

NCCN 腫瘍学臨床実践ガイドライン™

癌に伴う倦怠感

2008年 第1版

つづく

NCCN癌に伴う倦怠感：委員会委員

Ann M. Berger, PhD, RN, AOCN #
UNMC Eppley Cancer Center at
The Nebraska Medical Center

Amy Pickar Abernethy, MD †
Duke Comprehensive Cancer Center

Ashley Atkinson, RN, MSN, OCN #
University of Alabama at Birmingham
Comprehensive Cancer Center

Andrea M. Barsevick, DNSc, RN, AOCN #
Fox Chase Cancer Center

David Cella, PhD θ
Robert H. Lurie Comprehensive Cancer
Center of Northwestern University

Bernadine Cimprich, PhD, RN #
University of Michigan
Comprehensive Cancer Center

Charles Cleeland, PhD θ
The University of Texas
M. D. Anderson Cancer Center

Mario A. Eisenberger, MD † ω
The Sidney Kimmel Comprehensive
Cancer Center at Johns Hopkins

Carmen P. Escalante, MD †
The University of Texas
M. D. Anderson Cancer Center

Pamela Hinds, PhD, RN #
St. Jude Children's Research Hospital/
University of Tennessee Cancer Institute

Paul B. Jacobsen, PhD θ
H. Lee Moffitt Cancer Center &
Research Institute

Phyllis Kaldor, RN, MS, OCN #
Arthur G. James Cancer Hospital and
Richard J. Solove Research Institute at
The Ohio State University

Matthew J. Loscalzo, MSW £
City of Hope

Barbara A. Murphy, MD † £
Vanderbilt-Ingram Cancer Institute

Tracey O'Connor, MD †
Roswell Park Cancer Institute

William F. Pirl, MD θ
Dana-Farber/Brigham and Women's Cancer
Center |
Massachusetts General Hospital Cancer Center

Hope S. Rugo, MD † ‡ ξ
UCSF Helen Diller Family
Comprehensive Cancer Center

Paul Sabbatini, MD † †
Memorial Sloan-Kettering
Cancer Center

F. Marc Stewart, MD †
Fred Hutchinson Cancer Research Center/
Seattle Cancer Care Alliance

Lynne I. Wagner, PhD θ
Robert H. Lurie Comprehensive
Cancer Center of Northwestern University

#看護学

†腫瘍内科学

θ保健行動を含む精神医学、心理学

ω泌尿器学

£緩和治療、疼痛管理、パストラルケアおよび腫瘍学ソーシャルワークを含む支持療法

†血液学/腫瘍血液学

ξ骨髄移植

†内科学

*文書委員会委員

つづく

目次

[NCCN癌に伴う倦怠感：委員会委員](#)[ガイドライン更新事項の要約](#)[癌に伴う倦怠感の定義 \(FT-1\)](#)[青少年と成人の癌に伴う倦怠感管理における標準的ケア \(FT-2\)](#)[癌に伴う倦怠感のスクリーニング \(FT-3\)](#)[一次評価 \(FT-4\)](#)[積極的治療のためのインターベンション \(FT-5\)](#)[長期経過観察のためのインターベンション \(FT-6\)](#)[終末期のためのインターベンション \(FT-7\)](#)[ガイドライン索引](#)[癌に伴う倦怠感ガイドラインを印刷する](#)

[この文書の利用に関するヘルプは
ここをクリック](#)

原稿

原稿は、アルゴリズムの
更新に合わせて更新される。

参考文献

臨床試験：NCCNは、すべての癌患者に対する最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に勧められる。

NCCN加盟施設における臨床試験のオンライン検索は[ここをクリック](#)：

nccn.org/clinical_trials/physician.html

NCCN コンセンサスカテゴリー：

特に指定のない限り推奨事項はすべてカテゴリー1-2Aである。

[「NCCNコンセンサスカテゴリー」](#)を参照

このガイドラインは、現在受け入れられている治療アプローチに対する見解について、執筆者らが合意に達した内容を記したものである。このガイドラインを適用または参照しようとしている臨床医には、個別の臨床状況に応じて医学的判断を下した上で、患者のケアまたは治療法を決定することが期待される。全国総合癌ネットワークは、その内容、使用、または適用についていかなる表明も保証も行うものではなく、その適用または使用についていかなる責任も負わない。このガイドラインの著作権は全国総合癌ネットワークにある。NCCNの書面による許諾なく本ガイドラインおよびここに含まれるイラストを複製することは、いかなる形態においても禁止する。©2008.

ガイドライン更新事項の要約（2の1）

癌に伴う倦怠感ガイドライン 4.2007 版から 1.2008 版への主要変更点を以下にまとめる。

(FT-1)

- 定義を「癌に伴う倦怠感とは、…つらく持続する主観的な身体的、感情的および/または認知的倦怠感…」に変更。

(FT-2)

- 最初に「倦怠感が孤立した症状であることはまれで、多くは疼痛、苦痛、貧血、睡眠障害などの他の症状とともに症候群として現れる。」という黒点項目を新たに追加。
- 5番目の黒点：「…すべての病期、ならびに治療前、治療中および治療後…」に変更。
- 8番目の黒点：「…個々の患者のニーズにインターベンションを個別化することができる集学的チームによって最もうまく達成される。」に変更。

(FT-3)

- 最初のカラム：委員会が推奨スクリーニング法に年齢範囲を設定。
- 2番目のカラム：委員会が「なし～軽度」、「中等度」、「重度」の重篤度スコアを年齢別に規定。
- 3番目のカラム：「教育プラス…共通の戦略…」を「教育プラス…一般的戦略…」に変更。
- 脚注「c」を新規作成。

(FT-4)

- 集中的病歴聴取：
 - 委員会が「処方薬/一般薬およびサプリメント」を追加。
 - 3番目の黒点：「詳しい倦怠感評価」を「詳しい倦怠感歴聴取」に変更。
- 治療可能な寄与因子の評価：
 - 4番目の黒点：委員会が睡眠障害の後に「閉塞性睡眠時無呼吸、下肢静止不能症候群、ナルコレプシー、不眠」といった例を追加。

[次ページに続く](#)

注意：特に指定のない限り推奨事項はすべてカテゴリ-2Aである。
臨床試験：NCCNは、すべての癌患者に対する最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に勧められる。

ガイドライン更新事項の要約 (2の2)

癌に伴う倦怠感ガイドライン 4.2007 版から 1.2008 版への主要変更点を以下にまとめる。

(FT-5)

- 最初のカラム: 「倦怠感レベルの毎日の自己モニタリング」を「倦怠感レベルの自己モニタリング」に変更し、最初のカラムから 2 番目のカラムの最初の黒点に移動。
- 2 番目のカラム:
 - 「エネルギー管理」の 7 番目の矢印: 「夜間の睡眠を妨げない昼寝」を「夜間の睡眠の質に干渉しないよう昼寝を 45 分以下に制限する」に変更 (FT-6 と FT-7 についても)。
 - 3 番目の黒点: 「気晴らし」を「気晴らしをする」に変更。
- 3 番目のカラム、非薬理的: (FT-6 と FT-7 についても)
 - 活動の強化:
 - ◇ 3 番目の矢印: 作業療法を追加。
 - ◇ 4 番目の矢印: 新しい項目「転移病巣や他の疾患による制限」を追加 (FT-5 のみ)。
 - 心理社会的インターベンション: 新しい項目「認知・行動療法」を追加 (FT-6 と FT-7 についても)。
 - 睡眠療法: 委員会が「睡眠の質を最適化」を削除し、「睡眠制限、睡眠衛生、および刺激制御」に置換。
 - 委員会が「家族との交流」を削除。
- 4 番目のカラム: 委員会が独立した勧告としての「メチルフェニデートを考慮」を削除し、「精神刺激薬を考慮」の後に例として「メチルフェニデートまたはモダファンル」を、最適な用法・用量は未確定であることも述べた薬理的インターベンションに関する注意書きの脚注「h」を添えて追加。
- 積極的治療、長期経過観察、および終末期治療の相違の検討に関する脚注「e」を追加。
- 文化特異的で患者の個別のニーズに合わせたインターベンションに関する脚注「f」を追加。

(FT-6)

- 最初のカラム: 「倦怠感の定期的自己モニタリング」を「倦怠感の自己モニタリング」に変更。
- 現在の治療の調節と非薬理的管理の考慮に関する脚注「i」を追加。

注意: 特に指定のない限り推奨事項はすべてカテゴリ 2A である。

臨床試験: NCCN は、すべての癌患者に対する最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に勧められる。

癌に伴う倦怠感の定義

癌に伴う倦怠感とは、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、感情的かつ/または認知的倦怠感または消耗感をいう。

注意：特に指定のない限り推奨事項はすべてカテゴリ2Aである。

臨床試験：NCCNは、すべての癌患者に対する最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に勧められる。

青少年と成人の癌に伴う倦怠感管理における標準的ケア

- 倦怠感が孤立した症状であることはまれで、多くは疼痛、苦痛、貧血、睡眠障害などの他の症状とともに症候群として現れる。そのため、診断、治療、および病期に応じて変動し得る複数の症状について患者をスクリーニングする。
- 倦怠感は主観的な体験であるため、患者の自己申告やその他のデータソースを利用して系統的に評価する。
- 倦怠感のスクリーニング、評価、および管理は臨床実践ガイドラインに従って行う。
- すべての患者について倦怠感に関するスクリーニングを、初診時、癌の治療中および治療後には定期的に、さらに臨床的必要性に応じて実施する。
- すべての年齢群、すべての病期、ならびに治療前、治療中および治療後を通じて、倦怠感を認識、評価、モニター、および記録し、遅滞なく治療する。
- 患者とその家族に倦怠感の管理は全体的健康管理にとって不可欠なものであることを知らせる。
- 倦怠感の評価と管理の経験を積んだ医療関係者が、適時に相談に応じられるようにしておく。
- 倦怠感管理に関するガイドラインの実施は、個々の患者のニーズに個別化したインターベンションを行うことができる集学的チームによって最もうまく達成される。
- 医療関係者が倦怠感の評価と管理に関する知識と技能を身につけられるよう、教育および訓練プログラムを実施する。
- 癌に伴う倦怠感を臨床健康アウトカム試験に組み入れる。
- 倦怠感管理の質を施設内の継続的品質向上（CQI）プロジェクトに組み入れる。
- 医療契約に倦怠感管理の医療費償還制を組み込む。
- 身体障害保険の適用範囲に倦怠感の継続的影響を含める。
- リハビリテーションを癌の診断と同時に開始する。

注意：特に指定のない限り推奨事項はすべてカテゴリー2Aである。

臨床試験：NCCNは、すべての癌患者に対する最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に勧められる。

スクリーニング

バイタルサインとしての倦怠感についてすべての患者を定期的にスクリーニング^{a,b}

- 12歳超：
 - 重篤度：0～10スケール^c
(0=倦怠感なし；10=想像できる最悪の倦怠感) または
なし、軽度、中等度、重度
- 7～12歳：
 - 重篤度：1～5スケール
(1=倦怠感なし；5=最悪)
- 5～6歳
 - 「疲れている」または「疲れていない」を使用

なし～軽度
(0～3)^{a,b}

- 7～12歳 (1～2)
- 5～6歳 (疲れていない)

教育プラス倦怠感管理の一般的戦略^d

継続して再評価

中等度 (4～6)^{a,b}
または重度 (7～10)^{a,b}

- 7～12歳
 - 中等度 (3) または重度 (4～5)
- 5～6歳
 - 中等度または重度 (疲れている)

教育プラス倦怠感管理の一般的戦略^d

[一次評価 \(FT-4\) を参照](#)

^a 推奨スクリーニング法：「最近7日間の倦怠感は何から10のスケールのどれに当たりますか。」

^b 小児用の倦怠感スケールは単純化する：幼い子ども (6～7歳未満) のスクリーニングには「疲れている」または「疲れていない」を使用する。

^c Butt, Z., Wagner, L.I., Beaumont, J.L., Paice, J.A., Peterman, A.H., Shevrin, D., Von Roenn, J.H., Carro, G., Straus, J.L., Muir, J.C., & Cella, D. (近刊) Use of a single-item screening tool to detect clinically significant fatigue, pain, distress, and anorexia in ambulatory cancer practice. Journal of Pain and Symptom Management.

^d 臨床状態に基づいて「患者/家族の教育とカウンセリング」と「倦怠感管理のための一般的戦略」を参照：[積極的治療 \(FT-5\)](#)、[長期経過観察 \(FT-6\)](#)、[終末期 \(FT-7\)](#)

注意：特に指定のない限り推奨事項はすべてカテゴリ2Aである。

臨床試験：NCCNは、すべての癌患者に対する最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に勧められる。

一次評価の倦怠感スコア：中等度または重度

患者の臨床状態

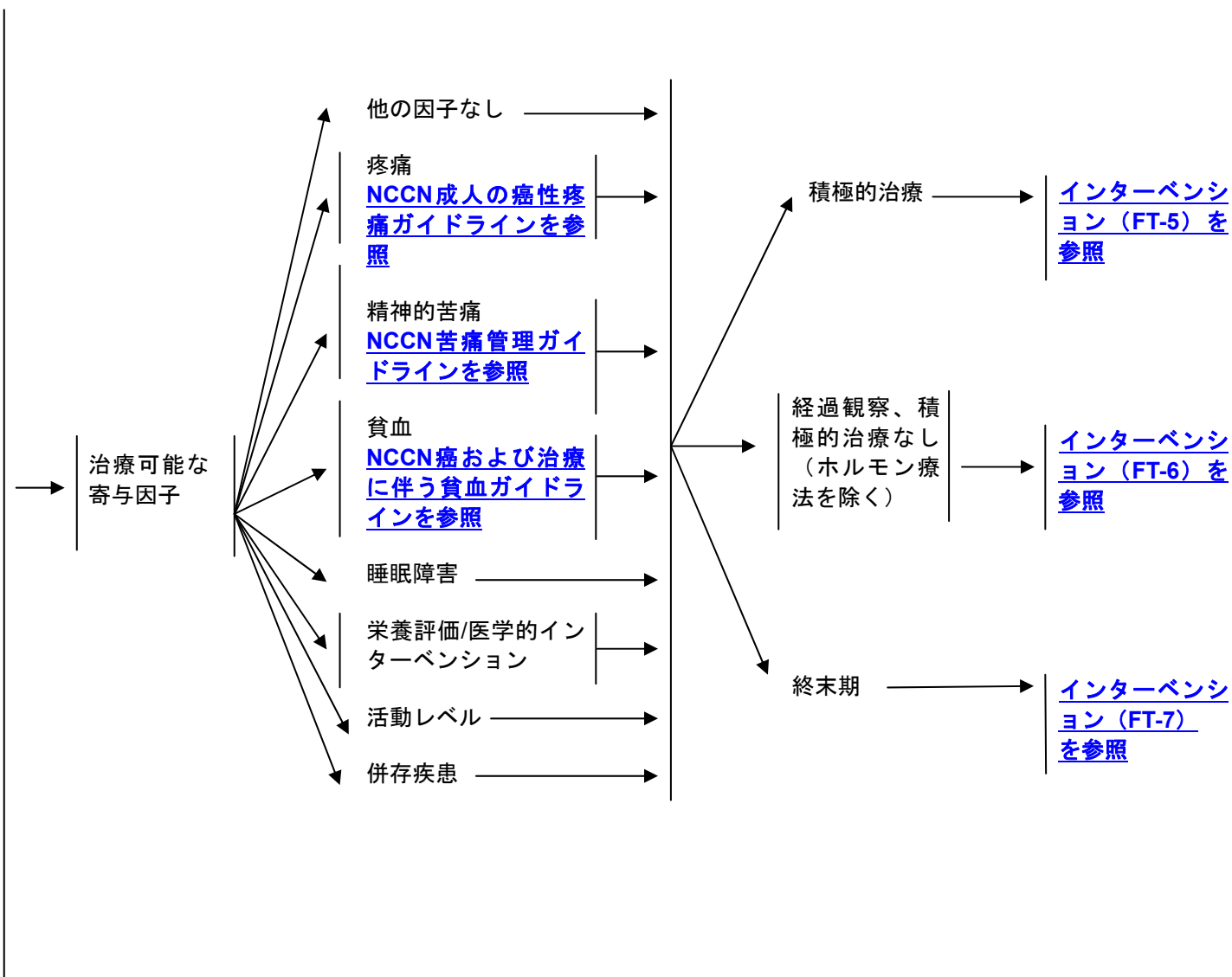
集中的病歴聴取

- 疾患状態と治療
 - 再発または進行を除外
 - 現在の投薬/投薬の変更
 - 処方薬/一般薬およびサプリメント
- 器官系の検査
- 詳しい倦怠感歴聴取
 - 発症、パターン、持続期間
 - 経時的変化
 - 付随または緩和因子
 - 身体機能の妨害

