 8 月 26 日

背景と目的

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。我が国は世界における最長寿国の一つであり、死因としてもがんが最多で、概ね 3 人に 1 人ががんで亡くなっている。がん患者においても病診連携を含めた在宅療養が推進されているが、がん患者の在宅療養推進を阻む大きな要因の一つとして認知症、せん妄などの認知機能障害がある。認知機能障害は看過されやすく、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。わが国では 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、がん患者においては、その有病率を含めた実態、早期発見に資する臨床的要因などに関する知見は内外を通して極めて乏しいのが現状である。

今回の研究では、高齢がん患者を対象として、治療開始前の認知機能障害の頻度やその関連要因について、わが国のがん患者の認知機能障害の評価方法として推奨されている Frontal Assessment Battery (FAB) を用いて明らかにすることを目的とした。

方法

対象は、名古屋市立大学病院に入院した、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。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った。適格患者に対して研究同意取得後、抗がん剤治療開始前がん患者に対する使用が推奨されている客観的認知機能の評価方法である Frontal Assessment Battery (FAB) を施行するとともに (文献 1)、身体的機能(日常生活動作、手続き的日常生活動作)、合併症の有無、栄養状態、抑うつなどを信頼性・妥当性の検証された方法で実施することに加え、高齢者フレイルティ(frailty: 高齢期に生理的予備能が低下することでストレスに対する脆弱性が亢進し、生活機能障害、要介護状態、死亡などの転帰に陥りやすい状態)のスクリーニング評価尺度である Vulnerable Elders Survey (VES13) を施行した。

評価に用いた手法については以下の通りである。

- ・ 認知機能障害 : FAB を用いて評価した。18 点満点で評価し、10 点以下を「認知機能障害あり」とした。
- ・ 全身状態 : Eastern Cooperative Oncology Group が設けた Performance status (PS) を

指標として用いた。無症状で社会活動ができる状態を 0、終日臥床状態を 4 として 5 段階で評価する。本研究では、2（時に介助を要する）以上を PS 不良群とした。

- ・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。
- ・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 項目のうち特にな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。
- ・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。
- ・脆弱性：VES13 という、高齢者における脆弱性を評価するために開発された 13 項目からなる自記式質問票を用いて評価した。海外の研究では 2/3 点が脆弱性スクリーニングのための cut-off 値とされている。本研究に先立ち、原著者より承諾を得て

Forward-backward translation 法にて作成された日本語版尺度を用いた。

・その他：人口統計学的因子などを収集した。

統計解析

FABによる認知機能障害有無を従属変数、その他の変数を独立変数として、まず χ^2 乗検定、Fisherの正確確率検定、及びマン・ホイットニーのU検定とウィルコクソン検定などを適宜用いた単変量解析を行った。

続いて単変量解析で $P<0.1$ の項目を独立変数として強制投入法による多重ロジスティック回帰分析を行った。

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。患者からは文書による同意を得て実施し、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て実施した。

結果

<対象者の背景>

139名(適格例の71%)の患者より有効回答を得た。平均年齢は74歳(標準偏差5.8、範囲65-90歳、中央値74歳)、男性75名(54%)、高校卒業以上の教育経験を有するものは91名(63%)であった。医学的背景は、診断が悪性リンパ腫である者が102名(73%)で、何らかの身体的機能障害(ECOGのPerformance Statusが2以上)を有するものが32名と全体の23%を占めた。(表1)

<認知機能障害(FAB)の頻度とその関連要因>

FABによって認知機能障害ありとされた患者は24名で全体の17%を占めた。

単変量解析において $P<0.1$ の関連を認めた変数は性別(女性であること)、PSの低下、年齢(高齢であること)、教育経験(9年以下)、合併症、もの忘れの自覚であり、多重ロジスティック回帰分析を行った結果、有意な関連を認める変数は、性別($p=0.02$)のみであった。(表2)

表 1

認知機能障害の有無における 評価項目との関連(n = 139)

