



がん関連倦怠感における研究の進展と今後の課題

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2014-03-26 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 香川, 由美子 メールアドレス: 所属:
URL	https://doi.org/10.24729/00005524

総 説

がん関連倦怠感における研究の進展と今後の課題

Progress in research on cancer-related fatigue and issues to be addressed

香川 由美子

Yumiko KAGAWA

キーワード：がん関連倦怠感, 定義, モデル, 介入

Keywords: cancer-related fatigue, definition, model, intervention

緒 言

倦怠感は日常的に遭遇する症状であり、「だるい」「すぐに疲れる」「身の置き所がない」「何もする気がしない」「集中できない」などの言葉で表現され、エネルギーの消費量が供給量を上回っているときに生じると考えられている（嶋中：2002）。日常的には、運動による疲労や貧血、栄養状態の悪化、発熱時などの際に倦怠感が起こっている（嶋中：2002）。倦怠感は病気でなくても日常的に体験する症状である。むしろ倦怠感が出現することで人体へ休息を促すトリガーとしての働きをしているため、生体にとっては防御的な役割を果たす症状である。しかし、がん患者が経験する倦怠感は日常のそれとは性質が異なっている。がんの治療期や非治療期、あるいは終末期に患者が経験する倦怠感をがん関連倦怠感（Cancer Related Fatigue）と称し、一般的な倦怠感と区別している。

がん患者の倦怠感は、化学療法を受けている患者では、59～100%（Nailら：1991, 福田ら：2004）、放射線療法でも63～100%（Irvineら：1994, Mockら：1997）と言われるほど、がん患者がよく経験する症状である。また、化学療法による倦怠感が強いほど Quality of Life（以下 QOL）が低く

（Byar：2006）、倦怠感を有することで、がん患者の QOL は低下する状況に置かれている。

今日、がん治療の進歩により、生存期間が延長されることが多くなったが、そのことは治療期の延長でもある。つまり患者が、治療の影響で倦怠感を有することは、治療期間中の QOL を低めることになり、生存期間が延長したとしても、QOL の低い状態が継続することにつながる。それらのことより、倦怠感を緩和するための介入を明らかにすることは QOL を高めることにつながり、がんサバイバーの療養を支援する意義がある。本論文では、倦怠感を一般的な倦怠感と区別するためにがん関連倦怠感（Cancer Related Fatigue：以下 CRF）として捉えて、これまでの研究の動向を把握する。そして CRF への介入に関する今後の課題を明らかにする。

1. 文献検討をするにあたっての手続き

PubMed による検索エンジンを使用し、Cancer Related Fatigue のキーワードで過去 10 年間の原著論文を検索した。その結果 865 件の論文がヒットし、その後 nursing で絞り込み 105 件の文献を得た。その後、abstract をもとに Cancer Related Fatigue について主に論じているものを選択し、30 件を抽出し、文献検討の対象とした。また、ハ

ンドサーチにより収集した Cancer Related Fatigue の定義やモデル, CRF に関する知見について論じられているものを追加した。

2. CRF の定義

Piper ら (1986) は, CRF としての言葉を用いて定義はしていないが, がん患者に特有に表れる CRF に対して「サーカディアンリズムの影響を受けた主観的な疲れたという感覚」と説明している。他には, The National Comprehensive Cancer Network (以下 NCCN) 2008 年の CRF の定義では, 「最近の活動に合致しない, 日常生活機能の妨げとなるほどの, 癌または癌治療に関連した, つらく持続する主観的な感覚で, 身体的, 感情的, および/または認知的倦怠感または消耗をいう」としている。以降この定義が今日まで継続している。

3. 倦怠感モデル

倦怠感モデルは, 倦怠感とがんを関連付けて提唱した Piper ら (1986) が, おおむね初めてであろうと思われる。Piper らはがん関連倦怠感とは称していないが, がん患者に表れる倦怠感を想定してモデルを提唱している。Piper らは CRF を, 多角的な影響を受けている症状として示し 13 の因子を特定している。13 の因子とは, 疾患, 治療, 睡眠/覚醒, 活動/休息, エネルギーの変換/反応, 代謝物の蓄

積, 個人的要因, 生活上の出来事, 社会的傾向, 調節/伝達の変調, 心理的傾向, 症状, 環境である。それらを生物学的, 心理的, 行動的徴候から倦怠感が顕在化し, 患者は倦怠感を知覚する (図 1 参照)。しかし倦怠感を客観的に明確にすることは難しく, あくまで患者自身の主観的な疲れたという感覚だと述べている。

