

平成29年度がんサバイバーシップ研究助成金（一般研究課題）

研究報告書

（年間）

令和元年7月12日

公益財団法人 がん研究振興財団

理事長 堀田知光 殿

研究施設 大阪国際がんセンター

住 所 大阪市中央区大手前 3-1-69

研究者氏名 森島敏隆



（研究課題）

笑い療法ががん患者のQOLに及ぼす効果の検証

平成29年7月5日付助成金交付のあった標記研究課題について研究が終了致しましたのでご報告いたします。

研究課題： 笑い療法ががん患者のQOLに及ぼす効果の検証

【背景】

がん患者の生存期間が延長するにつれて、がん診断後のがんサバイバーシップをいかに過ごすかが課題となっている。がん患者には身体的な苦痛に加えて、心理的ストレスやうつ症状など心理的な苦痛、社会的な問題に起因する苦痛がある。これはがん治療が一旦終了した後の経過観察期間にも言えることである。とりわけ心理的苦痛を笑い体験というポジティブな介入が軽減することが国内外で明らかにされてきた [1-5]。しかし、先行研究はそのような心理面のみに注目したものが多く、がんサバイバーシップを患者本位で評価することができる生活の質(quality of life, QOL)をエンドポイントとしたものが少ない [6]。加えて、既存研究は 1 回の介入の前後の短期間(日単位)の観察にとどまっており、笑いの継続的な介入の、対照群との比較研究によって得られたエビデンスも国内外で十分でない [7,8]。

【目的】

笑いを継続的に体験することの QOL 面での効果を、無作為化比較試験(RCT)で対照と比較することによって示すことである。

【方法】

<デザイン>

QOL をエンドポイントの 1 つに設定した RCT(試験名: Initiative On Smile And CAncer, iOSACA)を行った。

<研究参加患者>

研究参加適格基準を、a) 部位を問わずがんと診断されたことがある、b) 大阪国際がんセンターに通院中、c) 参加時年齢 40 歳以上 65 歳未満、d) ECOG (米国 Eastern Cooperative Oncology Group) パフォーマンスステータスが 0~2、e) 1 年以上の生存期間が見込まれる患者とし、期間中にがんの手術を予定している患者を除外した。研究参加目標人数を 60 人に設定した。

参加に同意した患者を無作為に A 群と B 群に 1:1 で割り付けた。割付に際して、性、がんの部位(乳、消化管、肺、泌尿器又は婦人科、その他)、化学療法や放射線療法の治療を行っているかどうかを最小化法で層別化した。

<介入方法>

2017 年 5 月~8 月に大阪国際がんセンター内ホールにて、2 週ごとの計 8 回、各 1 時間の落語または漫才、そして笑いヨガからなる「わろてまえ劇場」ライブを行った。ライブの 1・2・3・4 回目を A 群が、5・6・7・8 回目を B 群が鑑賞した。介入のスケジュールを表 1 に示す。大阪国際がんセンターの倫理審査委員会の承認を得て実施した。

表 1. 笑いライブと効果測定のスケジュール

	ベース ライン	笑いライブ (隔週開催)							
		1 回 目	2 回 目	3 回 目	4 回 目	5 回 目	6 回 目	7 回 目	8 回 目
笑いライブ鑑賞									
A 群		✓	✓	✓	✓				
B 群						✓	✓	✓	✓
測定									
QOL	✓		✓		✓		✓		✓
PS	✓								

PS, パフォーマンスステータス.

<効果の測定の方法>

1 回目の笑いライブの 1 週間前(ベースライン)と 2・4・6・8 回目のライブ終了後に両群の患者に対して、ヨーロッパがん治療機構(EORTC)が開発し信頼性・妥当性が確立されたがん患者用の自記式 QOL 質問紙調査、QLQ-C30 (version 3.0)の日本語版による QOL の測定を行った [9,10]。測定のスケジュールを表1に示す。QLQ-C30 は過去 1 週間の健康状態全般、5つの機能、9つの症状の計 15 のドメインを測定する 30 項目の質問から構成され、健康状態全般を測定する2つの質問に 7 段階のリッカート尺度で、他の質問に 4 段階のリッカート尺度で回答する。