治療可能な寄与因子の評価：

- 疼痛
- 精神的苦痛
 - 抑鬱
 - 不安
- 貧血
- 睡眠障害（例えば閉塞性睡眠時無呼吸、下肢静止不能症候群、ナルコレプシー、不眠）
- 栄養評価
 - 栄養/カロリー摂取の変化
 - 体液電解質のアンバランス：ナトリウム、カリウム、カルシウム、マグネシウム
- 活動レベル
 - 活動低下
 - 体力低下
- 併存疾患
 - 感染
 - 心機能障害
 - 肺機能障害
 - 腎機能障害
 - 肝機能障害
 - 神経機能障害
 - 内分泌機能障害（甲状腺機能低下症、性腺機能低下症、副腎機能不全）

12歳超（4～10）、7～12歳（3～5）、5～6歳（疲れている）



注意：特に指定のない限り推奨事項はすべてカテゴリ-2Aである。
臨床試験：NCCNは、すべての癌患者に対する最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に勧められる。

積極的治療中の患者のためのインターベンション^g 特異的インターベンション

患者/家族の教育と カウンセリング

倦怠感管理のための一般的戦略

非薬理的^f

薬理的

治療中および治療後の既知の倦怠感パターンに関する情報

- 治療に関連した倦怠感は疾患進行の指標ではないことを伝えて安心させる

- 倦怠感レベルの自己モニタリング
- エネルギー管理
 - 優先順位を設定する
 - ペースを整える
 - 人に任せる
 - エネルギーがピークに達するときの活動をリストアップする
 - 省力化器具
 - 不要不急の活動は後回しにする
 - 夜間の睡眠の質に干渉しないよう昼寝を45分以下に制限する
 - スケジュールに基づいた日課
 - 一度に取り組む活動は1つにする
- 気晴らしをする
(例えばゲーム、音楽、読書、社交活動)

- 活動の強化 (カテゴリー1)
 - 活動の最適レベルを維持する
 - 運動プログラムの開始を考慮する
 - リハビリテーションへの紹介を考慮する: 理学療法、作業療法および物理療法医学
 - 注意:
 - * 骨転移
 - * 免疫抑制/好中球減少症^g
 - * 血小板減少症
 - * 貧血
 - * 発熱
 - * 転移病巣や他の疾患による制限
- 心理社会的インターベンション(カテゴリー1)
 - 認知・行動療法
 - ストレス管理
 - リラクゼーション
 - 支援団体
- 注意力回復療法 (例えば自然) [\(原稿を参照\)](#)
- 栄養相談
- 睡眠療法 [\(原稿を参照\)](#)
 - 睡眠制限
 - 睡眠衛生
 - 刺激制御

- 他の倦怠感原因が除外されれば精神刺激薬 (メチルフェニデートまたはモダフィニル) を考慮^h
- 必要に応じて貧血を治療 [\(NCCN癌および治療に伴う貧血ガイドラインを参照\)](#)
- 睡眠薬を考慮

再評価
[\(FT-4 を参照\)](#)

^g積極的治療、長期経過観察、および終末期治療の相違の検討については原稿を参照 [\(原稿を参照\)](#)。

^f個人の状況や資源はそれぞれ異なることから、すべての患者がこれらの選択肢を取り入れることができるとは限らないため、インターベンションは文化特異的で患者とその家族のニーズに合わせたものとする。(Sahler, O J Z., Varni, JW, Fairclough, D L, Butler R W, et al. Problem-Solving Skills Training for Mothers of Children with Newly Diagnosed Cancer: A Randomized Trial. Journal of Developmental & Behavioral Pediatrics. 23(2):77-86, April 2002)

^g環境が問題である。感染のリスクが低い環境に活動を制限する。

^h薬理的インターベンションはまだ研究段階にあるが、一部の患者では倦怠感の症状を改善させることが報告されている。得られているエビデンスはメチルフェニデートがやや多く、モダフィニルがやや少ない。これらの薬物の使用には注意が必要で、治療および疾患に特異的な障害であることが特徴付けられるか除外されるまでは使用しない。癌患者への精神刺激薬使用に最適な用法・用量は未確定である。

注意: 特に指定のない限り推奨事項はすべてカテゴリー2Aである。

臨床試験: NCCNは、すべての癌患者に対する最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に勧められる。

長期経過観察中の患者のためのインターベンション^g 特異的インターベンション

患者/家族の教育とカ ウンセリング

治療中および治療後の既知の倦怠感パターンに関する情報

- 倦怠感レベルの自己モニタリング



倦怠感管理のための一般的戦略

- エネルギー管理
 - 優先順位を設定する
 - ペースを整える
 - 人に任せる
 - エネルギーがピークに達するときの活動をリストアップする
 - 省力化器具
 - 不要不急の活動は後回しにする
 - 夜間の睡眠の質に干渉しないよう昼寝を45分以下に制限する
 - スケジュールに基づいた日課
 - 一度に取り組む活動は1つにする
- 気晴らしをする
(例えばゲーム、音楽、読書、社交活動)



非薬理的^f

- 活動の強化 (カテゴリー1)
 - 活動の最適レベルを維持する
 - 運動プログラムの開始を考慮する
 - リハビリテーションへの紹介を考慮する: 理学療法、作業療法、物理療法医学
 - 注意:
 - * 治療の遅発効果 (例えば心筋症)
- 心理社会的インターベンション (カテゴリー1)
 - 認知・行動療法
 - ストレス管理
 - リラクゼーション
 - 支援団体
- 注意力回復療法 (例えば自然) [\(原稿を参照\)](#)
- 栄養相談
- 睡眠療法 [\(原稿を参照\)](#)
 - 睡眠制限
 - 睡眠衛生
 - 刺激制御



薬理的^h

- 他の倦怠感原因が除外されれば精神刺激薬 (メチルフェニデートまたはモダフィニル) を考慮^h
- 必要に応じて貧血を治療 [\(NCCN癌および治療に伴う貧血ガイドラインを参照\)](#)
- 睡眠薬を考慮



再評価
[\(FT-4 を参照\)](#)

^g積極的治療、長期経過観察、および終末期治療の相違の検討については原稿を参照 [\(原稿を参照\)](#)。

^f個人の状況や資源はそれぞれ異なることから、すべての患者がこれらの選択肢を取り入れることができるとは限らないため、インターベンションは文化特異的で患者とその家族のニーズに合わせたものとする。(Sahler, O J Z., Varni, JW, Fairclough, D L, Butler R W, et al. Problem-Solving Skills Training for Mothers of Children with Newly Diagnosed Cancer: A Randomized Trial. Journal of Developmental & Behavioral Pediatrics. 23(2):77-86, April 2002)

^h薬理的インターベンションはまだ研究段階にあるが、一部の患者では倦怠感の症状を改善させることが報告されている。得られているエビデンスはメチルフェニデートがやや多く、モダフィニルがやや少ない。これらの薬物の使用には注意が必要で、治療および疾患に特異的な障害であることが特徴付けられるか除外されるまでは使用しない。癌患者への精神刺激薬使用に最適な用法・用量は未確定である。

ⁱ疼痛、睡眠障害、その他の症状および併存疾患に対する薬物などの現在の治療の調節。緩和的放射線照射、神経ブロックまたは硬膜外管理など、疼痛の非薬理的な管理を考慮してもよい。

注意：特に指定のない限り推奨事項はすべてカテゴリー2Aである。

臨床試験：NCCNは、すべての癌患者に対する最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に勧められる。

終末期患者のためのインターベンション^{e,j}

特異的インターベンション

患者/家族の教育とカ ウンセリング

治療中および治療後の既知の倦怠感パターンに関する情報

- 予想される終末期症状
- 強度が変動し得る

倦怠感管理のための一般的戦略

- エネルギー管理
 - 優先順位を設定する
 - ペースを整える
 - 人に任せる
 - エネルギーがピークに達するときの活動をリストアップする
 - 省力化および補助器具
 - 不要不急の活動は排除する
 - 夜間の睡眠の質に干渉しないよう昼寝を45分以下に制限する
 - スケジュールに基づいた日課
 - 一度に取り組む活動は1つにする
 - 貴重な活動のためにエネルギーを温存する
- 気晴らしをする
(例えばゲーム、音楽、読書、社交活動)

非薬理的^{fj}

- 活動の強化 (カテゴリー1)
 - 活動の最適レベルを維持する
 - リハビリテーションへの紹介を考慮する：理学療法、作業療法、物理療法医学
 - 注意：
 - * 骨転移
 - * 免疫抑制/好中球減少症^g
 - * 血小板減少症
 - * 貧血
 - * 発熱
- 心理社会的インターベンション (カテゴリー1)
 - 認知・行動療法
 - ストレス管理
 - リラクゼーション
 - 支援団体
- 注意力回復療法 (例えば自然) [\(原稿を参照\)](#)
- 栄養相談
- 睡眠療法 [\(原稿を参照\)](#)
 - 睡眠制限
 - 睡眠衛生
 - 刺激制御

薬理的

- 他の倦怠感原因が除外されれば精神刺激薬 (メチルフェニデートまたはモダフィニル) を考慮^h
 - コルチコステロイド (プレドニゾンまたはデキサメタゾン) を考慮
- 必要に応じて貧血を治療 [\(NCCN癌および治療に伴う貧血ガイドラインを参照\)](#)
- 睡眠薬を考慮

再評価
[\(FT-4を参照\)](#)

^e積極的治療、長期経過観察、および終末期治療の相違の検討については原稿を参照 [\(原稿を参照\)](#)。

^f個人の状況や資源はそれぞれ異なることから、すべての患者がこれらの選択肢を取り入れることができるとは限らないため、インターベンションは文化特異的で患者とその家族のニーズに合わせたものとする。(Sahler, O J Z., Varni, JW, Fairclough, D L, Butler R W, et al. Problem-Solving Skills Training for Mothers of Children with Newly Diagnosed Cancer: A Randomized Trial. Journal of Developmental & Behavioral Pediatrics. 23(2):77-86, April 2002)

^g環境が問題である。感染のリスクが低い環境に活動を制限する。

^h薬理的インターベンションはまだ研究段階にあるが、一部の患者では倦怠感の症状を改善させることが報告されている。得られているエビデンスはメチルフェニデートがやや多く、モダフィニルがやや少ない。これらの薬物の使用には注意が必要で、治療および疾患に特異的な罹患であることが特徴付けられるか除外されるまでは使用しない。癌患者への精神刺激薬使用に最適な用法・用量は未確定である。

J [NCCN苦痛緩和医療ガイドラインも参照](#)。

注意：特に指定のない限り推奨事項はすべてカテゴリー2Aである。

臨床試験：NCCNは、すべての癌患者に対する最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に勧められる。

原稿 アルゴリズムの更新に合わせて更新中。最終更新 2007年2月29日

NCCN コンセンサスカテゴリー

カテゴリー1：高レベルのエビデンスに基づき、推奨が適切であるという点で NCCN 内のコンセンサスが統一している。

カテゴリー2A：臨床経験を含むやや低いレベルのエビデンスに基づき、推奨が適切であるという点で NCCN 内のコンセンサスが統一している。

カテゴリー2B：臨床経験を含むやや低いレベルのエビデンスに基づき、推奨が適切であるという点で NCCN 内のコンセンサスが統一していない（ただし大きな意見の不一致はない）。

カテゴリー3：推奨が適切であるという点で NCCN 内に大きな意見の不一致がある。

特に指定のない限り推奨事項はすべてカテゴリー2A である。

概要

倦怠感は癌患者によく見られる症状であり、細胞傷害性化学療法、放射線治療、骨髄移植、または生体反応調節剤治療を受けている患者のほぼ全員に発生する¹⁻¹⁰。癌患者の70～100%が経験するこの問題は、倦怠感を誘発する多様な治療や高頻度、高用量プロトコルの使用の増加によって悪化してきている¹¹。転移性疾患がある患

者では癌に伴う倦怠感の罹患率が75%を超え、無再発の癌患者は倦怠感について治療終了から数か月後や数年後にさえ生活に悪影響を及ぼす症状であると報告している¹²⁻²¹。くたびれ、倦怠感、および消耗には概念的相違があるが、一貫した区別はなされていない^{22,23}。患者の認識では、倦怠感は癌とその治療に伴う最もつらい症状であり、疼痛や悪心・嘔吐はほとんどの患者で一般に投薬によって管理できるため、これらより倦怠感の方がつらいといわれる^{24,25}。

癌患者の倦怠感はいままで、実際よりも報告、診断、治療ともになされることが少なかった。癌患者は倦怠感が激しくなると、生活を意味のあるものにして自分の役割や活動を完全に遂行できなくなるため、持続的な癌に伴う倦怠感クオリティオブライフ（QOL）に影響する^{15,26-28}。医療関係者は、患者がこのつらい症状を管理し、できるだけ完全な生活を送るのを手助けしようと奮闘を続けている。癌治療が成功するようになった現在、医療関係者は治療の遅発的影響に関連した患者の長期的な倦怠感状態をみるようになってきている。身体障害関連問題は、特に悪性疾患が治癒したのに倦怠感が続いている癌患者によくみられる、しばしば解決が難しい問題である。生物医学系の文献にはこの病態が記されているにもかかわらず、癌に伴う倦怠感の患者が保険業者から障害手当金の給付を受け、または受け続けることは困難な場合が多い。医療関係者は、障害手当金が必要な患者のために運動し、この問題について保険業者を教育していくべきである。

癌に伴う倦怠感の罹患率が高いにもかかわらず、その病態生理に関わる正確なメカニズムはまだ分かっていない。提唱されているメカニズムには、筋代謝物の異常蓄積、サイトカインの産生、神経筋機能の変化、アデノシン三リン酸（ATP）合成の異常、セロトニンの調節異常、および求心性迷走神経の活性化がある³²。ただ、これら提唱されているメカニズムを裏付けるエビデンスは少なく、これまでの研究の

多くは倦怠感と関連した現象に注目したものとなっている。

癌に伴う倦怠感という重要問題に対処するため、NCCNは専門家委員会を招集した。2000年に初めて出版され³³、以後毎年更新されているNCCN癌に伴う倦怠感ガイドラインは(www.nccn.orgを参照)³⁴、この分野におけるこれまでの研究と臨床経験を総合するだけでなく、患者ケアのための推奨事項の提供も行っている。