Winningham ら (1994) は, 倦怠感をがん関連倦怠感症候群 (Cancer Related Fatigue Syndrome) と名づけている。これは, 精神生物学的エントロピーモデル (The Psychobiological Entropy Model) として, 初期症状の疼痛や嘔気/嘔吐, 発熱, 食欲不振, 不安, 抑うつ, 倦怠感等の複雑な要因が関与し活動性が低下することで二次的な倦怠感が生じる, とモデルに表現している (図 2 参照)。そもそもエントロピーとは熱力学において用いられる用語であり, 系の秩序に関する度合いで, エントロピーが増すことは秩序が乱雑さを増すことになる (大辞泉)。つまりそれぞれの症状が複雑に関与することで活動性を低下させ, 二次的な倦怠感を引き起こし, 身体機能の低下という二次障害を生じさせ, 状況が一層悪化していく様をエントロピーと表現している。Paiper モデルより時間的変化と影響について表現したモデルであることが特徴である。初期症状に影響を与えている要因は, 以前からの状態や環境の影響, そして疾患や治療である。つまり, CRF

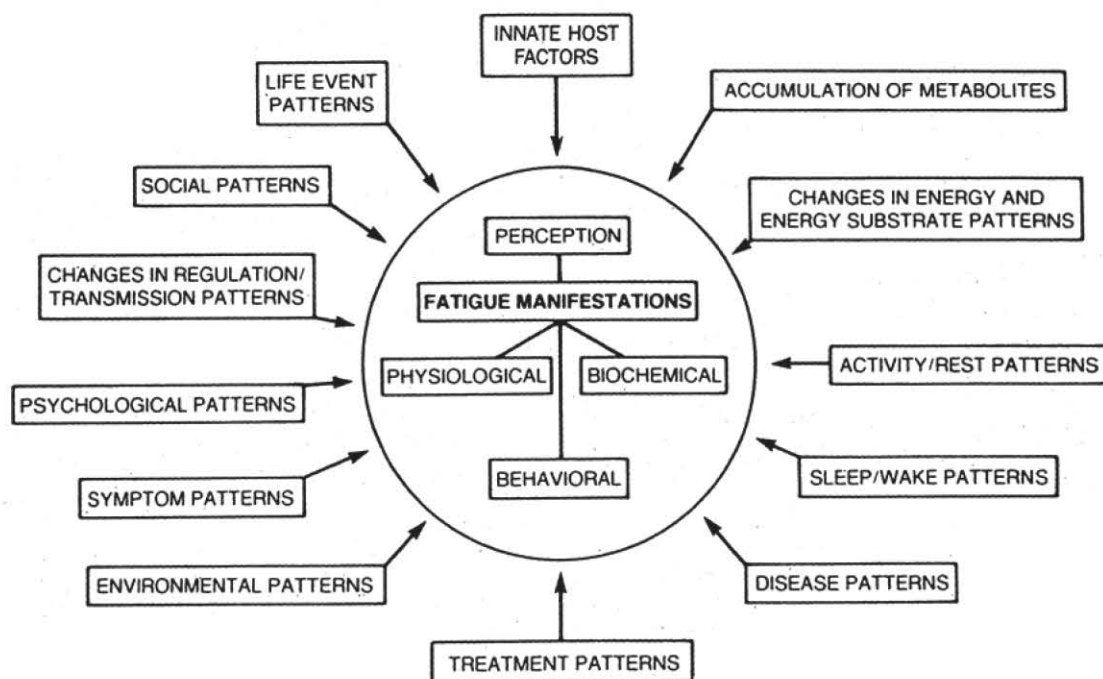


図 1 Piper の倦怠感モデル

(出典: Piper BF, Lindsey AM, Dodd MJ (1987): Fatigue mechanisms in cancer patients: developing nursing theory. Oncology Nursing Forum, 14 (6), 17-23.)

眠不足といった要因も複雑に関与している（川辺：2003）。また、化学療法によるCRFの出現は、図3のようにサイトカインの産生による症状の一つとして説明がなされている。サイトカインとしてインターロイキン 1β 、腫瘍壊死因子 α 、インターロイキン6が化学療法を行うことで体内に産生され、痛み、貧血、抑うつ、カヘキシア、倦怠感、酸素欠乏、睡眠障害の症状に影響を与えている（Woodら：2006）。

このようにCRFは腫瘍そのものや治療との関係を切って説明はできない状態にある。

5. CRFに影響する要因

CRFに影響する要因は非常に多い。まず、CRFが生じる先行要因として患者そのものに備わった要因に、がんを持っていること、化学療法や放射線療法の治療、あるいは治療後であること、また終末期であり悪液質の状態にあることがあげられる。そしてそれらの影響を受けてCRFが生じるが、それはこれまでモデルとして示されている通りである。Alexeevaら（2008）は、高度のCRFを有している患者の場合、情緒的苦悩があり、QOLが低く、社会的支援が少なかったと報告をしている。

