

## 肺癌患者における予後と倦怠感、 不眠、抑うつ、痛みとの関係

かわ さき ゆう じ<sup>1)</sup> こしょうぶ とも あき<sup>2)</sup> わた なべ えつ こ<sup>1)</sup>  
河 崎 雄 司 小勝負 知 明 渡 部 悦 子  
おか ざき りょう た<sup>1)</sup> とう げ ひろ かず<sup>1)</sup> とく やす ひろ かず<sup>1)</sup>  
岡 崎 亮 太 唐 下 泰 一 徳 安 宏 和  
まえ た りょう いそ わ のり たか うえ だ やす ひと<sup>4)</sup>  
前 田 亮 磯 和 理 貴 上 田 康 仁  
なか たに しげる<sup>2)</sup>  
中 谷 葆

キーワード：肺癌，倦怠感，予後

### 要 旨

化学療法を施行した IIIA 期以上の男性非小細胞肺癌患者で予後（生存期間）と化学療法前での全身倦怠感、不眠、抑うつ、痛みとの関係について検討した。倦怠感の強い患者では有意に生存期間（日）も短く、倦怠感は予後因子であった。倦怠感の不眠、抑うつ、痛みなど多くの因子が関連した複合的な病態であり、それらの因子への介入は、倦怠感の改善、さらには予後の改善につながる可能性がある。

### 目 的

倦怠感のがん患者の QOL の悪化をもたらすが、さらに予後（生存期間）も短縮させる<sup>1)</sup>。この倦怠感には Performance Status (PS)、不眠、抑うつ、痛みなどの因子が関連している<sup>2)</sup>。倦怠感の強い患者ではこれらの因子の悪化も予想され、それらも予後に影響している可能性がある。ここでは、肺癌患者における倦怠感、不眠、抑うつ、

痛みと予後との関係を調べ、予後改善の視点から倦怠感を中心に考察する。

### 対 象 と 方 法

対象は2002年4月から2004年10月までに米子医療センター内科および松江赤十字病院呼吸器科に入院し、病名告知後に化学療法、一部は放射線療法も加えた IIIA 期以上の男性非小細胞肺癌患者のうち1年以上フォローを行い死亡した患者18名、生存中の患者2名であった（表1）。これらの対象患者の病名告知時に倦怠感、不眠、抑うつ、痛みの程度を質問票で調べた。倦怠感の質問票は Functional Assessment of Cancer Therapy Fatigue (FACT-F) subscale ([FACT-F

Yuji KAWASAKI et al.

- 1) 松江赤十字病院呼吸器科
  - 2) 独立行政法人国立病院機構米子医療センター内科
  - 3) 松江赤十字病院呼吸器外科
  - 4) 鳥取大学医学部分子制御内科(元松江赤十字病院呼吸器科)
- 連絡先：〒690-8506 島根県松江市母衣町200番地

表1 患者背景

n (死亡/生存)	18 / 2
年齢	64.6 ± 9.6
ECOG-PS	
0~1	16
2~3	4
病期	
IIIA期	4
IIIB期	8
IV期	8
組織型	
AD	14
SQ	5
LA	1

subscale] Version 4) (表2), 不眠は Athens insomnia scale (表3), 抑うつは Zung self-rating depression scale (表4), 痛みは Face scale (表5) を用いた。FACT-F subscale では各質問項目に0~4の配点がなされ、合計得点の

少ないほど倦怠感強い<sup>3)</sup>。Athens insomnia scale ではAに0点, Bに1点, Cに2点, Dに3点が配点され、合計得点6点以上の場合に不眠症の疑いありと判定される<sup>4)</sup>。Zung self-rating depression scale では各質問項目に1点から4点まで配点され、合計点40点以上でうつ傾向ありと判定される<sup>5,6)</sup>。

これら倦怠感, 不眠, 抑うつ, 痛みと告知時から死亡日までの生存期間(日)との関係をCox比例ハザードモデルによる単変量解析で求めた。尚、分析日まで生存中の患者では生存が確認された最終日までを生存期間とした。分析のため、倦怠感、不眠、抑うつ、痛みはそれぞれFACT-F subscaleの総合得点<39, ≥39で、不眠はAthens insomnia scaleの総合得点<6, ≥6で、抑うつはZung self-rating depression scaleの総合得点<40, ≥40で、痛みはFace scaleの総合得点<2, ≥2でカテゴリー化した。さらに、有意となった項目につきCox比例ハザードモデルによる多変量解析を行った。また、倦怠感とPS, 不眠, 抑うつ, 痛みとの関

表2 倦怠感の質問票 (FACT-F subscale)