癌に伴う倦怠感の定義づけ

委員会は癌に伴う倦怠感を、最近の活動と釣り合わず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感と定義している。癌に伴う倦怠感は、健常者が経験する倦怠感よりも激しく、つらく、また休養しても緩和されることが少ない³⁶。特徴の定義づけについては、患者が報告する主観的倦怠感に注意することが重要である。疼痛の場合と同様、臨床医は、倦怠感とそれに伴う苦痛についての患者の表現に頼るしかない。通常的身體機能を妨げるほどの倦怠感というのが、癌に伴う倦怠感の定義のもう1つの実質的成分であり、患者の苦痛の多くはこれが原因で生じる^{8,37,38}。癌治療中の身體機能に対する倦怠感の顕著な影響は複数の研究によって実証されているが、治療が終わったときに患者の機能が完全に回復するかどうかは明らかではない^{39,40}。

評価と管理の標準的ケア

委員会は、[NCCN成人の癌性疼痛ガイドライン](#)と[NCCN苦痛管理ガイドライン](#)を事例モデルとして、癌に伴う倦怠感管理のための標準的ケアを策定した。この標準は、小児、青年および成人の癌患者における倦怠感を評価および管理するための最良レ

ベルのケアを示し、医療関係者がそれぞれの施設や臨床条件でガイドラインを実施する際の手引きとなるものである。この標準およびガイドラインの全体的な目標は、倦怠感のあるすべての癌患者を特定するとともに、迅速かつ効果的に治療することにある。

まず第一に、倦怠感を主観的経験として認識し、患者の自己申告とその他のデータソースを利用して系統的に評価するべきである。倦怠感患者自身が知覚している症状であるため、自分で報告してもらうのが最も正確である。病歴聴取と身体検査、検査データ、および特に小児では家族による患者の行動の描写が重要な付加的情報源となる。

ほとんどの患者の倦怠感のスクリーニング、評価、および管理は臨床実践ガイドラインに従って行う。このガイドラインは、治療を裏付ける最新のエビデンスに基づいた「最良のケア」に関する情報を提供する⁴¹。倦怠感に関する患者のスクリーニングは、初診時、癌の治療中かつ/または治療後では適当な間隔で、さらに臨床的必要性に応じて実施する。スクリーニングによって倦怠感の存在と重篤度を確認できるはずである。患者は自分の倦怠感について相談し始めるのをためらう場合があるため、スクリーニングを開始する責任はプライマリーオンコロジーチームのメンバーが負うべきである。

すべての年齢群、すべての病期、ならびに治療前、治療中および治療後を通じて、倦怠感を認識、評価、モニター、および記録し、遅滞なく治療する。この標準作業の実施により、すべての患者において倦怠感を見逃したり未治療のまま放置したりすることがなくなる。

患者とその家族に倦怠感の管理は全体的な健康管理にとって不可欠な部分であることを知らせる。すべての患者に対症療法を施す。さらに、患者が癌治療に耐えられなかったり、治療か QOL かの選択に迫られた場合は、疾患に対する治療を緩和してもよい⁴²。

倦怠感の評価と管理の経験を積んだ医療関係者が、適時に相談に応じられるようにしておく。倦怠感管理に関するガイドラインの実施は、医療、看護、ソーシャルワーク、理学療法、および栄養を含む集学的な施設内委員会によって最もうまく管理される⁴³。委員会は、腫瘍専門の医療関係者が倦怠感の評価して管理する知識と技能を身につけるためには、倦怠感管理の専門家を養成するための教育および訓練プログラムが必要であると認識している。この教育プログラムはすでに提供され始めているが、医療関係者に倦怠感管理の技能を身につけさせたいと思うのなら、各施設の実務の中でこれらのプログラムにもっと注意を払うことが必要である。

癌に伴う倦怠感は臨床健康アウトカム試験に組み入れられるべきであり、NCCN 委員会は倦怠感レベルの評価をアウトカム研究に組み込むことを勧めている。また、倦怠感管理の質を施設内の継続的品質向上 (CQI) プロジェクトに組み入れるべきである。施設がガイドラインの遵守と進行を監視するなら、ガイドラインの実施がより早く進められる。医療契約には、患者が理学療法士、栄養士、あるいは施設の対症療法科への紹介を必要とするかどうかにかかわらず、倦怠感管理の医療費償還制を組み込むべきである。また、身体障害保険の適用範囲に、継続的障害につながる倦怠感の継続的影響を含める必要もある。リハビリテーションは癌の診断と同時に開始し、癌治療が終わった後も継続する必要がある。

評価と治療のガイドライン

倦怠感アルゴリズムの全体的計画には、スクリーニング、一次評価、インターベンション、および再評価といった段階が含まれている。第一段階で医療関係者は、倦怠感に関するスクリーニングを行い、その有無を判定し、その強度レベルを査定しなければならない。強度レベルが中等度～重度であれば、アルゴリズムの位置評価の段階で医療関係者はより集中した病歴聴取と身体検査を実施するよう導かれる。この段階には詳しい倦怠感評価と、しばしば倦怠感に付随し、倦怠感管理の第一ステップとして治療可能な寄与因子（例えば疼痛、精神的苦痛、貧血、栄養状態の変化、睡眠障害、活動低下、併存疾患）の評価が含まれる。しかし、患者にこれらの治療可能な寄与因子が何もなかったり、因子の治療後にもまだ中等度～重度の倦怠感が継続していたりする場合、医療関係者は NCCN 倦怠感ガイドラインに基づいて付加的治療を勧めることになる。

評価段階の次に、ガイドラインは患者の臨床状態（すなわち積極的癌治療、長期経過観察、または終末期）に基づいて倦怠感を緩和するための一連のインターベンションを示している。効果的な倦怠感管理にとって中心的となる存在は教育とカウンセリングであると考えられる。付加的インターベンションには非薬理的なものや薬理的なものがあるが、多くの場合、複数のアプローチの併用が必要である。最後にアルゴリズムは再評価を求めており、これによって倦怠感のスクリーニングと管理の繰り返しループができていく。

スクリーニング

アルゴリズムの第一段階は、倦怠感の有無についてすべての患者をスクリーニングすることを強調している。倦怠感が存在すれば、定量的または半定量的評価を実施して記録する。例えば 0 から 10 の数値評価スケール (0 = 倦怠感なし、10 = 想像できる最悪の倦怠感) では、スコア 1～3 が軽度倦怠感、4～6 が中等度倦怠感、7～10

が重度倦怠感を示す^{44,45}。小児用の倦怠感スケールは単純化されているため、幼い子ども（6～7歳未満）には「疲れている」か「疲れていない」かを尋ねればよい。小児と青年の倦怠感を測定するための有効かつ信頼性のある手段がいくつか存在する^{9,46-48}。スクリーニング手順で倦怠感が存在しないか軽度であることが判明した場合は、患者と家族に倦怠感とその一般的な管理戦略について教育を施す。定期的な再クリーニングと再評価が勧められ、入院患者にはこれを毎日実施し、外来患者では定期検診や経過観察のための来院時に実施する。倦怠感は積極的治療期間を超えて存在する場合があるため、癌を克服した人や治療を中止している患者にも倦怠感のモニタリングを続けなければならない点を強調しておかなければならない^{12,13,49}。

現在、多くの診療現場におけるスクリーニングは系統的かつ効果的には実施されていない。その理由は様々であるが、しばしば患者または家族の障壁および臨床医の障壁が含まれる⁵⁰。例えば、患者は診察室で、または入院中に、担当の医療関係者を煩わせたくないと考えられる場合がある。また、高レベルの倦怠感を訴えると、治療を変更されるのではないかと心配する。さらには、不平を言っていると思われないために倦怠感を訴えないこともある。あるいは、倦怠感には治療法がないと思いついて、我慢するしかないか決めつけているかもしれない。医療関係者も、その多くは同じ理由で倦怠感に関する話し合いを始めようとしない。第一に、臨床医がその患者にとって倦怠感が問題になっていることを認識していない場合がある。倦怠感はいまだ、1つの症状として認識され、治療されることがなかった。逆に、悪心、嘔吐、疼痛といった比較的目立って分かりやすい急性の症状については、医薬の進歩とともにその管理が向上してきた。しかし研究者らはすでに、倦怠感の罹患率や発生率だけでなく、それがどれほど大きく患者のQOLを損なうかについても実証し始めている⁵¹⁻⁵³。第二に、医療関係者はおそらく倦怠感に有効な治療が存在することを知らないために、倦怠感について語らないと考えられる。また、医療関係者は医学的状態の基礎にある病態生理やメカニズムを理解し、説明しようとする

ものであるが、倦怠感についてはこれらのプロセスが明らかになっていない。

以上の障壁を考えると、癌に伴う倦怠感についてのスクリーニングを強調しておかなければならない。倦怠感評価の臨床経験は、自分の倦怠感を数値的に表現できない患者もいることを示している。したがって、一部の患者には倦怠感を軽度、中等度、または重度と評価してもらう必要があるかもしれない。また、状況によっては他のデータソースを利用しなければならないことがある。例えば、倦怠感が生活に悪影響を及ぼしていることを患者自身が気づいていなくても、配偶者、親、またはその他の家族が患者の変化や倦怠感の影響を感じ取っている場合がある。この原稿の補遺として、癌に伴う倦怠感を測定する手段の選択に役立つ追加的情報および資源を紹介している。

数的評価スケール（すなわち0～10スケール）を用いた癌患者の倦怠感に関する試験では、7以上のレベルでは身体機能が顕著に低下することが明らかになった^{44,54}。乳癌および前立腺癌患者の倦怠感に関する国際的試験では、倦怠感強度のレベルとMOS-SF-36身体機能サブスケールのスコアが比較検討された⁴⁵。その結果、倦怠感強度レベル7（0～10スケール）では身体機能が劇的に低下することが実証された。これらの確証済みの倦怠感強度レベルに基づき、委員会はこの評価スケールが診療現場で意思決定のガイドとして利用可能であると考えている。

一次評価段階 [倦怠感スコア：中等度～重度（4～10）]

集中的病歴聴取と身体検査

倦怠感がスコア4～10で中等度～重度と評価された場合、一次評価段階の一部としてより集中的な病歴聴取と身体検査を実施する。この評価の中には、患者の現在の

疾患状態の評価、治療のタイプと期間およびそれが倦怠感を誘発する可能性、ならびに治療に対する患者の反応が含まれる。できれば、無再発と推定された患者の倦怠感が悪性疾患の再発と関連していないか、あるいは基礎疾患がある患者の倦怠感が悪性疾患の進行と関連していないかを判定する。これはしばしば、倦怠感がある患者にさらなる評価を行うかどうかを決める重要な因子となる。倦怠感が疾患再発とは無関係であると判断された場合、それを患者とその家族に知らせれば、彼らの不安のレベルをかなり低減できる。

現在の投薬（一般薬、漢方薬、ビタミン剤その他のサプリメントを含む）を調べることは不可欠である。また、最近の投薬の変更にも注意する。投薬や薬物相互作用が倦怠感の悪化に寄与していることがある。例えば、一部の強心薬（ベータ遮断薬など）は徐脈とそれに続いて倦怠感を引き起こし得る。異なるクラスの薬物の併用（麻薬、抗鬱薬、制吐薬、抗ヒスタミン薬など）は過度の眠気と倦怠感の増大に寄与し得る。このようなときは、投薬を止めたり用量を調節することで適切に倦怠感を治療できることがある。場合によっては、用量または投与間隔を変えることで倦怠感が改善することもある。

臓器系の検査を完全に行う。この検査は、影響されている様々な臓器を特定し、身体的評価や診断的精密検査の方向付けを行うのに役立つ。集中的病歴聴取のもう1つの成分は、発症、パターン、持続期間、経時的変化、付随または緩和因子、および身体機能の妨害を含む詳しい倦怠感評価である。倦怠感には、身体的、精神的または認知的症状が伴い得る。医療関係者は、正常な機能に対する倦怠感の影響と患者の日常生活や楽しみにしている活動に対するその影響を評価しなければならない。倦怠感には複数の症状が組み合わさって関係する主観的な病態であり、患者ごとに申告のされ方が異なるため、詳しい評価には倦怠感の原因に関する患者の自己評価も

含めることが重要である。

治療可能な寄与因子の評価

この集中的評価の一部として、委員会は、しばしば倦怠感経験の原因要素となるため、特異的に評価すべき7つの因子を特定した。これには、疼痛、精神的苦痛、睡眠障害、貧血、栄養、活動レベル、および他の併存疾患が含まれる。

疼痛を精神的苦痛とともに適切に評価し、効果的な治療を開始することが不可欠である。成人でも小児でも倦怠感が単独で発生することはほとんどなく、睡眠障害、精神的苦痛（例えば抑鬱や不安）、または疼痛との症候群として現れる方が多いことが、記述的臨床試験で示されている^{8,56-59}。

倦怠感と抑鬱は癌患者における併発症状として報告されている。Hopwood と Stephens は⁶⁰、肺癌患者 987 例のうち 33%に抑鬱が見られること、および倦怠感がこの集団における抑鬱の独立予測因子となることを示した。Newell ら⁶¹は腫瘍患者 201 例において、倦怠感が最も多く発生し、最も患者を衰弱させる身体症状であることを認めた。この患者の 25%は抑鬱も発症した。Loge ら⁶²は、ホジキン病患者 457 例のうち 26%が 6 か月以上持続する倦怠感を経験し（これを倦怠感症例と定義）、この倦怠感は抑鬱と中等度に相関する（ $r=0.41$ ）ことを認めた。倦怠感症例では非倦怠感症例よりも抑鬱が高レベルであった。Visser と Smets は⁶³、癌の治療または管理のために外来で放射線治療を受けたアムステルダム成人患者 308 例において倦怠感と抑鬱の関係を調べた。そして、倦怠感は治療の経過とともに増大したが抑鬱は低減したことから、倦怠感と抑鬱は経時的に異なるパターンをたどる互いに独立した病態であると結論づけた。この母集団では倦怠感は抑鬱の予測因子とならず、抑鬱も倦怠感の予測因子とならなかった。

睡眠障害は腫瘍学では無視されている問題であるが⁶⁴、睡眠過剰から不眠まで様々なものがある^{65,66}。癌患者では30~75%に睡眠障害が見られる⁶⁷。積極的治療を受けていて倦怠感を感じている癌患者では休んでいる時間と眠っている時間が長くなるが、その睡眠パターンはしばしば大きく乱れていることが複数の試験によって示されている^{68,69}。睡眠障害は抑鬱の現れであることが多いため、睡眠障害があるときは抑鬱について患者を評価する⁷⁰。睡眠の質を評価したり睡眠の質を高めるための教育を行ったりすると、患者に有益な場合がある。また、癌治療として上気道に影響する手術、および身体バランスの変化やホルモン状態（すなわち甲状腺ホルモン、エストロゲン、テストステロン）の変化をもたらす治療を行った場合、その結果として睡眠時無呼吸が起こることがあるため、閉塞性睡眠時無呼吸についても評価する必要がある。

癌患者における倦怠感と貧血の関連性とエリスロポエチンによるその緩和が、複数の試験によって示されている（「エリスロポエチンによる貧血関連倦怠感の治療」に関するセクションを参照）。患者には栄養評価を実施し、体重の増減、カロリー摂取の変化、栄養摂取に対する障害、および体液と電解質のアンバランスについて調べる。体重と体重変化は慎重に記録する。医療提供者は患者とカロリー摂取を検討して話し合う必要もある。かなりの異常が見られるときは、栄養の専門家に相談するのが適切である。倦怠感の症状は、食物摂取を改善してカロリー交換を適切にすることでしばしば改善できる。体液と電解質を慎重に評価する。血清ナトリウム、カリウム、カルシウム、およびマグネシウムレベルのアンバランスは回復可能なことが多く、適切な補給を行うことによって倦怠感も改善することがある。栄養摂取は、悪心、嘔吐、食欲低下、食物への興味喪失、粘膜炎、嚥下痛、腸閉塞、下痢、および便秘に影響される。