認知機能障害の有無	認知機能障害あり (n = 24)		認知機能障害なし (n = 115)		P
患者背景	N	(%)	N (%)	(%)	
性別 (男性)	8	(33)	67	(58)	0.03*
教育経験 (9年以下)	14	(58)	39	(34)	0.03*
PS (2以上)	9	(38)	23	(20)	0.06
病名 (悪性リンパ腫)	19	(79)	83	(72)	0.48
ADL (<91)	8	(33)	30	(26)	0.47
IADL (<8)	10	(42)	48	(42)	1
CIRS-G	13	(54)	31	(27)	0.01
BMI (<18.5)	2	(8)	14	(12)	0.59
多剤併用(5剤以上)	8	(33)	24	(21)	0.19
PHQ-9	2	(8)	15	(13)	0.52
患者背景	mean	SD	mean	SD	
年齢	75.9	5.06	73.2	5.82	0.03
VES-13	3.4	2.87	2.9	2.79	0.44
MDASI					
痛み	2	3.09	2.2	2.63	0.79
倦怠感	2.3	2.67	2	2.47	0.54
息切れ	1.9	3.05	1.1	2.26	0.23
物忘れ	2.8	3.18	1.1	1.93	0.02*

表 2

認知機能障害関連項目における 多重ロジスティック回帰分析(n = 139)

	偏回帰係数	標準誤差	有意確率	オッズ比	オッズ比の95%信頼区間	
					下限	上限
教育経験	0.77	0.51	0.13	2.16	0.8	5.83
PS	-0.24	0.29	0.42	0.79	0.44	1.41
年齢	0.06	0.05	0.17	1.07	0.97	1.17
性別	1.29	0.54	0.02	3.62	1.25	10.46
合併症	1.11	0.57	0.05	3.04	1.00	9.24
MDASI 物忘れ	0.19	0.1	0.07	1.21	0.99	1.48

考察

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%と低くないことが示された。高齢者は、身体的、精神・認知機能的に幅広い多様性を有するため、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: 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つつある。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。

認知機能障害は、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。本研究では多変量解析により女性であることのみが関連因子として同定されたが、この因子のみをもって認知機能障害のハイリスクである患者群を同定することは困難であることから、一般医療者が多忙な日常臨床のなかで実施できるような簡便な認知機能障害評価方法の開発が必要と考えられた。

本研究の強みとして、認知機能評価をはじめ全ての評価を妥当性が示された尺度を用いて行ったこと、対象者を連続的にサンプリングしたことなどが挙げられる。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。

結論

我が国の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%と低くないこと、女性であることが認知機能障害の関連因子であることが示された。がん患者の抗がん治療から在宅療養への移行を促進するためには、認知機能障害のハイリスクである患者群を同定し、予めハイリスク群に対しては認知機能障害の発症を想定した社会福祉サービスを調整しておくなどして、患者・家族らの不安や再入院のリスクの軽減を図ると共に、一般医療者が日常診療において、より早期に認知機能障害を発見でき、意思決定支援につなげていけるシステムを構築しておく必要があると考える。そのためにも、今後さらなる認知機能障害の病態解明、早期発見の方法の開発、抗がん治療開始初期からのケアの提供、などが必要であることが示唆された。

感想

最も意外だったのははじめて化学療法を受ける前の高齢の患者さんにみられる認知機能障害の頻度の高さである。一方では、多忙な医療現場では、これら認知機能障害の多くが気づかれないまま抗がん剤投与が行われており、今後の超高齢化社会を迎えるにあたり、認知機能障害の早期発見や意思決定能力の評価などが極めて重要な課題であることを感じた。

文献

1. Miki E, Kataoka T, Okamura H. Clinical usefulness of the Frontal Assessment Battery at bedside (FAB) for elderly cancer patients. Support Care Cancer. 2013;21: 857-862.

本研究は 公益財団法人在宅医療助成 勇美記念財団の助成を受けて実施した。