<データ解析方法>

QLQ-C30 を構成する 30 項目の質問の回答結果を EORTC scoring manual [11]に従って、15 のドメインの点数をそれぞれ 0~100 点で算出した。健康状態全般と5つの機能のドメインでは点数が高いほど良好な状態であることを、9つの症状ドメインでは点数が高いほど症状が不良であることを示す。

本研究の主たる関心はベースラインと 2・4 回目の笑いライブ鑑賞後の QOL 測定結果である。1・2・3・4 回目について笑いライブを鑑賞した A 群を介入群とみなし、鑑賞しなかった B 群を対照群とみなせば、繰り返し測定混合効果解析モデルでのベースラインから 2・4 回目のライブ鑑賞後までの変化量の2群間の差を笑いによる効果とみなすことができる。両側検定 $p < 0.05$ を統計学的有意とみなした。すべての解析を SAS ver9.4 を使って行った。

【結果】

2017年4月に61人のがん患者が研究参加に同意した。無作為にA群とB群に1:1で割り付けたところ、A群30人、B群31人となった。その後4人が同意を撤回したので、A群27人、B群30人の計57人となった。この57人を解析対象とした。患者属性のまとめを表2に示す。女性が43人(75%)、最多のがん種は乳がん28人(49%)、化学療法または放射線療法の治療を行っているのが19人(33%)だった。パフォーマンスステータスが2(歩行可能で、自分の身のまわりのことはすべて可能だが、作業はできない。日中の50%以上はベッド外で過ごす)の患者はいなかった。パフォーマンスステータスが1(肉体的に激しい活動は制限されるが、歩行可能で、軽作業や座っての作業は行うことができる)の患者はB群よりもA群に多かった。

表2. 患者属性

	A群 (n=27)	B群 (n=30)
性		
女性	21 (78%)	22 (73%)
年齢		
中央値, 歳	55	56
がん種		
乳	15 (56%)	13 (43%)
消化管	6 (22%)	9 (30%)
肺	2 (7%)	2 (7%)
泌尿器 or 婦人科	1 (4%)	0 (0%)
その他	3 (11%)	6 (20%)
化学療法 or 放射線治療中		
Yes	9 (33%)	10 (33%)
パフォーマンスステータス		
0	14 (52%)	19 (63%)
1	13 (48%)	11 (37%)
2	0 (0%)	0 (0%)

笑いライブの鑑賞状況とQOL質問紙調査の回答状況を表3に示す。A群の26人、B群の27人が鑑賞することになっていたすべての笑いライブを鑑賞した。本研究の主たる関心である、ベースラインと笑いライブ1・2・3・4回目の状況では、A群の26人がすべてのライブを鑑賞してすべてのQOL調査票に回答し、B群の26人がすべてのQOL調査票に回答した。

表 3. 笑いライブの鑑賞と QOL 調査票の回答

	笑いライブの鑑賞		QOL 測定	
	A 群 (n=27)	B 群 (n=30)	A 群 (n=27)	B 群 (n=30)
ベースライン	—	—	27	30
笑い 1 回目	27	—	—	—
笑い 2 回目	26	—	26	27
笑い 3 回目	27	—	—	—
笑い 4 回目	27	—	27	28
以上をすべて鑑賞または回答	26	—	26	26
笑い 5 回目	—	30	—	—
笑い 6 回目	—	29	25	29
笑い 7 回目	—	29	—	—
笑い 8 回目	—	29	27	29
すべてを鑑賞または回答	26	27	24	24

数値は人数を示す。ダッシュは当該群に当該回の笑いライブ鑑賞の介入、または QOL 調査の測定がなかったことを示す。

QLQ-C30 を使って行ったベースラインの QOL 測定の各群の平均点数を表 4 に示す。各ドメインは 0~100 点の間の点数をとり、健康状態全般と 5 つの機能のドメインでは点数が高いほど良好な状態であることを、9 つの症状ドメインでは点数が高いほど症状が不良であることを示す。A 群のほうが健康状態や機能が悪く、有症状の傾向にあった。