中等度～重度の倦怠感がある患者には、運動または活動パターンの変化や体調不良の影響など、その活動レベルについて質問する。この評価は、運動を含めた治療計画を立てるときに重要となる。質問内容は、正常な日常活動を営めるか、正式または略式の運動プログラムに参加できるか、運動の量と頻度はどれくらいか、倦怠感の発生以降、運動やその他の活動のパターンを修正したか、などである。一部の癌患者集団では、運動が倦怠感レベルの低減に有益であるとされている⁷¹⁻⁷³。ただし、運動プログラムを勧める前に、医療提供者または運動の専門家（例えばリハビリテーション医や理学療法士）が患者の体調を評価する必要がある。倦怠感を感じている患者に運動によって症状が改善することを納得してもらうのはしばしば困難である。まずは相談と低レベルの活動から始め、一定期間をかけて徐々に増大させていくのが最良である。患者の体調が顕著に不良な場合、これは特に重要となる。

癌以外の併存疾患が、癌患者の倦怠感症状に実質的に寄与していることがある。それぞれの併存疾患の状態を、それに対する現在の治療管理とともに検討しなければならない。併存疾患が適切に管理されていない場合は、おそらくその管理をさらに評価して改善することが必要である。例えば、アントラサイクリン心筋症に続発したうっ血性心不全が基礎疾患として存在し、呼吸困難と狭心症の症状が現れている場合、この病態を安定化させてうっ血性心不全による臨床症状の回数を減らせば、おそらく倦怠感も改善することが多いと思われる。この処置としては、新たな投薬の導入と現在の投薬の用量設定の一方または両方を行う。患者の心臓の状態を知るために、侵襲性インターベンションによる評価を行うこともある。検査と評価が必要な併存疾患には、感染ならびに心臓、肺、腎臓、肝臓、神経系、および内分泌系（甲状腺機能低下症、性腺機能低下症または副腎機能不全など）の機能障害が含まれる。Canarisら⁷⁴は甲状腺薬を投与されている健常者および患者では甲状腺機能

障害の発症率が高いことを認め、一般集団と癌患者集団のいずれにおいても甲状腺の問題に注意を払わなければならないことを示唆した。ホジキン病とその他の非ホジキンリンパ腫、頭頸部癌、および乳癌に対する放射線治療後、ならびに骨髄移植における全身放射線照射後には甲状腺機能低下症が発生する。また、インターフェロン α -2b、アルデスロイキン（インターロイキン-2）、L-アスパラギナーゼ、および多剤併用化学療法を投与された患者でも甲状腺機能低下症が認められている。性腺機能低下症は進行癌の患者でしばしば見られる。Strasserら⁷⁵による最近の横断的パイロット試験では、進行癌の男性における倦怠感に性腺機能低下症が寄与するかどうか調べられた。その結果は、異常に低レベルのテストステロンは倦怠感と関連することを示している。しかし、性腺機能低下症の発症率と、特定の悪性疾患や神経毒性化学療法との関連性を明らかにするためには、もっと大きな母集団における追加的研究が必要である。性腺機能低下症の罹患率は治療かつまたは疾患の進行によって変動すると思われるため、やはりさらなる試験が必要である。

患者の臨床状態

患者の臨床状態（積極的癌治療、ホルモン療法以外の積極的治療を行わない長期経過観察、または終末期）は癌に伴う倦怠感の管理と治療戦略に影響するため、倦怠感の一次評価が終われば患者の臨床状態を判定する。ただし、いくつかの一般的治療ガイドラインはすべての臨床カテゴリーに適用される⁷⁶。

一次評価段階で癌に伴う倦怠感に関連することが分かっている7つの寄与因子（疼痛、精神的苦痛、睡眠障害、貧血、栄養の変化、活動レベルの低下、および併存疾患）のいずれかが特定された場合、倦怠感管理への最初のアプローチとしてそれを治療する。疼痛（[NCCN成人の癌性疼痛ガイドライン](#)を参照）、苦痛（[NCCN苦痛管理ガイドライン](#)を参照）、および貧血（[NCCN癌および治療に伴う貧血ガイドライン](#)

を参照）の治療の手引きとなるNCCN臨床実践ガイドラインも存在する。最新のガイドラインはwww.nccn.orgから入手できる。睡眠障害、栄養の変化、および体調不良の治療は、「非薬理的インターベンション」のところで臨床状態の3つのレベルについて考察されている。

積極的治療中の患者のためのインターベンション

患者と家族の教育とカウンセリング

倦怠感とその自然な経過に関する教育はすべての癌患者に提供する必要があるが⁵⁰、特に倦怠感を誘発する治療を始める患者には不可欠である。理想的には、倦怠感の通常のパターンと持続期間に関する情報を倦怠感が発症する前に患者とその家族に提供するとよい。治療（放射線治療、化学療法、またはバイオセラピーなど）中に中等度～重度の倦怠感が生じる可能性があることは、すべての患者に知らせておく。倦怠感が生じたとしても、それはおそらく治療の結果であって、必ずしも治療が効いていないとか病気が進行しているとかを示しているわけではないことも患者に知らせておく。治療日誌か日記に倦怠感レベルの自己モニタリング結果を記録しておく役に立つ。

教育に加えて、委員会は倦怠感の克服に役立つ一般的戦略について患者にカウンセリングを行うことを勧める。これにはエネルギー管理や気晴らしといった戦略が含まれる。エネルギー管理とは、患者が活動の優先順位を設定したりペースを整えたり、不要不急の活動を人に任せたりするのに役立つ常識的アプローチを指す⁷⁷。患者のカウンセリングでは、中等度～重度の倦怠感を感じているときには不要不急の活動をすべて後回しにしても構わないことを諭しておく。役立つ計画の1つとして、エネルギーがピークになるときを患者が確認できるよう日記を毎日または週に1回つける方法がある⁷⁸。そうすれば、疲れのある患者はそれに従って活動を計画でき

る。Barsevick ら⁷⁹は、癌治療を受けている患者 296 例を対象としたエネルギー管理の多施設共同臨床試験で、実験的インターベンションを受けている患者では倦怠感レベルが有意に低くなると報告した。記述的臨床試験の参加者の一部は気晴らし（例えばゲーム、音楽、読書、社交活動）になるよう計画された活動が倦怠感の低減に役立つことを示唆しているが、そのメカニズムは不明である^{80,81}。

非薬理学的管理

積極的癌治療中の特異的な非薬理学的インターベンションの中では、活動の強化（カテゴリー1）と心理社会的インターベンション（カテゴリー1）が最も強力なエビデンスに基づく倦怠感治療法である。ただし、注意回復療法、食事管理、および睡眠療法のいずれにも、その裏付けとなるエビデンスがいくらか存在する⁸²。

活動の強化

癌患者では、毒性のある治療と治療中の活動レベルの低下が身体能力を低下させると推定される。そのため、患者は日常活動を行うのに一層の努力が必要になり、消費するエネルギーも大きくなって、これが倦怠感につながる。しかし、身体的運動訓練プログラムを用いて活動の強化を図れば、身体能力の喪失を低減して機能的能力を増大させることにより、労力を減らして倦怠感を少なくすることができる⁸³。Courneya らは、有酸素運動が無再発の癌患者の心肺機能を高め、QOL を向上させると報告した^{84,85}。すべての患者に癌治療中の活動レベルをできるだけ正常に維持するよう勧めるのは妥当なことである。しかし、一部の患者、特に併存疾患がある患者や体調がかなり不良になっている患者は、必要に応じて評価と運動の処方のために理学療法または物理療法医学やリハビリテーションへと紹介する必要がある。特異的運動プログラムに先立ち、併存疾患や運動の禁忌を慎重に評価しなければならない。運動プログラムそのものは、患者の年齢・性別、存在する癌のタイプ、患

者が受けている癌治療、および患者の運動能力レベルに基づいて個別化する。プログラムは低レベルの強度と持続時間から始めてゆっくりと高めていき、患者の状態変化に応じて修正する。患者に骨転移、免疫抑制すなわち好中球減少症、血小板減少症、貧血、発熱、その他の治療合併症といった併存疾患がある場合は、どんな運動プログラムも慎重に処方しなければならない。安全で有益な運動プログラムは、運動のタイプと強度、持続時間、および頻度の目安を提供してくれる⁸⁶。患者に好中球減少症がある場合は、活動を感染リスクが低い環境内でのものに限るようにする（たとえば公衆用水泳プールは禁忌である）。

癌に伴う倦怠感に対する運動の影響に関する研究には、治療中の患者を対象とした試験と治療を完了している患者を対象とした試験の両方が含まれる。癌患者の運動はもはや新しい考えではなく、運動の有益性と安全性がすでに実証済みであることから、この種の試験は急速に増えてきている。積極的治療中の癌患者だけでなく長期経過観察中の癌患者も対象として、これら患者のためのインターベンションとしての運動に取り組んだメタアナリシス⁸⁷⁻⁹⁰やシステマティックレビュー^{76,91-95}もいくつか存在する。レビューされている試験には、監督下での検査室プログラム^{72,86,96}と在宅プログラム^{71,84,97}が含まれている。有酸素運動のタイプは様々で、ウォーキングプログラム^{71,84}や自転車こぎ運動^{72,98}の試験、あるいは患者が好みの運動を選択できる試験^{73,99}がある。アンドロゲン枯渇療法を受けている前立腺癌の男性を対象とした最近の臨床試験では、抵抗力訓練が倦怠感を低減し、筋力を増やすことが認められた¹⁰⁰。検査室で適用されるレジメンもあれば、基本的に在宅のレジメンもある。プログラムの期間は、放射線治療を受けている患者用の6週間というものから、化学療法を受けている患者の6か月間や、骨髄移植の全期間を通じてというものである。運動インターベンションの内容はそれぞれ少しずつ異なるが、最大心拍数の60~80%（11~14の認識労作程度）で20~30分間を週に3~5日という漸増プ

プログラムはほとんどのものに含まれている。ある試験では、運動の3段階の漸増レベルと倦怠感レベルが反比例するという用量-反応パターンが認められた⁹⁹。しかし、1日に60分以上運動した患者は高めの倦怠感レベルを訴える傾向があったため、これが乳癌への補助化学療法を受けている患者に対する最高有効量であることが示唆される。

重大有害事象を報告している試験はないが、深刻な併存疾患を持つ高リスク患者は除外されており、またほとんどの運動プログラムは流動的で症状も制限されていた。これらの試験のすべてが、治療中に運動した患者では対照と比較して、あるいは単一集団デザインではベースラインのスコアと比較して、倦怠感と精神的苦痛のレベルが低くなり、睡眠障害（アウトカムとして試験された場合）も低減することを示している。運動は癌に伴う倦怠感に強力な効果を現し、比較的サンプルサイズが小さい試験でも、運動している参加者では倦怠感レベルが40～50%低くなった。倦怠感に対するインターベンションとして運動を支持するエビデンスは、実施された試験の数、良質なデザイン、癌に伴う倦怠感に対する運動の大きなエフェクトサイズ、および試験を通じて一貫したアウトカムに基づきカテゴリー1に分類されている。癌治療を受けている患者における運動の効果に関するいくつかの付加的試験はアウトカムとして具体的に倦怠感に注目したものではないが、機能的能力の増大を示していて、倦怠感の低減に対する運動の効果を肯定する説を支持するものであると言える^{101,102}。癌治療中に運動を行った患者では精神的苦痛が低減し、QOLが向上することも、複数の試験によって示されている^{100,103}。

心理社会的インターベンション

患者には、ストレス管理と、癌治療中の倦怠感に伴って生じることが多い抑鬱や不安への対処法についてカウンセリングを行う¹⁰⁴。精神的苦痛と倦怠感には強力に相関

しているが、その正確な関係はまだ明らかにされていない。抑鬱と不安はともに倦怠感によって特徴付けられることがあるが、逆に高レベルの倦怠感が貴重な役割や活動に影響する場合にはこれによって精神的苦痛が生じることも明らかである。最近の試験の確証に至らないエビデンスは、癌患者における倦怠感と抑鬱の関係が機能的状態によって媒介されることを示唆している¹⁰⁵。

癌患者のストレスを減らして心理社会的支援を増やすためのインターベンションを検証する試験は、気分の状態の成分として通常測定される倦怠感レベルの低下を示している¹⁰⁶⁻¹¹¹。このインターベンションに含まれるのは、教育¹⁰⁹⁻¹¹¹、支援団体^{107,108}、個別のカウンセリング^{106,112}、総合的対処戦略¹¹³、ストレス管理訓練¹¹⁴、および個別化された行動的インターベンション³⁹である。これらの試験は優れた実験デザインと十分なサンプルサイズを備え、多様な癌集団を含めたランダム化対照試験であるため、倦怠感の治療への心理社会的インターベンションの使用に関するエビデンスのレベルはカテゴリー1であると言える。ただし、これらの試験の多くにおいて、倦怠感とは単一項目または精神的苦痛を測定する手段のサブスケールで測定された二次エンドポイントであった。

注意力回復療法

注意回復療法は、また別のタイプの非薬理的インターベンションである。倦怠感の感覚的側面である注意倦怠感とは、ストレスの多いすなわち過酷な状況における集中力すなわち注意を向ける能力の低下と定義されている¹¹⁵。Cimprichは、乳癌の女性における注意力回復療法を考案し、検証した¹¹⁶⁻¹¹⁸。このインターベンションを受けた患者は、対照患者よりも神経認知検査における集中力と問題解決能力の成績が良く、術後の職場復帰が早かった¹¹⁷。インターベンションを術前から開始した実験グループでは、術前から術後の注意を向ける能力の回復が大きかった¹¹⁶。癌患

者に回復的影響を与える自然環境内の経験の例としては、バードウォッチングや公園に座っていることが挙げられる。

栄養相談

多くの癌患者で栄養状態が変化する。癌とその治療は食物摂取を妨害することがあるため、食欲不振、下痢、悪心、嘔吐からの栄養不足の管理においては栄養相談が役立ち得る¹¹⁹。倦怠感の予防と治療には、十分な体水分と電解質のバランスも不可欠である。

睡眠療法

癌患者は睡眠パターンの顕著な乱れを報告する。不眠も睡眠過剰もともに多く見られ、途切れがちな睡眠を共通の特徴とする^{64,67,120}。睡眠療法とされる非薬理的インターベンションには、認知行動療法（CBT）と補完療法が含まれる。これらのインターベンションは睡眠の質を快適にするようデザインされており、倦怠感を低減する場合もある¹²¹。

認知行動的インターベンションには、刺激制御、睡眠制限および睡眠衛生とともに行うリラクゼーション訓練がある。刺激制御には、眠いときに寝ること、毎晩ほぼ同じ時間に床につくこと、および毎日決まった起床時間を維持することが含まれる。睡眠制限には、長時間や遅い時間の昼寝を避けること、および床についている時間を制限することが含まれる。睡眠衛生とは、良質な夜間の睡眠を促し、翌日の身体機能を最適化する技術をいい、午後にはカフェインを避けたり睡眠に導入してくれる環境（例えば暗く静かで快適な環境）を整えたりすることが含まれる。乳癌の補助化学療法を受けている女性を対象としたパイロット試験で、これらの戦略が採用された。夜間に目覚める回数が多く、時間も長かった点を除き、睡眠/覚醒パターン

は正常値と同じままであった¹²²。癌の子どもでは、決まった就寝時間と日課、睡眠導入的環境、および安心できる物の存在（毛布やおもちゃなど）が効果的な手段となる。いくつかの公表されている試験¹²³⁻¹²⁶は、睡眠の質を最適化するようデザインされた認知行動療法インターベンションが倦怠感も改善し得るという結論を支持している。