近年システマティックレビューが発達したことにより、CRFに影響を及ぼしている関連の強い要

因が明らかになった。Ohら（2011）は、CRFに関係している症状のすべて（痛み、呼吸困難、嘔気/嘔吐、食欲不振、不安と抑うつ）に関して、メタ分析をおこなっている。その結果、CRFとの関連の強度は、身体的苦痛より精神的苦痛であり、痛みや呼吸困難より嘔気/嘔吐の関連が強い。そして嘔気/嘔吐より精神的苦痛としての不安や抑うつの方が、より関連が強かったと報告している。この研究により、CRFをマネジメントする上で、不安や抑うつなどの精神状態をコントロールすることが不可欠であるといえる。

また、Wintersら（2008）は、乳がんの治療を受けた患者のCRFと関連する要因は、若年、体脂肪率の高さ、診断後早期、筋力の弱さや身体活動性の低い状態であるとし、Hoffmanら（2008）は、自己効力感が、CRFと身体活動性に影響を与えている要因であると指摘している。

筋肉の弱さとCRFの関連は、Winninghamのモデルを支持する結果であり、体力を低下させることによる更なるCRFを増悪させるスパイラルを歯止めとするためには示唆を与えてくれる報告である。そして自己効力感は、CRFに対する患者の前向きな取り組み姿勢を形成するのに必要な要素であり、CRFのマネジメントを行う際には、CRFに対する自己効力感を評価し、高めるための介入を行うこと

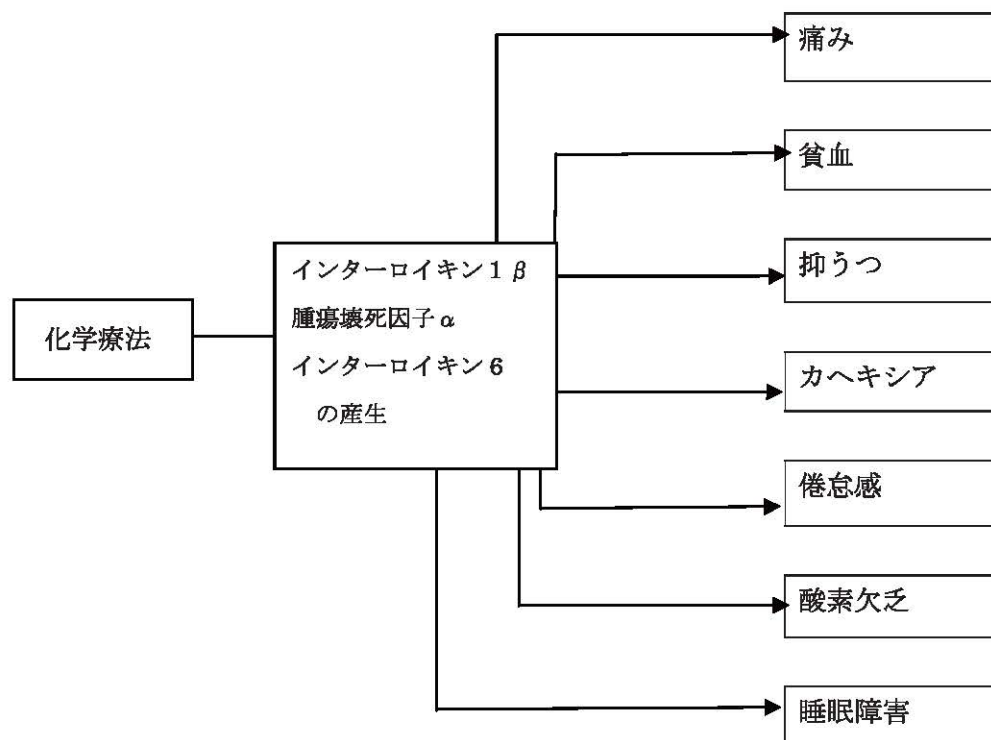


図3 化学療法とサイトカイン（インターロイキン 1β 、腫瘍壊死因子 α 、インターロイキン6）、化学療法に関連した症状の関連（出典 Wood JL, Nail ML, Gilster, A, et al. (2006) : Cancer Chemotherapy-Related Symptoms : Evidence to Suggest a Role for Proinflammatory Cytokines, Oncology Nursing Forum, 33 (3), 523-542.)