	あてはまらない	わずかにあてはまる	多少あてはまる	かなりあてはまる	非常によくあてはまる
倦怠感がある	4	3	2	1	0
体全体が弱っていると感じる	4	3	2	1	0
何事にも関心がわかない	4	3	2	1	0
疲れを感じる	4	3	2	1	0
疲れのせいで何事も始めるのが困難である	4	3	2	1	0
疲れのせいで何事も完成させるのが困難である	4	3	2	1	0
活力がある	0	1	2	3	4
普段していることはできる	0	1	各質問項目に0~4の配点がなされ、合計得点の少ないほど倦怠感強い		
日中も横になって休まなくてはならない	4	3	2	1	0
疲れがひどくて食事もできない	4	3	2	1	0
普通していることにも助けがある	4	3	2	1	0
疲れのために、したいことができずイライラする	4	3	2	1	0
疲れのため、社会的活動ができないことがある	4	3	2	1	0

表3 不眠の質問票 (Athens Insomnia Scale)

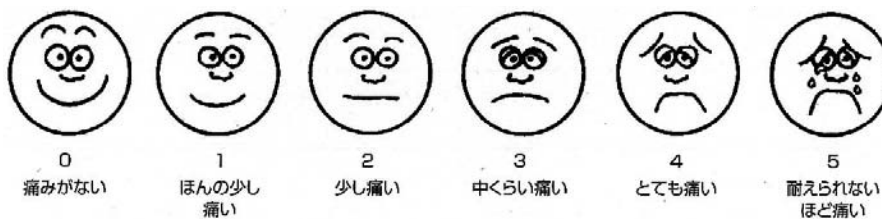
- (1) 寝つき
    - A:いつも寝つきがよい
    - B:いつもより少し時間がかかった
    - C:いつもよりかなり時間がかかった
    - D:いつもより非常に時間がかかった、または全く眠れなかった
  - (2) 夜間、睡眠途中で目がさめる
    - A:問題になるほどではなかった
    - B:少し困ることがあった
    - C:かなり困ることがあった
    - D:深刻な状態か、全く眠れなかった
  - (3) 希望する起床時間より早く目が覚め、それ以上眠れない
    - A:そのようなことはなかった
    - B:少し早かった
    - C:かなり早かった
    - D:非常に早かったか、全く眠れなかった
  - (4) 総睡眠時間
    - A:十分である
    - B:少し足りない
    - C:かなり足りない
    - D:全く足りないか、全く眠れない
  - (5) 全体的な睡眠の質
    - A:満足している
    - B:少し不満
    - C:かなり不満
    - D:非常に不満か、全く眠れない
  - (6) 日中の気分
    - A:いつも通り
    - B:すこしめいだった
    - C:かなりめいだった
    - D:非常にめいだった
  - (7) 日中の活動について (身体的、精神的)
    - A:いつも通り
    - B:少し低下
    - C:かなり低下
    - D:非常に低下
  - (8) 日中の眠気
    - A:全くない
    - B:少しある
    - C:かなりある
    - D:激しい
- A→0点、B→1点、C→2点、D→3点で、合計得点を計算  
 ・ 合計得点が6点以上の場合 → 不眠症の疑い有

表4 抑うつ質問票 (Self-rating Depression Scale)

	ないか、たまに	ときどき	かなりのあいだ	ほとんどいつも
気が沈んで憂うつだ	1	2	3	4
朝がたは、一番気分がよい	4	3	2	1
泣いたり、泣きたくなる	1	2	3	4
夜よく眠れない	1	2	3	4
食欲は普通だ	4			1
まだ性欲がある	4			1
痩せてきたことに気がつく	1			4
便秘している	1			4
ふだんより動悸がする	1			4
何となく疲れる	1			4
気持ちはいつもさっぱりしている	4			1
いつもと変われなく仕事ができる	4			1
落ち着かず、じっとしていられない	1			4
将来に希望がある	4			1
いつもより、いらいらする	1	4 0点未満	うつ傾向なし	
たやすく決断できる	4	4 0~4 9点	軽度うつ傾向	
役に立つ働ける人間と思う	4	5 0点以上	中程度うつ傾向	
生活はかなり充実している	4	2	3	1
自分が死んだほうが、他の者は楽に暮らせると思う	2	3	2	4
日頃していることに満足している	4	3	2	1

それぞれの項目に1点から4点まで配点され  
 最低値は20点、最高値は80点となる。その  
 点数でうつ傾向が判定される  
 (下記参考)。

表5 痛みの質問票 (Face scale)