マッサージ療法^{127,128,129}、ヨガ¹³⁰⁻¹³²、筋リラクゼーション^{133,134}、および留意することによるストレス低減¹³⁵⁻¹³⁸といった補完療法がパイロット試験で評価されており、そのデータは、これらが癌患者の倦怠感軽減に有効となり得ることを示唆している。

薬理的インターベンション

癌に伴う倦怠感に対する治療の最後のタイプが薬理的治療である。十分に確立されたエリスロポエチンによる貧血治療を除いて（[NCCN癌および治療に伴う貧血ガイドライン](#)を参照）、癌に伴う倦怠感の治療薬に関する系統的研究の報告はほとんど存在しないが、臨床報告はいくつか存在する¹³⁹。選択的セロトニン再取り込み阻害薬であるパロキセチンに関する試験は、この抗鬱薬が化学療法中の患者の倦怠感に影響しないことを示した^{140,141}。抗鬱薬はもはや勧められる選択肢ではない。

倦怠感の他の原因が除外されれば、メチルフェニデートなどの精神刺激薬が考慮できる。精神刺激薬は他の慢性的病態における倦怠感を軽減することが認められており^{142,143}、癌患者を対象としたオピオイド誘発性傾眠の緩和効果を調べるいくつかの試験で現在評価中である。癌に伴う倦怠感にメチルフェニデートを使用した最も新しいランダム化二重盲検プラセボ対照試験では、プラセボとメチルフェニデートの両方が倦怠感を改善し、1週間目にプラセボとの有意差は認められないことが示

された¹⁴⁴。また別のデクスメチルフェニデートに関する第Ⅲ相ランダム化プラセボ対照試験が成人癌患者で実施され、デクスメチルフェニデートはプラセボよりも有意に有効に倦怠感を改善した¹⁴⁵。精神刺激薬であるモダフィニルは、ナルコレプシーへの使用が食品医薬品局によって承認されている。モダフィニルを用いた1つの症例報告は、進行癌の成人患者2例における日中の覚醒状態の改善と睡眠-覚醒周期の正常化を示した¹⁴⁶。モダフィニルは癌に伴う倦怠感にも有用と報告されているが¹⁴⁷、まだ公表されている試験は存在しない。以上より、委員会は中等度または重度の倦怠感がある癌患者に薬理的治療を勧められるほど十分なエビデンスは現時点ではまだ存在しないと考えており、この分野でさらなる研究がなされることを勧める。

長期経過観察中の患者のためのインターベンション

現在、900万人を超える米国人に癌の既往がある。2006年に米国で癌と診断される約1,339,790人のうち、65%が5年以上生存すると予想される¹⁴⁸。このような生存率の向上から、癌治療後に長期経過観察に入る人たちの症状の管理、QOL、および全体的機能を強化するための努力が払われるようになってきている。すでに述べたとおり、倦怠感は癌（または内科的治療）の急性作用であるが、疾患または治療の長期的または遅発性の作用であることもある^{149,150}。もはや治療を受けていない無再発の患者が、治療終了から数か月間または数年間にわたり異常な倦怠感を報告し続ける場合がある^{12-14,16-21}。研究者らは、この種の倦怠感が免疫系の持続的な活性化^{16,151}、または主要器官系に対する治療の遅発作用などのその他の要因¹⁵¹によるものであることを示唆している。しかし、長期無癌患者における倦怠感をその罹患率、相関因子、持続期間、および基礎的メカニズムについて検証した継年的研究はほとんど行われていない。無再発の癌患者の倦怠感に関する私たちの知識は限られている。

この集団における倦怠感の発生率および罹患率は、厳密な ICD-10 診断基準を適用すると 17~21%¹⁵²、その他の基準（0~10 の倦怠感尺度で 4 以上のスコアなど）を用いると 33~53%の範囲となる¹⁵³。この所見とは対照的に、調査の平均 7.2 年前に卵巣癌を診断されたカナダと米国の無再発の癌患者（n=100）では、一般集団と同等のエネルギーレベルが報告された¹⁵⁴。したがって、無癌患者における確かな発生率および罹患率については、さらなる研究が必要である。

一般に、これまでの研究報告の大部分には、その横断的デザイン^{24,51,150,152,155-157}、比較集団の欠如^{24,51,157}、不均質な母集団^{152,158}、異なった倦怠感スケールの使用、小さなサンプルサイズ¹⁵¹、ベースラインの生存期間の定義のばらつき（すなわち診断後の期間か治療終了後の期間か）、および平均生存期間の相違（すなわち 12~18 か月から 7 年超まで）による限界がある。これらのデザインの問題により、倦怠感の罹患率、発生率、持続期間、関連するリスクファクター、および QOL の影響に関する結論を導くのは困難である。また、治療後の無癌患者の倦怠感に関する試験の大部分は、少数の例外^{17,19,21}を除いて白人の英語を話す乳癌患者^{16,151,155}と末梢血幹細胞移植または骨髄移植患者^{86,158}で実施されたものである。

術後の無癌患者における倦怠感の原因は明らかではなく、おそらく多因子性であると思われる¹⁵⁹。ある横断的比較試験は、倦怠感のある無再発の乳癌患者 20 例（診断後平均 5 年）と倦怠感のない無再発の患者 20 例における倦怠感と免疫系活性化の生理学的バイオマーカーを調べた¹⁵¹。その結果、倦怠感のある無再発の患者では倦怠感のない無再発の患者と比較して血清マーカー（インターロイキン-1 受容体拮抗物質 [IL-1ra]、可溶性腫瘍壊死因子 II 型 [sTNF-R II]、およびネオプテリン）が有意に高く、コルチゾルレベルが有意に低かった。倦怠感のある無再発の患者では

血清 IL-1ra レベルの上昇とも相関して循環 T リンパ球数が有意に高かったが、これは無再発の患者の持続的な倦怠感が T 細胞成分が関与する慢性的な炎症過程によるものであることを示唆している¹⁶。

治療後の無病患者における倦怠感に関連するその他のリスクファクターには、治療前の倦怠感、不安、および抑鬱のレベル¹⁶⁰、身体レベルの活動^{161,152}、対処法と癌関連ストレス因子、併存疾患¹⁶³、悪性疾患のタイプ、以前の治療パターン¹⁵⁷、ならびに治療の遅発作用¹⁵⁰がある。例えば、あるノルウェーの試験では、長期無病癌患者のうち以前から冠動脈疾患があった少数の患者における倦怠感のレベルが対照よりも 30% 高かった¹⁶³。寛解期間が 5 年を超えている無再発のホジキン病患者における倦怠感を調べた別のノルウェーの試験では、肺機能障害がある患者で倦怠感レベルが高いことが実証された¹⁵³。これらの無再発の患者における慢性倦怠感の罹患率は、このような機能障害のない無再発の患者に比べて 2~3 倍高かった。この試験における心エコー検査、運動検査、および胸部 X 線検査による測定では、倦怠感と心臓続発症の間に有意な相関は認められなかった¹⁵³。以前の治療パターンが無再発の患者の倦怠感に影響することがある。例えば、治療後の無病乳癌患者 322 例を対象とした試験では、以前に併用治療を受けていた患者で倦怠感スコアが最も高かった¹⁵⁷。倦怠感スコアが最低だったのは放射線治療を受けていた女性であった。無再発の乳癌患者の倦怠感に対する身体的活動インターベンションの影響を調べた 2 つの試験では、個別化した運動の処方が倦怠感を軽減することが認められた。しかし、研究者らは、癌治療の毒性の増悪を防ぐため、運動を無再発の患者の能力に合わせて個別化することが極めて重要であることを強調している^{161,162}。

患者と家族の教育とカウンセリング

治療を終了し、長期経過観察段階に入る患者とその家族には、この時期に発生が予

想される倦怠感のパターンとレベルに関する教育を施す。かなりの割合の患者が機能を損なう悲惨なレベルの倦怠感を経験し続けるが^{12,13}、ほとんどの患者では倦怠感が徐々に軽減し、エネルギーも正常レベルに戻っていく^{14,154}。治療後の正常な倦怠感の軽減を実証するには、定期的な倦怠感レベルの自己モニタリングが役に立つ。腫瘍専門の医療提供者は、経過観察のための来院時に倦怠感についてのスクリーニングを定期的に継続して実施するべきである。

非薬理学的管理

積極的癌治療中の倦怠感の管理に勧められる特異的インターベンションが長期経過観察中の無病患者にも勧められる⁷⁶。活動の強化はカテゴリ 1 の推奨事項である。実際、たとえ中等度のウォーキング運動プログラムであっても、定期的な運動を通じた筋力、エネルギー、および体力の向上は患者が癌克服へと移行するのを促し、不安と抑鬱を低減し¹⁶⁴、身体イメージを向上させて、身体的活動に対する耐性を増強することが示されている⁹⁸。ただし、患者に顕著な体調不良、筋力低下、あるいは治療に関連した遅発作用（心肺機能の制限など）が見られるときは、理学療法士や監督下のリハビリテーションプログラムへと紹介しなければならない場合がある。発熱がある患者や、治療後も貧血、好中球減少症、または血小板減少症が残っている患者では、運動を慎重に勧める必要がある。有効性を裏付けるエビデンスは運動に関するものが最良であるが^{76,89-95,165}、この集団には心理社会的インターベンション（カテゴリ 1）、エネルギー管理、気晴らし、注意力回復療法、睡眠療法^{121,166}、家族との交流、および栄養療法もすべて同様に有用である。

薬理学的インターベンション

原因特異的な薬理学的治療としては不眠に対する短期的治療としての催眠薬が考えられ、必要なら貧血に対する治療も行う（[NCCN 癌および治療に伴う貧血ガイドラ](#)

インを参照)。長期経過観察中の無病患者の倦怠感の治療に精神刺激薬が有用かどうかについては報告がないが、倦怠感の他の原因が除外されればメチルフェニデートなどの精神刺激薬を考慮できる。

終末期患者のためのインターベンション

終末期においても倦怠感の評価と管理はこのガイドラインの一般原則が適用されるが、この集団にはいくつかの特異的な問題がある。終末期に倦怠感との関連性が大きくなりがちな因子として、貧血、投薬の有害作用と多剤投与、認識機能障害、最近の治療の有害作用、および栄養不良が挙げられる¹⁶⁷。これらの寄与因子を評価して是正することで、おそらく倦怠感の重篤度を軽減することができる。

ほとんどの研究が、終末期の癌患者は複数の症状との関連で倦怠感を経験することを実証している。緩和ケアユニットに入院したスウェーデンの成人患者 278 例に関する試験では 100% が倦怠感を報告し、これ以外の症状としては疼痛 (83%)、呼吸困難 (77%)、および食欲喪失 (75%) が見られた¹⁶⁸。入院または在宅ケアを受けているオーストラリアの癌患者 58 例で最も罹患率の高かった症状は、筋力低下 (87%)、倦怠感 (84%)、日中の睡眠 (75%)、および疼痛 (72%) であった¹⁶⁹。Walsh と Rybicki は¹⁷⁰、緩和ケアプログラムのために入院した連続 1000 例における 25 の症状についてクラスター分析を行い、7 つの症状クラスター (症候群) を見出した。倦怠感症候群には、疲れやすさ、筋力低下、食欲不振、エネルギーの欠如、口内乾燥、飽きやすさ、体重減少、および味覚の変化が含まれた。複数の症状の報告になんらかの結果が伴わないことはない。Mystakidou らは¹⁷¹、悲しい気持ち、食欲の欠如、疼痛、および倦怠感によって患者が早期の死を望むようになることを予想できると報告した。

患者と家族の教育とカウンセリング

進行癌の患者とその介護者には、疾患の今後の経過に関連した特異的情報^{173,174}とともに、倦怠感を含む症状の管理に関する情報¹⁷²が必要である。これには、進行癌に対する治療中および終末期における倦怠感の原因、パターン、および結果に関する情報が含まれる。この NCCN ガイドラインに記しているとおりに、この集団の倦怠感には、疾患の進行、投薬、睡眠障害、疼痛、栄養不良、抑鬱、貧血など多くの原因が存在する。

疾患の進行に伴って倦怠感を実質的に増大していくと考えられるが、倦怠感のパターンは多様である。成人患者では、特徴的に一定して弱まることのない倦怠感や、予測不能で突発することもある倦怠感が見られる^{52,175}。成人でも小児でも、倦怠感 は複数の症状と関連して起こることが多い。緩和ケアを受けている成人の大規模集団 (N=1000) において、Walsh ら¹⁷⁶ は進行癌の患者には複数の症状が見られることを認めた。疼痛の罹患率が最も高く (患者の 84%)、これに疲れやすさ (69%)、筋力低下 (66%)、およびエネルギーの欠如 (61%) が続いた。

進行癌の小児も終末期には複数の症状を経験し、倦怠感、疼痛、および呼吸困難が最も多い¹⁷⁷。高齢の癌患者では疼痛と倦怠感が相乗的に作用して症状全体を悪化させる可能性があることも、Given ら^{37,178} によって示唆されている。

機能的状態に対する影響、精神的苦痛、身体的苦痛など、倦怠感による重大な結果がいくつか報告されている。倦怠感が増悪していくと、日常活動をますます妨げるようになる¹⁷⁵。この問題に備えた計画を立て始められるよう、家族にはこれを知らせておく必要がある。また、倦怠感の精神的平穏に対する影響も大きくなっていくと予想される^{175,177}。終末期の子どもを介護した親によると、90% を超える子ども

が倦怠感を経験し、ほぼ60%が倦怠感から多大な苦痛を受ける¹⁷⁷。進行疾患の成人15例に関する症例研究でKrishnasamyは、倦怠感が多大な悔恨、悲しみ、および健康の悪化による喪失感をもたらすことを認めた¹⁷⁵。

終末期には倦怠感およびその他の症状の罹患率が高くなることを考えると、ケアの主眼を症状管理に置く必要があると言える。長期生存の見込みが低い患者にアグレッシブな癌治療を行う医療チームにとっては、緩和ケアに積極的に取り組むことが極めて重要なこととなる¹⁷⁷。倦怠感その他の症状の原因には有効な治療法が存在しないものもあるが、治療に反応しやすいものを治療していくことで苦痛をいくらか和らげることは可能である⁷⁶。

倦怠感管理のための一般的戦略

エネルギー管理は進行癌患者とその介護者にとって自己治療的戦略となる⁷⁹。エネルギー管理は、枯渇を防ぐために慎重に計画立てられた個人のエネルギー資源の管理と定義づけられる。エネルギー管理の目標は、貴重な活動を維持できるよう、倦怠感が大きいときの安静と活動のバランスを取ることである。エネルギー管理戦略には、優先順位の設定、重要性の低い活動の他者への委託、自分自身のペースの調整、余分な休息時間の設定、およびエネルギーがピークに達しているときの高エネルギー活動の計画立案が含まれる。省力化器具（ポータブル便器、歩行器、高くした便座、省エネルギー器具、つかみ取る道具など）の利用が含まれる場合もある。終末期に倦怠感が増悪している状況では、癌患者が諦めてしまっている活動を推奨してくれる誰かを家族が指名したいと希望することもある。

非薬理的インターベンション

終末期にはおそらく倦怠感が増大するが、健康が損なわれていても活動的でありた

いと考える患者もいる。先に述べたとおり、運動は積極的治療中の倦怠感の軽減に有効である。癌が治癒不能で余命が長くない患者にも運動は有益であることを示すエビデンスもいくらか存在する。あるグループ運動プログラムが、ノルウェーの外來緩和ケア患者63例でパイロット試験として行われた¹⁷⁹。このプログラムは50分間の運動を週に2回ずつ6週間行うというもので、内容は筋力増強、立位平衡、および有酸素運動の組み合わせであった。結果的に、運動参加者では身体倦怠感が低減し、歩行距離が増大した。運動の有害作用は認められなかったが、参加者63例のうち46%はプログラムを完遂できなかった。