が今後必要である。

6. CRF への対処

CRF への対処については、Yurtsever ら (2007) のトルコ人を対象とした研究では、患者は CRF によって活動が減少し、休息することで対処していた。Wu ら (2007) が行ったアメリカ人を対象にした質的研究では、患者自身は CRF に対する知識が不足しているため、症状を改善できずに苦しい状況が継続していた。あるいは、Borthwick ら (2003) は患者が自己流で CRF に対処しているが、行った方略はどれも効果がなかったと報告している。同じく Richradson ら (1997) も、患者が独自にセルフケアとして行うがどれも効果がなく、CRF への対処をむしろ諦めてしまう傾向を指摘している。Lee ら (2008) は、台湾では患者がもっともよく行っている対処は座っていることであり、看護師の CRF の管理方法はエネルギーを温存させる方法をとっており、有効な支援ができていないことを指摘している。エネルギーを温存させる方法とは、何らかの活動する際にエネルギーが使用できるように、それまではエネルギーを蓄積させておく方法であり、安静にして過ごすことを奨励するものである。しかし一次的な休息は倦怠感の回復には意味があるが、安静を多くとることで身体機能の低下に結びつくのであれば、これは悪循環を引き起こすことにつながる可能性がある。日本においても看護師が患者に対する CRF への介入は、安静を促すことをもっともよく行っていた。しかしそのような介入をしている看護師自身も効果的な方法であるとは認識していなかった (香川ら：2007)。そのようなことから、専門家自身も、CRF に対する対処方法を熟知している状況ではなく、エネルギー温存療法以外に取る術がない現状であることが推察できる。

7. CRF への介入

CRF への介入方法は、薬物療法、運動療法、運動療法以外に分けて述べる。

1) 薬物療法

古くから CRF に対してはメチルフェニデートやステロイドが使用されてきた。メチルフェニデートは、アンフェタミンに類似した中枢神経刺激薬である。Minton ら (2011) は、メタ分析を用いて、メチルフェニデートのエビデンスを明らかにする取り組みを行った。結果、5種類の中枢神経刺激薬を使用したトライアルでは有意差を認めたが、いくつかはプラセボ以上の効果は十分検証されなかった。副

作用の出現では、メチルフェニデートとプラセボに差はなく、メチルフェニデートによって CRF を軽減できるが、その使用方法には注意を要することが喚起された。その理由として、メチルフェニデートを使用することで、依存症に移行する可能性がある。そのため進行がん患者には制限をしながら慎重に行ない、積極的治療期の患者であれば、短期間の使用にとどめるべきであるとの提案がなされている。

またガラナという学名 *paullinia cupna* というアマゾン原産植物の抽出エキスの有効性も検討されている。頭痛や腎障害、筋肉痛、抑うつ、CRF などの症状に補完療法として取り扱われている (Djubegovuc ら：2007)。非がん患者では、70 mg までの許容量で、認知能力や気分の改善を認めている (Haskell：2007)。また乳がんが放射線療法を受けている患者に1日1回50 mg、化学療法を受けている患者に1日に2回50mg 投与した結果、身体的かつ心理的 CRF に改善がみられている。しかも有害作用がないので、効果的で利用可能な薬物であるとの知見もみられる (de Oliveira Campos ら：2011)。しかし日本では薬物として認可されていない。

エリスロポエチン刺激因子 (以下 ESAs) は成長ホルモン刺激因子であり、高容量の化学療法を行った際に、ヘモグロビンレベルを増加させるために使用される。貧血が著しい時に、活力が増すことをエビデンスことが明らかになっている。しかし軽度の貧血では効果は明らかではない (Djubegovuc：2007)。Minton ら (2008) は、10件のメタ分析の中で、化学療法を受けている貧血の患者において、ESAs はプラセボよりも有意に効果が出ているとしている。エリスロポエチンの投与は、CRF を生じるとして貧血がある場合には有効な手段であるといえる。

コルチコイド (副腎皮質 ホルモン的一种) は、終末期患者に CRF の緩和のために使用した場合、抑うつと鎮痛剤の使用が減少した。短期的には CRF に対する効果は認められたものの、長期的研究をした場合は、有効性は検証されていない (Bruera ら：1985)。そのためコルチコイドは終末期においては期間を限定して使用することを奨励している。現在、日本において終末期のがん患者にはコルチコイドの使用はよく行っている。

他に中枢神経用剤のドネペジル (アルツハイマー型認知症治療剤、アリセプト[®]) では、有用性は見つからなかった (Bruera ら：2007)。

2) 運動療法

1980年代からCRFに対して運動による介入が盛んになった。Schwartz (2000) は、乳がんの補助化学療法中の患者に運動の介入を行った。運動をした群としなかった群では、運動を行った群の方が、CRFの平均値が低く、強いCRFを感じた期間が短く、QOLが高かった。Prockら (2005) は、11人の在宅療法中の患者に対し、理学療法士が運動能力や健康状態、疾患や機能、治療、個人の目標、運動の好みを考慮した28日間の運動の介入を行った。結果としてCRFは改善し、活動レベルが上昇している。Schwartzら (2002) は、インターフェロン療法中悪性黒色腫の患者に対し、運動療法と薬物療法を併用させての効果を検証している。運動療法と薬物療法を併用した患者の方が、CRFの状態はよく、身体機能も認知機能も上昇を認めた。運動療法単独の患者は認知機能の低下があった。