Wong-Bakerによるフェイススケール

連を Fisher の直接確率計算法により求めた。いずれの解析においても  $p < 0.05$  で有意とした。

### 結 果

Cox 比例ハザードモデルによる単変量解析によって、倦怠感と痛みが生存期間 (日) に対して有意な関係に、不眠は傾向にあった (表 6)。なお、PS は 2, 3 の患者が 4 名と少なく解析を行わなかった。多変量解析では倦怠感が生存期間に対して有意な関係にあった (表 7)。図 1 に倦怠感の強い患者群と軽い患者群での Kaplan-Meier 法による生存曲線を示した。

倦怠感と PS, 不眠, 抑うつ, 痛みとの関連では、抑うつと痛みが有意に倦怠感と関連していた (表 8)。PS についても、2, 3 の患者は少数であったが、倦怠感に関連している傾向にあった。

### 考 察

倦怠感の定義は確立していないが、National Comprehensive Cancer Network (NCCN) は「がん、または、がん治療に関連した持続する主観的な疲労感で、日常の機能を妨げるもの」<sup>2)</sup>としている。この倦怠感のがん患者の QOL の悪化をもたらすが、さらに予後も短縮させ<sup>1)</sup>、がんの臨床上重大な病態である。倦怠感を調べるツールとしてはビジュアルアナログスケールや FACT-F subscale などがある。FACT-F subscale は Cella らにより開発された質問票であり<sup>3)</sup>、米国を中心に使用され日本語版もある。

今回は FACT-F subscale を用いて化学療法施行前の倦怠感と予後との関係を肺癌患者で調べた。その結果、これまでの報告<sup>7)</sup>と同様に、化学療法前において倦怠感の強い患者では多変量解析で有意に生存期間 (日) も短く、倦怠感は予後因

表 6 単変量解析結果

項目	カテゴリー	症例数	p value
倦怠感	FACT-F subscale <39	10	<0.005
	≥39	10	
不眠	Athens insomnia scale <6	9	<0.1
	≥6	11	
抑うつ	Zung self-rating depression scale <40	10	n. s.
	≥40	10	
痛み	Face scale <2	12	<0.05
	≥2	8	

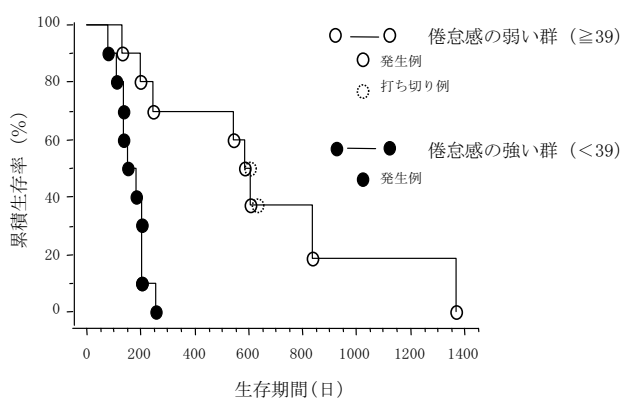
\* : COX比例ハザードモデルによる単変量解析

表 7 多変量解析結果

倦怠感	ハザード比	95%CI	p value
FACT-F subscale <39 対 ≥39	0.134	0.035-0.517	0.0035

\* : COX比例ハザードモデルによる多変量解析

図 1 倦怠感の程度と生存期間との関係



子であった (表 7, 図 1)。倦怠感は PS, 不眠, 抑うつ, 痛み等の因子と関連のあることが知られ<sup>2)</sup>、倦怠感はいこれらの因子が関連した複合的な病態と捉えることができる。今回の検討でも倦怠感の強い患者では PS, 抑うつ, 痛みの因子の

悪化も認められた (表 8)。これらの因子も単独に予後因子となり得る<sup>7,8)</sup>が、倦怠感を中心に考えれば、倦怠感にこれらが複合的に加わり、予後の短縮につながっていると言える。

倦怠感が予後因子であることより、化学療法開始時などの早期から倦怠感に対し介入することは予後改善に結びつく可能性がある。即ち、倦怠感の改善により患者は強力な癌治療に耐えうる事が可能となり、その結果、癌を制御、治癒できるようになるとの考え<sup>9)</sup>も成り立つ。しかし、倦怠感に対して確立された介入は貧血の是正や乳癌患者などでの運動療法に限られ<sup>10)</sup>、現在のところ直接的対処法に乏しい。この点で、倦怠感を複合的な病態と捉えれば、関連している抑うつ、痛みなどの因子 (症状) を緩和することで倦怠感も改善させる可能性がある。実際、支援グループ、ストレス管理訓練などの抑うつ状態・不安に対する心理社会的介入や徐痛は倦怠感を改善させる<sup>2,11)</sup>。また、今回の検討では倦怠感と関連を認めなかつ