ある小規模なパイロット試験が、在宅ホスピスプログラムに登録した進行癌患者9例のための運動プログラムを評価するために実施された¹⁸⁰。理学療法士が参加者の相談に乗り、いくつかの活動を選択した（ウォーキング、腕の抵抗運動、定位置での行進、およびダンス）。療法士と参加者が一緒に策定したスケジュールに従い、1日の様々なときにこの運動を実施した。2週間が経過すると、すべての参加者が倦怠感を高めることなく活動レベルを高められるようになった。QOLが増進し、不安が低減する傾向も見られた。さらなる研究が必要ではあるが、強化された活動は終末期の倦怠感管理戦略として有望である。この集団には、心理社会的インターベンション（カテゴリー1）、注意力回復療法、睡眠療法、家族との交流、および栄養療法も有用である。

局所進行または転移前立腺癌の男性82例で試験された12週間の運動プログラムが、待機リストの対照群（N=73）と比較された¹⁰⁰。その結果、運動グループの男性からの報告の方が、倦怠感による日常活動の妨害が少なく、QOLが良好であった。このグループは上半身と下半身の筋力も優れていたが、身体バランスに影響はなかった。

多発性骨髄腫における倦怠感と筋肉消耗に関する 20 の運動試験を系統的に検討して、Strong は固形腫瘍と血液癌の成人、比較的高齢の無再発癌患者、および癌に伴う倦怠感が見られる患者のために、骨転移に対する重量負荷予防措置と運動ガイドラインをまとめ上げた¹⁸¹。また、有酸素、抵抗、および柔軟運動を組み込んだ多発性骨髄腫のための推奨運動プロトコルも作成した。

薬理学的インターベンション

精神刺激薬には関心が寄せられ続けているが、試験の結果は一貫していない。Bruera ら¹⁸²は、メチルフェニデート（効果を見ながらの1日あたり最大20 mgの投与を7日間）を投与した外来緩和ケア患者52例をプラセボ対照群（N=53）と比較した。倦怠感強度は両方の群で低下し、プラセボに対するメチルフェニデートの優位性は認められなかった。一方、倦怠感のある無再発の乳癌患者¹⁸³、進行癌患者¹⁸⁴、および HIV 患者¹⁸⁵を対象とした他の試験は、この薬物の使用を支持している。さらなる試験が必要である。

スウェーデンでは緩和ケア患者の倦怠感の治療にコルチコステロイドのベタメタゾン（デキサメタゾン相当薬剤）が広く用いられている。ある調査では、緩和ケアを提供している医師の40%が倦怠感の治療にこれを使用していると報告し、その80%が倦怠感に対するこの薬剤の効果が非常に良好またはやや有効であると報告した¹⁸⁶。モダフィニルも癌に伴う倦怠感の治療薬として有望である。Morrow ら¹⁸⁷は、持続的倦怠感のある無再発の乳癌患者82例でモダフィニルの非盲検試験を実施した。用量は1日あたり200 mgの1か月間投与であった。結果的に、83%が倦怠感の軽減を報告し、10%では改善が見られず、7%が試験から脱落した。脳腫瘍の成人患者16例を対象としたランダム化パイロット試験で、Kaleita ら¹⁸⁸は効果を見な

がら100~600 mg（至適用量）のモダフィニルを13~17日間投与し、モダフィニルは倦怠感に対する安全かつ有効な治療薬であると結論づけた。

精神刺激薬に加えて、黄体ホルモン薬の酢酸メゲステロール（MA）も倦怠感ならびに食欲と幸福感を用量依存的に改善することが実証されている^{182,189}。事実、MAとデキサメタゾンを比較する試験では、MAの方がデキサメタゾンよりも副作用が少ないことが示された¹⁹⁰。この著者らは、計画的な長期使用（数週間または数か月間）にはMAの方が好ましいことを示唆している。システマティックレビューを行った論文では、癌患者に対するMAの安全性と有効性が実証されている¹⁹¹。

進行癌患者の倦怠感の増大には、微量栄養素の欠乏が寄与している可能性もある。カルニチンは細胞レベルでのエネルギー産生に関わる微量栄養素であり¹⁹²、慢性疾患状態にある人では欠乏していることが示されている。進行癌患者ではカルニチンの摂取量が減少し、腎臓からの排出量が増加するため、これが欠乏する危険性がある。非盲検の第II/III相試験でL-カルニチン補給の有効性が調べられている¹⁹³。すなわち、進行癌患者27例にL-カルニチンが漸増投与（1日あたり250~3000 mg）された。21例が試験を完遂し、うち17例がカルニチンレベルの上昇を示した。レスポonderの分析では、倦怠感について用量-反応関係が認められた。この試験は全く確証に至るものでないが、カルニチン補給は倦怠感管理にやや有望である。

再評価段階

倦怠感患者の疾患経過および治療コースの多くの時点で生じ得るため、全体的な倦怠感管理を有効なものとするためには、患者の状態を継続的に再評価すること（および適切な修正と新しい治療法の開始）が不可欠である。

まとめ

このNCCN癌に伴う倦怠感ガイドラインでは、簡便なスクリーニング手段を利用して患者を倦怠感について定期的にスクリーニングし、その倦怠感レベルに応じて患者に治療を施す治療アルゴリズムを提案している。このアルゴリズムの目標は、苦痛を引き起こし、または日常の活動や機能を妨害する倦怠感を有するすべての患者を特定し、治療することである。

倦怠感の管理は、初期スクリーニングを実施し、基本的な教育とカウンセリングを提供し、また、中等度以上のレベルの倦怠感については初期スクリーニングをより集中的な評価に拡大するプライマリーオンコロジーチームのメンバーとともに開始する。この時点で、患者の現在の疾患と治療の状態を評価し、全身の臓器系を検査して、詳しい倦怠感評価を実施する。また、倦怠感に寄与することが知られている7つの治療可能因子、すなわち疼痛、精神的苦痛、睡眠障害、貧血、栄養の変化、体調不良、および併存疾患の有無を評価する。これらの状態のいずれかが存在するときは、他の医療関係者に適宜紹介しながら実践ガイドラインに従って治療し、その後、患者の倦怠感を定期的に再評価する。7つの因子がどれも存在しないのに倦怠感が解消しないときは、患者の臨床状態（すなわち積極的癌治療中、無再発で長期経過観察中、または終末期ケア）に応じて適切な倦怠感管理および治療戦略を選択する。倦怠感を引き起こすことが知られている状態（感染、体液と電解質のアンバランス、心機能障害など）が特定され、治療可能であるときは、原因特異的な倦怠感管理を実施する。特異的倦怠感原因を特定できず、また是正できなくても、倦怠感に対する非薬理的および薬理的治療を実施する。

非薬理的インターベンションには、機能的能力と活動耐性を高めるための中等度の運動プログラム、ストレスを管理して支援を強化するための心理社会的プログラ

ム、認知力の変化を低減して気分の状態を向上させるための注意力回復療法、エネルギーを維持するためのエネルギー管理、ならびに摂食または睡眠障害がある患者のための栄養および睡眠のインターベンションが含まれる。薬理的治療には、抑鬱に対する抗鬱薬や貧血に対するエリスロポエチンが含まれる。精神刺激薬の使用に関する少数の臨床報告は、倦怠感管理におけるこれらの薬物の治療薬としての利用の可能性にはさらなる研究が必要であることを示唆している。

癌に伴う倦怠感を効果的に管理するためには、患者の倦怠感レベルを定期的に評価し、倦怠感対処戦略について患者にカウンセリングと教育を施し¹⁹⁴、倦怠感が解消しない場合には患者を施設内の専門家に紹介する、情報に通じていて支えとなる腫瘍ケアチームの関与が必要である。

NCCN 癌に伴う倦怠感ガイドライン委員会に関する情報開示

NCCNガイドラインを作成するための委員会会議では、毎回開始時に各委員が、研究支援、顧問委員会委員、あるいは議長事務局への参加といった形で受けた財政的支援について開示を行った。一部の委員会委員は、Amgen、Cephalon、Forest Laboratories, Inc.およびOrtho Biotech各社から支援を受けたことを明らかにした。業界からまったく支援を受けていない委員もいる。委員会は、いずれの委員についても、委員会審議への参加を許可できない理由となるほどの利害関係の衝突は存在しないと判断した。

補遺

倦怠感の測定
倦怠感測定手段の選択に役立つ資料

Ahlberg K, Ekman T, Gaston-Johansson F, Mock V. Assessment and management of cancer-related fatigue in adults. The Lancet 2003;262:640-650.

(この資料は、癌患者の倦怠感の測定にしばしば用いられる6つのスケールについて詳しく解説している。)

Jacobsen PB. Assessment of fatigue in cancer patients. J Natl Cancer Inst Monogr 2004;32:93-97.

(これは倦怠感測定法を選択する際に考慮すべき要因を含んでいる。)

Meek PM, Nail LM, Barsevick A, et al. Psychometric testing of fatigue instruments for use with cancer patients. Nurs Res 2000;49:181-190.

(この試験は、よく用いられるいくつかの倦怠感測定法の精神測定特性を評価している。)

National Cancer Institute. Fatigue (PDQ) Health Professional Version (11/18/05).

<http://www.nci.nih.gov/cancertopics/pdq/supportivecare/fatigue/healthprofessional/>から入手。

(倦怠感の測定によく用いられる9つのスケールへの引用リンクを提供している。)

Oncology Nursing Society. Measuring oncology nursing-sensitive patient outcomes: Fatigue evidence-based summary (June 22, 2004).

<http://oncopcontent.ons.org/toolkits/evidence/Clinical/Summaries.shtml>から入手。

(13種のスケールの内容と精神測定特性を詳しくまとめた表を2つ提供している。)

Piper BF. Measuring fatigue. 所載本: Frank-Stromborg M, Olsen SJ 編、Instruments for clinical health-care research. 第3版. Boston, Ma: Jones & Bartlett. 2004:538-553.

(これまでに考案された単一項目、多項目、一次元および多次元スケールを含むすべての倦怠感スケールの内容と精神測定特性を詳しくまとめた表を4つ提供している。)

Wu HS, McSweeney M. Measurement of fatigue in people with cancer. Oncol Nurs Forum 2001;28:1371-1384.

(一般に用いられる倦怠感測定法の質的総説。)

参考文献

1. Ahlberg K, Ekman T, Gaston-Johansson F, Mock V. Assessment and management of cancer-related fatigue in adults. *The Lancet* 2003;262:640-650.
2. Irvine D, Vincent L, Graydon JE, et al. The prevalence and correlates of fatigue in patients receiving treatment with chemotherapy and radiotherapy: A comparison with the fatigue experienced by healthy individuals. *Cancer Nurs* 1994;17:367-378.
3. Dean GE, Spears L, Ferrell BR, et al. Fatigue in patients with cancer receiving interferon alpha. *Cancer Pract* 1995;3:164-172.
4. Longman AJ, Braden CJ, Mishel MH. Side effects burden in women with breast cancer. *Cancer Pract* 1996;4:274-280.
5. Cella D. The functional assessment of cancer therapy-anemia (FACT-An) scale: A new tool for the assessment of outcomes in cancer anemia and fatigue. *Semin Hematol* 1997;34[suppl 2]:13-19.
6. Sitzia J, Huggin SL. Side effects of cyclophosphamide, methotrexate, 5-fluorouracil (CMF) chemotherapy for breast cancer. *Cancer Pract* 1998;6:13-21.
7. Hann DM, Garovoy N, Finkelstein B. Fatigue and quality of life in breast cancer patients undergoing autologous stem cell transplantation: A longitudinal comparative study. *J Pain Symptom Manage* 1999;17:311-319.
8. Jacobsen PB, Hann DM, Azzarello LM, et al. Fatigue in women receiving adjuvant chemotherapy for breast cancer: Characteristics, course, and correlates. *J Pain Symptom Manage* 1999;18:233-242.
9. Collins JJ, Devine TD, Dick GS, et al. The measurement of symptoms of young children with cancer: The validation of the Memorial Assessment Scale in children aged 7-12. *J Pain Symptom Manage* 2002;23:10-16.
10. Wagner LI and Cella D. Fatigue and cancer: causes, Prevalence, and treatment approaches. *Br J Cancer* 2004;91:822-828.
11. Hofman M, Ryan JL, Figueroa-Moseley CD, Jean-Pierre P, Morrow GR. Cancer-related fatigue: the scale of the problem. *Oncologist*. 2007;12 Suppl 1:4-10.
12. Andrykowski MA, Curran SL, Lightner R. Off-treatment fatigue in breast cancer survivors: A controlled comparison. *J Behav Med* 1998;21:1-18.
13. Broeckel JA, Jacobsen PB, Horton J, et al. Characteristics and correlates of fatigue after adjuvant chemotherapy for breast cancer. *J Clin Oncol* 1998;16:1689-1696.
14. Bower JE, Ganz PA, Desmond KA, et al. Fatigue in breast cancer Survivors: Occurrence, correlates, and impact on quality of life. *J Clin Oncol* 2000;18:743-753.
15. Crom DB, Hinds PS, Gattuso JS, et al. Female survivors of Hodgkin's disease: Self-care practices and perceived vulnerability to breast cancer. *Oncol Nurs Forum* 2005;32:1131-41.
16. Bower JE, Ganz PA, Aziz N, et al. T-cell homeostasis in breast cancer survivors with persistent fatigue. *J Natl Cancer Inst* 2003;95:1165-1168.
17. Fossa SD, Dahl AA, Loge JH. Fatigue, anxiety, and depression in long-term survivors of testicular cancer. *J Clin Oncol* 2003;21:1249-1254.
18. Haghghat S, Akbari ME, Holakouei K, et al. Factors predicting fatigue in breast cancer patients. *Support Care Cancer* 2003;11:533-538.
19. Ruffbr JU, Flechtner H, Tralis P, et al. Fatigue in long-term survivors of Hodgkin's lymphoma: A report from the German Hodgkin Lymphoma Study Group. *Eur J Cancer* 2003;39:2179-2186.
20. Servaes P, Verhagen S, Bleijenberg G. Determinants of chronic fatigue in disease-free breast cancer patients: A cross-sectional study. *Ann Oncol* 2002;13:589-598.