運動療法の場合、運動強度や持続時間がどの程度が適切なのかが判然としてこなかった。その中で、運動の持続時間に示唆を与えた研究として、Mockら (2001) の取り組みがある。乳がん患者に対してゆっくりとした歩行を奨励し、専門のスタッフが参加者個々に教育を行った。その結果、1週間に3日以上90分以上運動した群が、それ以下の運動群よりCRFや精神的苦痛、QOLの改善をさせていた。

McMillan (2011) の運動療法に関するメタ分析では、有酸素運動はCRFを軽減させる効果があり、筋骨格の状態をよくしている。しかし運動がなぜCRFに効果があるのかは、まだ明らかになっていないと結論づけている。またBrownら (2011) が行ったメタ分析でも、無作為化による実験研究を対象として集め44の研究を分析しているが、通常のケアと比べていずれでもCRFは軽減していた。さまざまな疾患に運動療法を適用させているが、リンパ腫、大腸癌、白血病においては、統計学的な有意差が不足しているためCRFを軽減させると結論づけはできなかった。また、乳がん患者のデータも対象の均一性が欠けているため、現在データの蓄積中である。特に効果的であったのは、理論的基盤のある運動療法と対象者が高齢者のサバイバーの場合であった。また、ゆっくりとした3~6METs (METsは「Metabolic equivalents」の略で、活動・運動を行った時に安静状態の何倍の代謝(カロリー消費)をしているかを表したもの)の運動強度であることが、がん関連CRFを顕著に減少させていた。しかし、いずれも運動がなぜCRFを改善させるのかについては、明らかにできていないと指摘している。

またWeertら (2010) は、運動療法と認知行動療法を比較して、どちらが効果的な介入であるかを実験した。運動療法と認知行動療法の組み合わせ、運動療法のみ、介入をしない3群を比較した結果、介入をしない群のCRFは軽減しなかったが、運動療法と認知行動療法の組み合わせと運動療法のみ群の比較では、両者ともCRFは軽減されたが、両者群に有意差はなかった。つまり認知療法そのものは、CRF軽減に効果を発揮していないと結論づけている。

Jacobsenら (2007) のシステマティックレビューでは、非薬物療法として精神的支援と運動療法の有効性を分析し、運動療法よりも精神的支援の方がCRFに対しては効果的であると述べている。

運動療法の有効性はほぼ実証されており、しかもゆっくりとした有酸素運動が効果的である。他の療法との比較では、CRFが精神的な状態との関連が密接であるため、精神的支援はCRFの緩和にとっては欠くことができない内容であろう。

3) 運動療法以外

リラクゼーションを取り入れた介入では、Kimら (2005) による、造血由来細胞移植患者のCRFに対して深呼吸によるリラクゼーションを試みている。30分のプログラムであり、深呼吸を6週間継続したことにより、CRFが軽減している。

教育的な支援を検討した研究では、Williamsら (2005) は、化学療法を受けている患者に対して副作用を管理する教育を行った場合、非介入群に比べて介入群のほうが副作用の程度は改善し、副作用に対する不安は軽減できたと報告している。Adamsenら (2005) は、多面的な運動療法を含んだ介入としてリラクゼーション、マッサージ、身体覚醒法を組み込んだ試みを行っている。筋肉の強度、身体的適合度、身体活動レベルに介入前後に差があり、CRFや痛みは軽減していた。しかし集合教育であったため脱落した者も多く、課題が残った。Reamら (2006) の研究は、準実験研究として介入群と非介入群を設け、CRFのアセスメントとモニタリング、CRFの教育、セルフケアのコーチング、情緒的サポートの4種類の介入を試みた。その結果介入群においてCRFや仕事等への影響が軽減していた。

CRFへの介入は、CRFに影響を与える要因となる症状も含めて介入することで、効果を発揮している。これまでのCRFモデルからも言えることであるが、CRFそのものはいくつもの要因が複雑に絡んで出現しているため、それらに対して多要因に対

応できる介入方法が効果をあげやすいと考えられる。また、教育的支援を提供して効果を発揮しているのは、これまで倦怠感の緩和に対して教育的介入がほとんどなされていなかった背景が推察される。また患者にとってCRFは日常的に経験する倦怠感と同様に捉えられ対処をしていることが考えられる。そのため教育的な支援をすることでCRFと日常的に経験する倦怠感の違いやCRFへの対処が認知されることで効果が出ていると推察される。