たが、不眠も倦怠感と関連し、不眠への介入は倦怠感を改善させることが報告されている<sup>2,12)</sup>。いずれにしても、倦怠感に関連する様々な因子への介入は倦怠感を改善させ、その結果、治療に耐えうることを可能にし、予後改善に結びつくことが期待される<sup>9)</sup>。

以上、倦怠感を予後の視点から考察したが、倦怠感患者の QOL を考えるうえでも重要な病態であることには違いない。しかし、その対処策は未だ十分とは言えず、今後の倦怠感の機序解明や改善法の研究に期待したい。

## 謝 辞

FACT-F subscale の日本語版の使用許可をいただきました Rush-Presbyterian-St. Luke's Medical Center, Chicago, IL の David F. Cella, また、倦怠感につきご教授いただきました立命館大学工学部化学生物工学科の下妻晃二郎教授に心より深謝申し上げます。

表 8 倦怠感と PS, 不眠, 抑うつ, 痛みとの関係

		倦怠感の弱い群 (n=10) FACT-F subscale $\geq$ 39	倦怠感の強い群 (n=10) FACT-F subscale < 39	p value
ECOG-PS	0~1の症例数 (n=16)	10	6	< 0.1
	2~3の症例数 (n=4)	0	4	
不眠 Athens insomnia scale	<6の症例数 (n=9)	6	3	n. s.
	$\geq$ 6の症例数 (n=11)	4	7	
抑うつ Zung self-rating depression scale	<40の症例数 (n=10)	8	2	< 0.05
	$\geq$ 40の症例数 (n=10)	2	8	
痛み Face scale	<2の症例数 (n=12)	9	3	< 0.05
	$\geq$ 2の症例数 (n=8)	1	7	

\*: Fisherの直接確率計算法

## 文 献

- 1) Hwang SS, Chang VT, Cogswell J, et al: Clinical relevance of fatigue levels in cancer patients at a Veterans Administration Medical Center. *Cancer*, May 1; 94(9): 2481-9, 2002
- 2) Mock V, Atkinson A, Barsevick A, et al: NCCN clinical practice guidelines for cancer-related fatigue. Version 1. 2003 [monograph online] . Available from URL: [http://www.nccn.org/physician\\_gls/index.html](http://www.nccn.org/physician_gls/index.html) [accessed June 1, 2003]
- 3) Yellen SB, Cella DF, Webster K, et al: Measuring fatigue and other anemia-related symptoms with the Functional Assessment of Cancer Therapy (FACT) measurement system. *J Pain Symptom Manage*, Feb; 13(2): 63-74, 1997
- 4) Soldatos CR, Dikeos DG, Paparrigopoulos TJ: Athens Insomnia Scale: validation of an instrument based on ICD-10 criteria. *J Psychosom Res*, 48: 555-60, 2000
- 5) Zung WWK: A cross-cultural survey of symptoms in depression. *Am J Psychiatry*, 126: 116-21, 1969
- 6) Barrett James, Hurst MW, DiScala C, et al: Prevalence of depression over a 12-month period in a nonpatient population. *Arch Gen Psychiatry*, 35: 741-44, 1978
- 7) Herndon JE 2nd, Fleishman S, Kornblith AB, et al: Is quality of life predictive of the survival of patients with advanced nonsmall cell lung carcinoma? *Cancer*, Jan 15; 85(2): 333-40, 1999
- 8) Brundage MD, Davies D, Mackillop WJ. : Prognostic factors in non-small cell lung cancer: a decade of progress. *Chest*, Sep; 122(3): 1037-57, 2002
- 9) Escalante CP, Grover T, Johnson BA, et al: A fatigue clinic in a comprehensive cancer center: design and experiences. *Cancer*, Sep 15; 92(6 Suppl): 1708-13, 2001
- 10) Mock V: Evidence-based treatment for cancer-related fatigue. *J Natl Cancer Inst Monogr*, 32; 112-8, 2004
- 11) Okuyama T, Tanaka K, Akechi T, et al: Fatigue in ambulatory patients with advanced lung cancer: prevalence, correlated factors, and screening. *J Pain Symptom Manage*, Jul; 22(1): 554-64, 2001
- 12) Berger AM, VonEssen S, Khun BR, et al: Feasibility of a sleep intervention during adjuvant breast cancer chemotherapy. *Oncol Nurs Forum*, Nov-Dec; 29(10): 1431-41, 2002