21. Servaes P, Verhagen S, Schreuder HW, et al. Fatigue after treatment for malignant and benign bone and soft tissue tumors. *J Pain Symptom Manage* 2003;26:1113-1122.
22. Oison K. A new way of thinking about fatigue: a reconceptualization. *Oncol Nurs Forum*. Jan 2007;34:93-99.
23. Oison K, Krawchuk A, Quddusi T. Fatigue in individuals with advanced cancer in active treatment and palliative settings. *Cancer Nurs*. 2007;30:EI-EI0.
24. Vogelzang N, Breitbart W, Cella D, et al. The Fatigue Coalition. Patient, caregiver, and oncologist perceptions of cancer-related fatigue: Results of a tri-part assessment survey. *Semin Hematol* 1997;34[suppl 2]:4-12.
25. Hinds PS, Quargnenti A, Bush AJ, et al. An evaluation of the impact of a self-care coping intervention on psychological and clinical outcomes in adolescents with newly diagnosed cancer. *Eur J Oncol Nurs* 2000;4:6-17.
26. Janda M, Gerstner N, Obermair A, et al. Quality of life changes during conformal radiation therapy for prostate carcinoma. *Cancer* 2000;89:1322-1328.
27. Nail LM, Jones LS. Fatigue as a side effect of cancer treatment: Impact on quality of life. *Qual Life Nurs Challenge* 1995;4:8-13.
28. Ferrell BR, Grant M, Dean GE, et al. Bone tired: The experience of fatigue and its impact on quality of life. *Oncol Nurs Forum* 1996;23:1539-1547.
29. Morrow GR, Andrews PLR, Hickok JT, et al. Fatigue associated with cancer and its treatment. *Support Care Cancer* 2002;10:389-398.
30. Wood LJ, Nail LM, Gister A, et al. Cancer chemotherapy-related Symptoms: Evidence to suggest a role for proinflammatory cytokines. *Oncol Nurs Forum* 2006;33:535-543.
31. Von Hoff DD. Asthenia: Incidence, etiology, pathophysiology, and treatment. *Semin Oncol* 1998;25:184-197.
32. Ryan JL, Carroll JK, Ryan EP, Mustian KM, Fiscella K, Morrow GR. Mechanisms of cancer-related fatigue. *Oncologist*. 2007;12 Suppl 1:22-34.
33. Mock V, Atkinson A, Barsevick A, et al (Chair+18member panel). NCCN practice guidelines for cancer-related fatigue. *Oncology* 2000;14:151-161.
34. Mock V, Atkinson A, Barsevick A, et al. NCCN (v. 1. 2003) Cancer-related fatigue NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *JNCCN* 2003;1:308-331.
35. Stone P, Hardy J, Broadley K, et al. Fatigue in advanced cancer: A prospective controlled cross-sectional study. *Br J Cancer* 1999;79:1479-1486.
36. Glaus A, Crow R, Hammond S. A qualitative study to explore the concept of fatigue/tiredness in cancer patients and in healthy individuals. *Support Care Cancer* 1996;4:82-96.
37. Given CW, Given B, Azzouz F, et al. Comparison of changes in Physical functioning of elderly patients with new diagnoses of cancer. *Med Care* 2000;38:482-493.
38. Hinds PS, Hockenberry-Eaton M, Gilger E, et al. Comparing patient, parent and staff descriptions in fatigue in pediatric patients. *Cancer Nurs* 1999;22:277-288.
39. Given B, Given CW, McCorkle R, et al. Pain and fatigue management: results of a nursing randomized clinical trial. *Oncol Nurs Forum* 2002;29:949-956.
40. Mock V, McCorkle R, Ropka ME, et al. Fatigue and physical functioning during breast cancer treatment. *Oncol Nurs Forum* 2002;29:338.
41. Nail LM. Fatigue in patients with cancer. *Oncol Nurs Forum* 2002;29:537-544.
42. Malik UR, Makower DF, Wadler S. Interferon-mediated fatigue. *Cancer* 2001;Suppl(92/6):1664-1668.
43. Escalante CP, Grover T, Johnson BA, et al. A fatigue clinic in a comprehensive cancer center. *Cancer* 2001;(Suppl 1):1708-1713.

44. Mendoza TR, Wang XS, Cleeland CS, et al. The rapid assessment of fatigue severity in cancer patients: Use of the Brief Fatigue Inventory. *Cancer* 1999;85:1186-1196.
45. Piper BF, Dodd MJ, Ream E, et al. Improving the clinical measurement of cancer treatment-related fatigue. In: *Better Health Through Nursing Research: International State of the Science*. Washington, DC: American Nurses Association 1999:99.
46. Hockenberry MJ, Hinds PS, Barrera P, et al. Three instruments to assess fatigue in children with cancer: The child, Parent, and staff perspectives. *J Pain Symptom Manage* 2003;25:319-328.
47. Varni JW, Burwinkle TM, Katz ER, et al. The PedsQL in pediatric cancer: Reliability and validity of the Pediatric Quality of Life inventory Generic Core Scales, Multidimensional Fatigue Scale, and Cancer Module. *Cancer* 2002;94:2090-2106.
48. Hinds PS, Hockenberry M, Tong X, et al. Cancer related fatigue in adolescents: Developing and testing a self-report fatigue instrument. *Journal of Pain and Symptom Management*, in press.
49. Grant M. Fatigue and quality of life with cancer. In: *Winningham ML, Barton-Burke M, eds. Fatigue in Cancer: A Multidimensional Approach*. Sudbury: Jones & Bartlett 2000:353-364.
50. Cella D, Peterman A, Passik S, et al. Progress toward guidelines for the management of fatigue. *Oncology* 1998;12:369-377.
51. Curt G, Breitbart W, Cella D, et al. Impact of cancer-related fatigue on the lives of patients: New finding from the fatigue coalition. *Oncologist* 2000;5:353-360.
52. Barsevick AM, Whitmer K, Walker L. In their own words: using the common sense model to analyze patient descriptions of cancer-related fatigue. *Oncol Nurs Forum* 2001;28:1363-1369.
53. Holley S. Cancer-related fatigue: Suffering a different fatigue. *Cancer Pract* 2000;8:87-95.
54. Cleeland CS, Wang XS. Measuring and understanding fatigue. *Oncology* 1999;13:91-97.
55. Portenoy RK, Itri LM. Cancer-related fatigue: Guidelines for evaluation and management. *Oncologist* 1999;4:1-10.
56. Berger AM, Walker SN. An explanatory model of fatigue in women receiving adjuvant breast cancer chemotherapy. *Nurs Res* 2001;50:42-52.
57. Dodd MJ, Miaskowski C, Paul SM. Symptom clusters and their effect on the functional status of patients with cancer. *Oncol Nurs Forum* 2001;28:465-470.
58. Ancoli-Israel S, Moore PJ, Jones V. The relationship between fatigue and sleep in cancer patients: a review. *Eur J Cancer Care* 2001;10:245-255.
59. Hinds PS, Hockenberry M, Rai SN, et al. Nocturnal sleep interruptions, sleep quality and fatigue in hospitalized children with cancer, *Oncology Nursing Forum*, in press.
60. Hopwood P, Stephens RJ. Depression in patients with lung cancer: prevalence and risk factors derived from quality-of-life data. *J Clin Oncol* 2000;18:893-903.
61. Newell S, Sanson-Fisher RW, Girgis A, et al. The physical and psycho-social experiences of patients attending an outpatient medical oncology department: a cross-sectional study. *Eur J Cancer Care (Engl)* 1999;8:73-82.
62. Loge JH, Abrahamsen AF, Ekeberg, et al. Fatigue and psychiatric morbidity among Hodgkin's disease survivors. *J Pain Symptom Manage* 2000;19:91-99.
63. Visser MR, Smets EM. Fatigue, depression and quality of life in cancer patients: how are they related? *Support Care Cancer* 1998;6:101-108.
64. Savard J, Morin CM. Insomnia in the context of cancer: A review of a neglected problem. *J Clin Oncol* 2001;19:895-908.

65. Berger, A. & Mitchell, S. Modifying Cancer-Related Fatigue by optimizing sleep quality. JNCCN (in press)
66. Roscoe JA, Kaufman ME, Matteson-Rusby SE, et al. Cancer-related fatigue and sleep disorders. *Oncologist*. 2007;12 Suppl 1:35-42.
67. Berger AM, Parker KP, Young-McCaughan S, et al. Sleep wake disturbances in people with cancer and their caregivers: State of the science. *Oncol Nurs Forum* 2005;32:E98-126.
68. Berger AM, Farr L. The influence of daytime inactivity and nighttime restlessness on cancer-related fatigue. *Oncol Nurs Forum* 1999;26:1663-1671.
69. Berger AM. Patterns of fatigue and activity and rest during adjuvant breast cancer chemotherapy. *Oncol Nursing Forum* 1998;25:51-62.
70. Palesh OG, Collie K, Batiuchok D, et al. A longitudinal study of depression, Pain, and stress as predictors of sleep disturbance among women with metastatic breast cancer. *Biol Psychol*. Apr 2007;75(1):37-44.
71. Mock V, Frangakis C, Davidson N, et al. Exercise manages fatigue during breast cancer treatment: A RCT. *Psycho-Oncol*, 2005;14:464-477.
72. Dimeo FC, Stieglitz RD, Novelli-Fischer U, et al. Effects of physical activity on the fatigue and psychologic status of cancer patients during chemotherapy. *Cancer* 1999;85:2273-2277.
73. Schwartz AL. Daily fatigue patterns and effect of exercise in women with breast cancer. *Cancer Pract* 2000;8:16-24.
74. Canaris GJ, Manowitz NR, Mayor G, et al. The Colorado thyroid disease prevalence study. *Arch Intern Med* 2000;160:526-534.
75. Strasser F, Palmer JL, Schover LR, et al. The impact of hypogonadism and autonomic dysfunction on fatigue, emotional function, and sexual desire in male patients with advanced cancer: a pilot study. *Cancer* 2006;107:2949-2957.
76. Mitchell SA, Beck SL, Hood LE, et al. Putting evidence into practice: Evidence-based interventions for fatigue during and following cancer and its treatment. *Clinical Journal of Oncology Nursing* 2007;11:99-113.
77. Barsevick AM, Whitmer K, Sweeney C, et al. A pilot study examining energy conservation for cancer treatment-related fatigue. *Cancer Nurs* 2002;25:333-341.
78. Richardson A, Ream E, Wilson-Barnett J. Fatigue in patients receiving chemotherapy: Patterns of change. *Cancer Nurs* 1998;21:17-30.
79. Barsevick A, Dudley W, Beck S, et al. A randomized clinical trial of energy conservation for cancer-related fatigue. *Cancer* 2004;100:1302-1310.
80. Graydon JE, Bubela N, Irvine D, et al. Fatigue-reducing strategies used by patients receiving treatment for cancer. *Cancer Nurs* 1995;18:23-28.
81. Richardson A, Ream EK. Self-care behaviours initiated by chemotherapy patients in response to fatigue. *Int J Nurs Stud* 1997;34:35-43.
82. Mustian KM, Morrow GR, Carroll JK, Figueroa-Moseley CD, Jean-Pierre P, Williams GC. Integrative nonpharmacologic behavioral interventions for the management of cancer-related fatigue. *Oncologist*. 2007;12 Suppl 1:52-67.
83. American College of Sports Medicine. ACSM's exercise management for person with chronic diseases and disabilities. Champaign, IL: Human Kinetics, 2005.
84. Courneya KS, Friedenreich CM, Sela RA, et al. The group psychotherapy and home-based physical exercise (group-hope) trial in cancer survivors: physical fitness and quality of life outcomes. *Psychooncology* 2003b;12:357-374.
85. Courneya KS, Mackey JR, Bell GJ, et al. Randomized controlled trial of exercise training in postmenopausal breast cancer survivors: cardiopulmonary and quality of life outcomes. *J Clin Oncol* 2003;21:1660-1668.
86. Mock V, Cameron L, Tompkins C, et al. Every Step Counts: A walking Exercise

Program for Persons Living with Cancer. Baltimore: Johns Hopkins University, 1997.

87. Schhlitz KH, Hoftzman J, Courneya KS, et al. Controlled physical activity trials in cancer survivors: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005;14:1588-1595.

88. Stevinson C, Lawlor DA, Fox, KR. Exercise interventions for cancer patients: systematic review of controlled trials. *Cancer Cause Control* 2004;15:1035-1056.

89. Conn VS, Hafdahl AR, Porock DC, et al. A meta-analysis of exer interventions among people treated for cancer. *Supportive Care in Cancer* 2006;14:699-712.

90. McNeely ML, Campbell KL, Rowe BH et al. Effects of exercise on breast cancer patients and survivors: a systematic review and meta-analysis. *CMAJ* 2006;175:34-41.

91. Stricker CT, Drake D, Hoyer KA, MockV. Evidence-based practice for fatigue management in adults with cancer: exercise as an intervention. *Oncol Nurs Forum* 2004;31:963-976.

92. Douglas E. Exercise in cancer patients. *Physical Therapy Reviews* 2005;10:71-88.

93. Knols R, Aaronson NK, Uebelhart D, et al. Physical exercise in cancer patients during and after medical treatment: a systematic review of randomized and controlled clinical trials. *J Clin Oncol* 2005;23:3830-3842.

94. Visovsky C, Dvorak C. Exercise and cancer recovery. *J of Issues in Nursing* 2005;10:1-15.

95. Galvao DA and Newton RU. Review of exercise intervention studies in cancer patients. *J Clin Oncol* 2005;23:899-909.

96. MacVicar SB, Winningham ML. Promoting the functional capacity of cancer patients. *Cancer Bull* 1986;38:235-239.

97. Drouin JS, Armstrong H, Krause S, et al. Effects of aerobic exercise training on peak aerobic capacity, fatigue, and psychological factors during radiation for breast cancer. *Rehab Oncol* 2005;23:11-17.

98. Dimeo FC, Tilmann MHM, Bertz H, et al. Aerobic exercise in the rehabilitation of cancer patients after high dose chemotherapy and autologous peripheral stem cell transplantation. *Cancer* 1997;79:1717-1722.

99. Schwartz AL, Mori M, Gao R, et al. Exercise reduces daily fatigue in women with breast cancer receiving chemotherapy. *Med Sci Sports Exerc* 2001;33:718-723.

100. Segal RJ, Reid RD, Courneya KS, et al. Resistance exercise in men receiving androgen deprivation therapy for prostate cancer. *J Clin Oncol* 2003;21:1653-1659.

101. Dimeo F, Fetscher S, Lange W, et al. Effects of aerobic exercise on the physical performance and incidence of treatment-related complications after high-dose chemotherapy. *Blood* 1997;90:3390-3394.

102. Segal R, Evans W, Johnson D. Structured exercise improves physical functioning in women with stages I and II breast cancer: Results of randomized controlled trial. *J Clin Oncol* 2001 ;19:657-665.

103. Schwartz AL. Fatigue mediates the effect of exercise on quality of life. *Qual Life Res* 1999;8:529-538.

104. Stark D, Kiely M, Smith A, et al. Anxiety disorders in cancer Patients: Their nature, associations, and relation to quality of life. *J Clin Oncol* 2002;20:3137-3148.

105. Beck SL, Dudley WN, Barsevick A. Pain, Sleep disturbance, and fatigue in patients with cancer: Using a mediation model to test a symptom cluster. *Oncol Nurs Forum (OnlineExclusive)* 2005;32:E48-E55.

106. Fawzy NW. A psychoeducational nursing intervention to enhance coping and affective state in newly diagnosed malignant melanoma Patients. *Cancer Nurs*

1995;18:427-438.

107. Fawzy FI, Cousins N, Fawzy NW, et al. A structured psychiatric intervention for cancer patients. I. Changes over time in methods of coping and affective disturbance. Arch Gen Psychiatry 1990;47:720-725.

108. Spiegel D, Bloom JR, Ya1om ID. Group support for metastatic cancer patients: A randomized prospective outcome study. Arch Gen Psychiatry 1981;38:527-533.

109. Ream E, Richardson A, and Alexander-Dann C. Supportive intervention for fatigue in patients undergoing chemotherapy: a randomized controlled trial. J Pain Symptom Manage 2006;31:148-61

110. Yates P, Aranda S, Hargraves M, et al. Randomized controlled trial of an educational intervention for managing fatigue in women receiving adjuvant women receiving adjuvant chemotherapy for early-Stage breast cancer. J Clin Oncol 2005;23:6027-36.

111. Kim Y, Roscoe JA, Morrow GR. The effects of information and negative affect on severity of side effects from radiation therapy for prostate cancer. Support Care Cancer 2002;10:416-21.

112. Forester B, Kornfeld DS, Fleiss JL. Psychotherapy during radiotherapy: Effects on emotional and physical distress. Am J Psychiatry 1985;142:22-27.

113. Gaston-Johansson F, Fall-Dickson JM, Nanda J, et al. The effectiveness of the comprehensive coping strategy program on clinical outcomes in breast cancer autologous bone marrow transplantation. Cancer Nurs 2000;23:277-285.

114. Jacobsen PB, Meade CD, Stein KD, et al. Efficacy and costs of two forms of stress management training for cancer patients undergoing Chemotherapy. J Clin Oncol 2002;20:2851-2862.