8. 今後の課題の検討

CRFは複雑に要因が関与した症状であり、そのまま放置することにより二次的な障害として、ADLの低下やCRFの増悪を引き起こす特徴がある。そして薬物療法で有効性を示されているものは、日本では認可されていない薬剤や中枢神経刺激薬である。また貧血を改善させることによりCRFが軽減することは明らかとなっているが、貧血を呈していないCRFを有する患者に対しては手つかずの状態である。そのため薬物療法によるCRFの緩和には限界がある。そして薬物以外の介入方法では、運動療法と運動療法以外があるが、運動療法では有効な運動と運動の程度が示されており、課題としては運動をいかに継続するのかがである。継続的に運動療法に取り組むための支援方法やシステムの構築にむけて今後介入の開発に取り組む必要がある。運動以外の介入では、リラクセーションも効果が見られている。また教育的介入や精神的介入による効果も期待できる。

日本におけるがん治療は、近年外来通院による化学療法や放射線療法の件数が増えており、がん患者は在宅で生活しながら治療を継続している。つまり有害作用のマネジメントの目標は、単に症状緩和ではなく、在宅でセルフマネジメントができることとなり、在宅における生活のQOLが高まる必要がある。そのような目的を目指した介入のあり方が検討されるべきであろう。

以下に今後介入の方向性を検討するための具体的な課題を述べる。

1) 医療者自身のCRFに対する教育の必要性

倦怠感は一般的に我々が経験する症状であるが、そのためにCRFに対し特別な対処が必要であるという認知が患者側にも医療者側にもなかなかなされてこなかった経緯がある。そのため今日でも医療者から適切な対処方法の提案がなされずに、経験に則した安静にするという対処だけに頼っている現状がある。また、治療による有害作用症状の一つである

が、CRFは生死に直結しない症状であるため、医療者にとって対処の必要性の優先順位が後に回されやすい傾向にあると考えられる。そのため、CRFに関する教育はまず医療者から始めなくてはならない。また、患者が在宅でCRFを有することで、身体的な問題だけでなく、精神的側面への影響、そして社会的役割の遂行が障害される。特に化学療法や放射線療法の発展により治療期が延長している今日では、長期生存者が社会的役割を担えないことによる苦痛は高いと想像される。そのような観点から医療者へのCRFへの問題意識を喚起していくことが肝要であると考えられる。

2) CRFマネジメントのための要因コントロール

CRFに関連する要因は多要因であるが、その中でもより関連の強い要因がある。1番は精神的要因である。抑うつや不安とCRFとの関連は強いいため、精神状態のアセスメントは欠かすことはできない。そして精神腫瘍科医との連携は密接にとらなければならない。がん患者には、告知期、治療期、進行再発期、終末期それぞれの局面があり、看護師は次のステージを見通しながら、今の不安と今後起こる不安を想定しながら患者のケアに当たる必要がある。そして精神的要因に対して治療的介入が必要かどうかの判断を的確に行っていかななくてはならない。

次にCRFに影響を与える他の身体症状をマネジメントすることである。悪心嘔吐は密接に関係がある症状であるが、今日では様々な支持療法における薬剤開発が進み、比較的コントロールしやすくなっている。薬物療法を基盤にしながら、緩和因子や増悪因子を定め、看護介入していくことは必要である。

そしてマネジメントするために患者自身がCRFへの対処に取り組む必要がある。しかしCRFを有している状態では、患者は何かに取り組むことに意欲がわきにくい。自己効力感がCRFに影響を与えている要因であるため、自己効力感を高めるための介入を行うことにもチャレンジをしいていく価値があると考えられる。また、患者は、CRFに対してどのような対処をすればいいのかわからない状態であるため、一般的な倦怠感とCRFの違いを知った上で、CRFへの対処の必要性を認知してもらうことが肝要である。

3) CRFへの介入方法

運動療法が一番エビデンスの明らかな方法である。しかし身体活動性が低下した終末期には不向き

であるし、CRF がごく強度な場合も、運動をすること自体が困難である。がん患者治療による CRF 出現の可能性が想定されるのであれば、予防的に運動療法を始めておき、筋力を維持させておくことも一つの方策であろう。がん患者の状態に応じた CRF への介入方法は今後いっそう検証されなくてはならない。そして現在もまだ運動療法がなぜ CRF を緩和するのかは明らかになっておらず、その点からの研究も必要である。