表 4. ベースラインの QOL 調査の結果

	A 群 (n=27)	B 群 (n=30)
健康状態全般	72.5	77.5
機能		
身体	88.4	89.1
役割	85.8	85.6
感情	78.1	80.3
認知	75.9	80.6
社会	85.8	83.9
症状		
疲労	35.4	28.5
嘔気嘔吐	1.9	3.9
痛み	14.8	12.2
息苦しさ	21.0	10.0
不眠	21.0	22.2
食欲不振	11.1	11.1
便秘	9.9	13.3
下痢	16.0	11.1
経済的影響	18.5	15.6

図 1 は QOL 調査票である QLQ-C30 の 15 のドメイン別、群別のベースラインから笑いライブ 2 回目の後と 4 回目までの点数の変化量を示したものである。混合効果モデル解析では、1・2・3・4 回目のライブを鑑賞した A 群をしなかった B 群と比べたときの、認知機能におけるベースラインとライブ 4 回目の変化量の群間差が統計学的に有意であった(変化量の群間差:10.9, $p=0.007$)。同様に、A 群を B 群と比べたときの、痛み症状におけるベースラインとライブ 2 回目の変化量の群間差が統計学的に有意であった(変化量の群間差:-7.4, $p=0.018$)。その他の回、および、健康状態全般を含むその他のドメインにおいて、両群間に有意差を認めなかった。

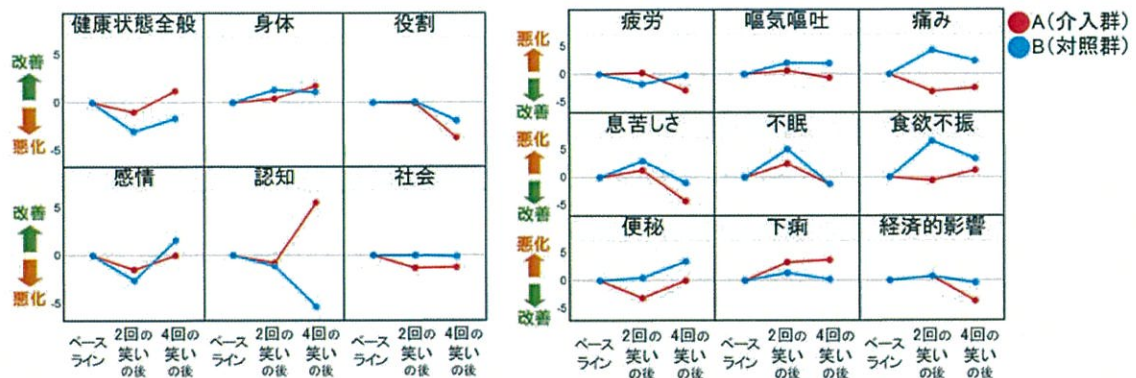


図 1. QOL の各ドメインのベースラインからの変化量

左図は健康状態全般と5つの機能の点数のベースラインからの変化を、右図は9つの症状の点数の変化を示す。左図では点数がプラスになれば改善、右図では点数がプラスになれば悪化を示す。

【考察】

本研究は信頼性・妥当性の確立された QOL 調査票である QLQ-C30 を用いて、無作為化比較試験で笑いの効果を検証したものである。健康状態全般の点数で群間差を検出することはできなかったが、認知機能と痛み症状において、笑いライブを鑑賞した A 群は鑑賞しなかった B 群に比べて統計学的有意に改善することがわかった。B 群が A 群に比べて統計学的有意に改善したドメインはなかった。

笑いが認知機能と痛みを改善する機序を考えておく必要がある。笑いはポジティブな感情を惹起し、それがストレス反応や緊張を軽減し、認知機能に好影響を及ぼすと考えられている [12]。また、笑いは生理的な麻薬物質の体内での分泌を促し、痛みの閾値を上昇させ、痛みの知覚を鈍らせるとも考えられている [13,14]。

本研究は多数の検定を行ったにもかかわらず、 $p < 0.05$ になったのは 2 つの検定のみだった。その理由の1つ目は、研究参加患者の多くはベースラインの QOL が良好だったことである。すなわち、笑いによって QOL を改善する余地が小さかったかもしれない。2つ目は、QOL 調査票として QLQ-C30 を使ったことである。この調査票は安定した状態のがん患者のわずかな QOL 変化を検知するよりも、手術や化学療法等のがん治療によって起きる有害事象に伴う QOL の変化を検知するのに適した調査票であることが知られている [15]。

【結語】

無作為化比較試験によってがん患者が笑いを継続的に体験することの QOL 面で

の効果を明らかにした。笑いが QOL の一部のドメインを改善する可能性が示唆された。

【成果報告】

以上の研究成果を論文にまとめて発表した。

Morishima T, Miyashiro I, Inoue N, Kitasaka M, Akazawa T, Higeno A, Idota A, Sato A, Ohira T, Sakon M, Matsuura N. Effects of laughter therapy on quality of life in patients with cancer: An open-label, randomized controlled trial. *PLoS One* 2019;14(6):e0219065.