115. Cimprich B. Attentional fatigue following breast cancer surgery. Res Nurs Health 1992;15:199-207.

116. Cimprich B, Ronis DL. An environmental intervention to restore attention in women with newly diagnosed breast cancer. Cancer Nurs 2003;26:284-294.

117. Cimprich B. Development of an intervention to restore attention in cancer patients. Cancer Nurs 1993;16:83-92.

118. Cimprich B, So H, Ronis DL, et al. Pre-treatment factors related to cognitive functioning in women newly diagnosed with breast cancer. Psychooncology 2005;14:70-78.

119. Brown JK. A systematic review of the evidence on symptom management of cancer-related anorexia and cachexia. Oncol Nurs Forum 2002;29:517-532.

120. Owen DC, Parker KP, McGuire DB. Comparison of subjective Sleep quality in patients with cancer and healthy subjects. Oncol Nurs Forum 1999;26:1649-1651.

121. Page, M, Berger A, Johnson L. Putting evidence into practice(PEP): Evidence-based interventions for sleep-wake disturbances. Clin J of Oncol Nurs 2006;10:753-767.

122. Berger AM, VonEssen S, Khun BR, et al. Feasibility of a sleep intervention during adjuvant breast cancer chemotherapy. Oncol Nurs Forum. 2002;29:1431-1441.

123. Savard J, Simard S, Ivers H, Morin CM. Randomized study on the efficacy of cognitive-behavioral therapy for insomnia secondary to breast cancer, Part I: Sleep and psychological effects. J Clin Oncol 2005;23:6083-6096.

124. Davidson JR, Waisberg JL, Brundage MD et al. Nonpharmacologic group treatment of insomnia: a preliminary study with cancer survivors. Psychooncology 2001;10:389-97.

125. Quesnel C, Savard J, Simard S, et al. Efficacy of cognitive-behavioral therapy for insomnia in women treated for nonmetastatic breast cancer. J Consult Clin Psychol 2003;71:189-200.

126. Levesque M, Savard J, Simard S, et al. Efficacy of cognitive therapy for depression among women with metastatic cancer: a single-case experimental study. *J Behav Ther Exp Psychiatry* 2004;35:287-305.
127. Cassileth BR, Vickers AJ. Massage therapy for symptom control: outcome study at a major cancer center. *J Pain Symptom Manage* 2004;28:244-9.
128. Post-White J, Kinney ME, Savik K, et al. Therapeutic massage and healing touch improve symptoms in cancer. *Integr Cancer Ther* 2003;2:332-44.
129. Ahles TA, Tope DM, Pinkson B, et al. Massage therapy for patients undergoing autologous bone marrow transplantation. *J Pain Symptom Manage*. 1999;18:157-163
130. Cohen L, Warneke C, Fouladi RT, et al. Psychological adjustment and sleep quality in a randomized trial of the effects of a Tibetan yoga intervention in patients with lymphoma. *Cancer* 2004;100:2253-60.
131. Kim SD and Kim HS. Effects of a relaxation breathing exercise on fatigue in haemopoietic stem cell transplantation patients. *J Clin Nurs* 2005;14:51-55.
132. Kim SD and Kim HS. Effects of a relaxation breathing exercise on anxiety, depression, and leukocyte in hemopoietic stem cell transplantation patients. *Cancer Nurs* 2005;28:79-83.
133. Cannici J, Malcolm R and Peek LA. Treatment of insomnia in cancer patients using muscle relaxation training. *J Behav Ther Exp Psychiatry* 1983;14:251-6.
134. Decker TW, Cline-Elsen J, Gallagher M. Relaxation therapy as an advunct in radiation oncology. *J Clin Psychol*. 1999;48:388-93.
135. Shapiro SL, Bootzin RR, Figueredo AJ, et al. The efficacy of mindfulness-based stress reduction in the treatment of sleep disturbance in women with breast cancer: an exploratory study. *J Psychosom Res* 2003;54:85-91.
136. Carlson LE, Speca M, Patel KD, et al. Mindfulness-based stress reduction in relation to quality of life, mood, symptoms of stress, and immune parameters in breast and prostate cancer outpatients. *Psychosom Med* 2003;65:571-81.
137. Carlson LE, Speca M, Patel KD, et al. Mindfulness-based stress reduction in relation to quality of life, mood, symptoms of stress and levels of cortisol, dehydroepiandrosterone sulfate(DHEAS) and melatonin in breast and prostate cancer outpatients. *Psychoneuroendocrinology* 2004;29:448-74.
138. Carlson LE and Garland SN. Impact of mindfulness-based stress reduction (MBSR) on sleep, mood, stress and fatigue symptoms in cancer outpatients. *Int J Behav Med* 2005;12:278-85.
139. Carroll JK, Kohli S, Mustian KM, Roscoe JA, Morrow GR. Pharmacologic treatment of cancer-related fatigue. *Oncologist*. 2007;12 Suppl 1:43-51.
140. Morrow GR, Hickok JT, Roscoe JA, et al. Differential effects of paroxetine on fatigue and depression: a randomized, double-blind trial from the University of Rochester Cancer Center Community Clinical Oncology Program. *J Clin Oncol* 2003;21:4635-4641.
141. Roscoe JA, Morrow GR, Hickok JT, et al. Effect of paroxetine hydrochloride (Paxil) on fatigue and depression in breast cancer patients receiving chemotherapy. *Breast Cancer Res treat* 2005;89:243-249.
142. Breitbart W, Rosenfeld B, Kaim M, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of psychostimulants for the treatment of fatigue in ambulatory patients with human immunodeficiency virus disease. *Arch Intern Med* 2001;161:41 1-420.
143. Razon M, Dreisbach A, Lertora JLL, et al. Palliative uses of methylphenidate in patients with cancer: A review. *J Clin Oncol* 2002;20:335-339.
144. Bruera E, Driver L, Valero V, et al. Patient controlled methylphenidate for cancer related fatigue: A randomized controlled trial. *ASCO Annual Meeting 2005, Abstract 8045*.

145. Lower E, Fleishman S, Cooper A, et al. A phase III, randomized placebo-controlled trial of the safety and efficacy of d-MPH as new treatment of fatigue and “chemobrain” in adult cancer patients. ASCO Annual Meeting 2005, Abstract 8000.
146. Caraceni A, Simonetti F. Psychostimulants: new concepts for palliative care from the modafinil experience. *J Pain Symptom Manage* 2004;28:97-9.
147. Cox JM, Pappagallo M. Modafinil: A gift to portmanteau. *Am J Hosp Palliat Care* 2001;18:408-410.
148. Jemal A, Murray T, Ward E, et al. Cancer statistics, 2006. *CA Cancer J Clin* 2006;56:106-130.
149. Jacobsen PB, Stein K. Is fatigue a long-term side effect of breast cancer treatment? *Cancer Control* 1999;6:256-263.
150. Knobel H, Loge JH, Nordoy T, et al. High level of fatigue in lymphoma patients treated with high dose therapy. *J Pain Symptom Manage* 2000;19:446-456.
151. Bower JE, Ganz PA, Aziz N, et al. Fatigue and proinflammatory cytokine activity in breast cancer survivors. *Psychosom Med* 2002;64:604-611.
152. Cella D, Davis K, Breitbart W, et al. Cancer-related fatigue: Prevalence of proposed diagnostic criteria in a United States sample of cancer survivors. *J Clin Oncol* 2001;19:3385-3391.
153. Knobel H, Loge JH, Lund MB, et al. Late medical complications and fatigue in Hodgkin’s Disease survivors. *J Clin Oncol* 2001;19:3226-3233.
154. Stewart DE, Wong F, Duff S, et al. What doesn’t kill you makes you stronger: An ovarian cancer survivor study. *Gynecologic Oncol* 2001;83:537-542.
155. Servaes P, Prins J, Verhagen S, et al. Fatigue after breast cancer and in chronic fatigue syndrome: Similarities and differences. *J Psychosom Res* 2002;52:453-459.
156. Stone P, Richardson A, Ream E, et al. Cancer-related fatigue: Inevitable, unimportant and unbeatable? Results of a multi-centre patient survey. *Ann Oncol* 2000;11:971-975.
157. Woo B, Dibble SL, Piper BF, et al. Differences in fatigue by treatment methods in women with breast cancer. *Oncol Nurs Forum* 1998;25:915-920.
158. Hann DM, Jacobsen PB, Martin SC, et al. Fatigue in women treated with bone marrow transplantation for breast cancer: a comparison with women with no history of cancer. *Support Care Cancer* 1997;5:44-52.
159. Gielissen MF, Verhagen S, Witjes F, Bleijenberg G. Effects of cognitive behavior therapy in severely fatigued disease-free cancer patients compared with patients waiting for cognitive behavior therapy: a randomized controlled trial. *J Clin Oncol*. Oct 20 2006;24(30):4882-4887.
160. Geinitz H, Zimmermann FB, Thamm R, et al. Fatigue in patients with adjuvant radiation therapy for breast cancer: long-term follow-up. *J Cancer Res Clin Oncol* 2004; 130:327-333.
161. Schneider CM, Hsieh CC, Sprod LK, Carter SD, Hayward R. Effects of supervised exercise training on cardiopulmonary function and fatigue in breast cancer survivors during and after treatment. *Cancer*. 2007;110:918-925.
162. Vallance JK, Courneya KS, Plotnikoff RC, Yasui Y, Mackey JR. Randomized controlled trial of the effects of print materials and step pedometers on physical activity and quality of life in breast cancer survivors. *J Clin Oncol*. 2007;25:2352-2359.
163. Loge JH, Ekeberg O, Kaasa S. Fatigue in the general Norwegian population: Normative data and associations. *J Psychosom Res* 1998;45:53-65.
164. Segar ML, Katch VL, Roth RS, et al. The effect of aerobic exercise on self-esteem and depressive and anxiety symptoms among breast cancer survivors. *Oncol Nurs Forum* 1998;25:107-113.

165. Oldervoll LM, Kaasa S, Knobel H, et al. Exercise reduces fatigue in chronic fatigued Hodgkins disease survivors-results from a pilot study. *Eur J Cancer* 2003;39:57-63.
166. Berger AM, VonEssen S, Kuhn BR, et al. Adherence, sleep, and fatigue outcomes after adjuvant breast cancer chemotherapy: results of a feasibility intervention study. *Oncol Nurs Forum* 2003;30:513-522.
167. Yennurajalingam S, Bruera E. Palliative management of fatigue at the close of life: "it feels like my body is just worn out". *JAMA* 2007;297:295-304.
168. Lundh Hagelin C, Seiger A, Furst CJ. Quality of life in terminal care-with special reference to age, gender and marital status. *Supportive Care in Cancer* 2006; 14:320-328.
169. Peters L, Sellick K. Quality of life of cancer patients receiving inpatient and home-based palliative care. *Journal of Advanced Nursing* 2006;53:524-533.
170. Walsh D, Rybicki L. Symptom clustering in advanced cancer. *Supportive Care in Cancer* 2006;14:831-836.
171. Mystakidou K, Parpa E, Katsouda E, Galanos A, Vlahos L. The role of physical and psychological symptoms in desire for death: a study of terminally ill cancer patients. *Psycho-Oncology* 2006;15:355-360.
172. Wong RK, Franssen E, Szumacher E, et al. What do patients living with advanced cancer and their carers want to know? A needs assessment. *Support Care Cancer* 2002; 10:408-415.
173. Harris KA. The informational needs of patients with cancer and their families. *Cancer Pract* 1998;6:39-46.
174. Rose KE. A qualitative analysis of the information needs of informal carers of terminally ill cancer patients. *J Clin Nurs* 1999;8:81-88.
175. Krishnasamy M. Fatigue in advanced cancer: Meaning before measurement? *Int J Nurs Stud* 2000;37:401-414.
176. Walsh D, Donnelly S, Rybicki L. The symptoms of advanced cancer: relationship to age, gender, and performance status in 1,000 patients. *Support Care Cancer* 2000;8:175-179.
177. Wolfe J, Grier HE, Klar N, et al. Symptoms and suffering at the end of life in children with cancer. *N Engl J Med* 2000;342:326-333.
178. Given B, Given C, Azzouz F, et al. Physical functioning of elderly cancer patients prior to diagnosis and following initial treatment. *Nurs Res* 2001;50:222-232.
179. Oldervoll LM, Loge JH, Paltiel H, et al. The effect of a physical exercise program in palliative care: A phase II study. *Journal of Pain & Symptom Management* 2006;31:421-430.
180. Porock D, Kristjanson LJ, Tinnelly K, et al. An exercise intervention for advanced cancer patients experiencing fatigue: A pilot study. *J Palliat Care* 2000;16:30-36.
181. Strong A, Karavatas G, Reicherter EA. Recommended exercise protocol to decrease cancer-related fatigue and muscle wasting in patients with multiple myeloma. *Topics in Geriatric Rehabilitation* 2006;22:172-186.
182. Bruera E, Valero V, Driver L, et al. Patient-controlled methylphenidate for cancer fatigue: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Journal of Clinical Oncology* 2006;24:2073-2078.
183. Hanna A, Sledge G, Mayer ML, et al. A phase II study of methylphenidate for the treatment of fatigue. *Supportive Care in Cancer* 2006;14:210-215.
184. Sarhill N, Walsh D, Nelson KA, Homsy J, LeGrand S, Davis MP. Methylphenidate for fatigue in advanced cancer: a prospective open-label pilot study. *Am J Hosp Palliat Care* 2001;18:187-192.

185. Breitbart W, Rosenfeld B, Kaim M, Funesti-Esch J. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of psychostimulants for the treatment of fatigue in ambulatory patients with human immunodeficiency virus disease. *Arch Intern Med* 2001;161:41 1-420.

186. Lundstrom SH, Furst CJ. The use of corticosteroids in Swedish palliative care. *Acta Oncologica*. 2006;45:430-437.

187. Morrow GR, Ryan JL, Kohli S, et al. Modafinil (Provigil®) for persistent post-treatment fatigue: An open label study of 82 women with breast cancer. MASCC international symposia 2006, Abstract11-070.

188. Kaleita T, Cloughesy J, Ford W, et al. A pilot study of modafinil (Provigil) for treatment of fatigue and neurobehavioral dysfunction in adult brain tumor patients. Ninth Annual Meeting of the Society for Neuro-Oncology 2004, Abstract QL-06.

189. Loprinzi CL, Michalak JC, Schaid DJ, et al. Phase III evaluation of four doses of megestrol acetate as therapy for patients with cancer anorexia and/or cachexia. *J Clin Oncol* 1993;11:762-767.

190. Loprinzi CL, Kugler JW, Sloan JA, et al. Randomized comparison of megestrol acetate versus dexamethasone versus fluoxymesterone for the treatment of cancer anorexia/cachexia. *J Clin Oncol*. Oct 1999;17:3299-3306.

191. Pascual Lopez A, Roque i Figuls M, Urrutia Cuchi G, et al. Systematic review of megestrol acetate in the treatment of anorexia-cachexia syndrome. *J Pain Symptom Manage* 2004;27:360-369.

192. Cruciani RA, Dvorkin E, Homel P et al. L-carnitine supplementation for the treatment of fatigue and depressed mood in cancer patients with carnitine deficiency: a preliminary analysis. *Ann NY Acad Sci*. 2004;1033:168-76.

193. Cruciani RA, Dvorkin E, Homel P, et al. Safety, tolerability and symptom outcomes associated with L-carnitine supplementation in patients with cancer, fatigue, and carnitine deficiency: a phase I/II study. *J Pain Symptom Manage*

2006;32:551-559.

194. Johnson JE. Self-regulation theory and coping with physical illness. *Res Nurs Health* 1999;22:435-448.