文献

- Adamsen L, Quist M, Midtgaard J, et al. (2005) : The effect of a multi-dimensional exercise intervention on physical capacity, well-being and quality of life in cancer patients undergoing chemotherapy. *Support Care Cancer*, 14(2), 116-127.
- Alexeeva I, Thomas BC, Pelletier G. (2008) : Psychosocial characteristics of cancer patients who choose to attend an educational session on cancer-related fatigue. *Cancer Nursing*, 31(5), 408-414.
- Borthwick D, Knowles G, McNamara S, et al. (2003) : Assessing fatigue and self-care strategies in patients receiving radiotherapy for non-small cell lung cancer. *European Journal of Oncology Nursing*, 7(4), 31-41.
- Brown CJ, Huedo-Medina BT, Pescatello SL, et al. (2011) : Efficacy of exercise intervention in modulating cancer-related fatigue among adult cancer survivors, A meta-analysis. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention*, 20(1), 123-133.
- Bruera E, Roca F, Cedaro I, et al. (1985) : Action of oral methylprednisolone in terminal cancer patients: a prospective randomized double-blind study. *Cancer Treatment Reports*. 69(7-8), 751-754.
- Bruera E, Osta B, Valero, et al. (2007) : Donepezil for cancer fatigue: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Journal Clinical Oncology*, 25(23), 3475-3481.
- Byer LK, Berger MA, Bakken LS, et al. (2006) : Impact of adjuvant breast cancer chemotherapy on fatigue, other symptoms, and quality of life. *Oncology Nursing Forum*, 33(1), E18-E26.
- de Oliveira Campos MP, Martins RRLC, Hassan BJ, et al. (2011) : Guarana (*Paullinia cupana*) improves fatigue in breast cancer patients undergoing systemic chemotherapy. *Journal of Alternative and Complementary Medicine*, 17(6), 505-512.
- Djubevovic B (2007) : Erthyropeitin use in oncology: A summary of the evidence and practice guidelines comparing efforts of the Cochran Review group and Blue Cross/Blue Shield to set up the ASCO/Ash guidelines. *Best practice and Research, Clinical Hematology*, 18, 455-466.
- 福田敦子, 山田忍, 宮脇郁子, 他 (2004) : 外来がん化学療法患者の生活障害に関する研究 消化器がん患者の生活障害の実態調査, 神戸大学医学部保健学科紀要, 19, 41-57.
- Haskell CE, Kennedy DO, Wesnes KA, et al. (2007) : A double-blind, placebo-controlled, multi-dose evaluation of the acute behavioral effect of guarana in humans. *Journal of psychopharmacology*, 21(1), 65-70.
- Hoffman A, Eye A, Gift A, et al. (2008) : Testing a theoretical model of perceived self-efficacy for cancer-related fatigue self-management and optimal physical functional status. *Oncology Nursing Forum*, 35(5), 815-881.
- 井上正康, 倉恒 弘彦, 渡辺 恭良他 (2001) : 疲労の科学, 講談社, 東京.
- Irvine D, Vincent L, Graydon JE, et al. (1994) : The prevalence and correlates of fatigue in patients receiving treatment with chemotherapy and radiotherapy. A comparison with the fatigue experienced by healthy individuals, *Cancer Nursing*, 17(5), 367-378.
- Gutstein HB (2001) : The biologic basis of fatigue. *Cancer*, 15(92), 1678-1683.
- Jacobsen PB, Donovan KA, Vadaparampil ST et al. (2007) : Systematic review and meta-analysis of psychological and activity-based interventions for cancer-related fatigue. *Health Psychology*, 26(6), 660-667.
- 香川由美子, 後藤淳, 杉本吉美 (2007) : がん関連倦怠感に関する看護師の認識とケア行動の関連, 日本看護研究学会中国・四国地方会第 20 回学術集会抄録集, 47.
- 川辺圭一 (2003) : 全身倦怠感, *Modern Physician*, 23(3), 393-395.
- Kennedy DO, Haskell CF, Robertson B et al. (2007) : Improved cognitive performance and mental fatigue following a multi-vitamin and mineral supplement with added guaraná (*Paullinia cupana*). *Appetite*, 50(2-3), 506-513.
- Kim SD, Kim HS (2005) : Effects of a relaxation breathing exercise on fatigue in haemopoietic stem cell transplantation patients. *Journal of Clinical Nursing*, 14(1), 51-55.
- Lee YH, Tsai YF, Lai YH, et al. (2008) : Fatigue experience and coping strategies in Taiwanese lung cancer patients receiving chemotherapy. *Journal of Clinical Nursing*, 17(7), 876-883.
- McMillan EM (2011) : Exercise is an effective treatment modality for reducing cancer-related fatigue and improving physical capacity in cancer patients and survivors: a meta-analysis. *Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism*, 36(6), 892-903.
- Minton O, Richardson A, Sharpe M et al. (2008) : A systematic review and meta-analysis of the pharmacological treatment of cancer-related fatigue. *J Natl Cancer Inst*. 100(16), 1155-1166.
- Minton O, Richardson A, Sharpe M, et al. (2011) : Psychostimulants for the management of cancer-related fatigue: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Pain and Symptom management*, 41(4), 761-767.
- Mock V, Dow KH, Meares CJ, et al. (1997) : Effects of exercise on fatigue, physical functioning, and emotional distress during radiation therapy for breast cancer. *Oncology Nursing Forum*, 24(6), 991-1000.
- Mock V, Pickett M, Mary E. et al. (2001) : Fatigue and Quality of Life Outcomes of Exercise During Cancer Treatment. *Cancer Practice*, 9(3), 119-127.
- Morrow T, Siegel M, Boone S et al. (2002) : Chemotherapy