以上の研究成果を学術集会で発表した。

森島敏隆, 北坂美津子, 井上徳光, 赤澤隆, 髭野明美, 井戸田篤, 佐藤亮, 宮代勲, 左近賢人. 笑いとがん患者の QOL—継続的介入の効果を示した無作為化比較試験—。第 56 回日本癌治療学会学術集会: 横浜, 2018 年 10 月 18-20 日。

【参考文献】

1. Christie W, Moore C. The impact of humor on patients with cancer. *Clin J Oncol Nurs*. 2005;9:211-8.
2. Penson RT, Partridge RA, Rudd P, Seiden MV, Nelson JE, Chabner BA, et al. Laughter: the best medicine? *Oncologist*. 2005;10:651-60.
3. Borod M. SMILES--toward a better laughter life: a model for introducing humor in the palliative care setting. *J Cancer Educ*. 2006;21:30-4.
4. Lengacher CA, Bennett MP, Kip KE, Keller R, LaVance MS, Smith LS, et al. Frequency of use of complementary and alternative medicine in women with breast cancer. *Oncol Nurs Forum*. 2002;29:1445-52.
5. Kong M, Shin SH, Lee E, Yun EK. The effect of laughter therapy on radiation dermatitis in patients with breast cancer: a single-blind prospective pilot study. *Onco Targets Ther*. 2014;7:2053-9.
6. Phipps S, Peasant C, Barrera M, Alderfer MA, Huang Q, Vannatta K. Resilience in children undergoing stem cell transplantation: results of a complementary intervention trial. *Pediatrics*. 2012;129:e762-70.
7. Kim SH, Kook JR, Kwon M, Son MH, Ahn SD, Kim YH. The effects of laughter therapy on mood state and self-esteem in cancer patients undergoing radiation therapy: a randomized controlled trial. *J Altern Complement Med*. 2015;21:217-22.
8. Farifteh S, Mohammadi-Aria A, Kiamanesh A, Mofid B. The impact

of laughter yoga on the stress of cancer patients before chemotherapy. *Iranian Journal of Cancer Prevention*. 2014;7:179-83.

9. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, Bullinger M, Cull A, Duez NJ, et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *J Natl Cancer Inst*. 1993;85:365-76.

10. Kobayashi K, Takeda F, Teramukai S, Gotoh I, Sakai H, Yoneda S, et al. A cross-validation of the European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30 (EORTC QLQ-C30) for Japanese with lung cancer. *Eur J Cancer*. 1998;34:810-5.

11. Fayers PM AN, Bjordal K, Groenvold M, Curran D, Bottomley A, on behalf of the EORTC Quality of Life Group. *The EORTC QLQ-C30 Scoring Manual (3rd Edition)*. Brussels: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; 2001. Available from: <https://www.eortc.be/qol/files/SCManualQLQ-C30.pdf>.

12. Berk LS, Tan SA, Fry WF, Napier BJ, Lee JW, Hubbard RW, et al. Neuroendocrine and stress hormone changes during mirthful laughter. *Am J Med Sci*. 1989;298:390-6.

13. Yoshino S, Fujimori J, Kohda M. Effects of mirthful laughter on neuroendocrine and immune systems in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 1996;23:793-4.

14. Dunbar RI, Baron R, Frangou A, Pearce E, van Leeuwen EJ, Stow J, et al. Social laughter is correlated with an elevated pain threshold. *Proc Biol Sci*. 2012;279:1161-7.

15. Gotay CC, Muraoka MY. Quality of life in long-term survivors of adult-onset cancers. *J Natl Cancer Inst*. 1998;90:656-67.