- dose intensity determination as a quality of care measure for managed care organizations in the treatment of early-stage breast cancer. *American Journal of Medical Quality*, 17(6), 218-224.
- Nail L, Jones L, Greene D, et al. (1991) : Use and perceived efficacy of self-care activities in patents chemotherapy. *Oncology Nursing Forum*, 18(5), 883-887.
- Oh SH, Seo SW (2011) : Systematic review and meta-analysis of the correlates of cancer related fatigue. *Worldviews on Evidence-Based Nursing Fourth Quarter*, 191-201.
- Olson K (2007) : A new way of thinking about fatigue: a reconceptualization. *Oncology Nursing Forum*, 34(1), 93-99.
- Piper BF, Lindsey AM, Dodd MJ. (1987) : Fatigue mechanisms in cancer patients: developing nursing theory. *Oncology Nursing Forum*, 4(6), 7-23.
- Porock D, Beshears B, Hinton P, et al. (2005) : Nutritional, functional, and emotional characteristics related to fatigue in patients during and after biochemotherapy. *Oncology Nursing Forum*, 32(3), 661-667.
- Ream E, Richardson A, Alexander-Dann C (2006) : Supportive intervention for fatigue in patients undergoing chemotherapy: a randomized controlled trial. *Journal of Pain and Symptom Management*, 31(2), 148-161.
- Richardson A, Ream EK (1997) : Self-care behaviors initiated by chemotherapy patients in response to fatigue. *International Journal of Nursing Studies*, 4(1), 35-43.
- Schwartz LA. (2000) : Daily Fatigue Patterns and Effect of Exercise in Women with Breast Cancer, *Cancer Practice*, 8(1), 16-24.
- Schwartz LA, Thompson JA, Masood N. (2002) : Interferon-induced fatigue in patients with melanoma: a pilot study of exercise and methylphenidate. *Oncology Nursing Forum*, 29(7), E85-90.
- 嶋中ますみ (2002) : 倦怠感と活動低下. 142-151, 足利幸乃 : 消化器がん化学療法と看護, メディカ出版, 大阪.
- Weert VE, May MA, Korstjens I, et al. (2010) : Cancer-related fatigue and rehabilitation: Cancer-related fatigue and rehabilitation: a randomized controlled multicenter trial comparing physical training combined with cognitive-behavioral therapy with physical training only and with no intervention. *Physical Therapy*, 90(10),1413-1425.
- Williams AS, Schreier MA (2005) : The role of education in managing fatigue, anxiety and sleep disorder in women undergoing chemotherapy for breast cancer. *Applied Nursing Research*, 18, 138-147.
- Winningham ML, Nail LM, Burke MB, et al. (1994) : Fatigue and the cancer experience: the state of the knowledge. *Oncology Nursing Forum*, 21(1), 23-36.
- Winters-Stone KM, Bennett JA, Nail L, et al. (2008) : Strength, physical activity, and age predict fatigue in older breast cancer survivors. *Oncology Nursing Forum*, 35(5), 815-821.
- Wood JL, Nail ML, Gilster, A, et al (2006) : Cancer Chemotherapy-Related Symptoms: Evidence to Suggest a Role for Proinflammatory Cytokines, *Oncology Nursing Forum*, 33(3), 523-542.
- Wu HS, McSweeney M. (2007) : Cancer-related fatigue: "It's so much more than just being tired". *European Journal of Oncology Nursing*, 11(2), 117-125.
- Yurtsever S. (2007) : The experience of fatigue in Turkish patients receiving chemotherapy. *Oncology Nursing Forum*, 34(3), 721-728.
- Von Hoff DD. (1998) : Promising new agents for treatment of patients with colorectal cancer. *Seminars in Oncology*, 25(5), 47-52.