

13-11 がん患者の精神症状発現要因の解析及びその対応に関する研究

主任研究者 広島大学大学院 山脇成人

研究成果の要旨

がん患者の抑うつ症状の発現機序とその対応について検討した。後に抑うつを来したがん患者は、FDG-PET 検査において精神状態の悪化する前の段階でも左前頭回、右下側頭回などでの有意な糖代謝低下を示すことがわかり、これらの脳部位の機能異常から抑うつ症状の発現を予測できる可能性が示唆された。またうつ病患者は意思決定能力が低下しているとされることから、意思決定課題を施行中の脳活動を fMRI によって検討した結果、うつ病患者では健常者に比して右前頭前野、右頭頂葉、左小脳など長期の報酬予測に関わる脳領域において有意に活動が低下していた。がん患者で頻用される抗うつ薬 paroxetine の薬物動態に関する臨床薬理遺伝学的検討を行った結果、CYP2D6 の変異遺伝子数と VNTR 多型の 10 型アレルの保有の有無が副作用の予測因子となる可能性が示唆された。がん患者のうつ病治療の受療率を上げるために医療者向けには二質問紙法が有用であること、患者向けにはうつ病に関する適切な情報提供が重要であることが示唆された。また昨年度までに開発した「進行がん患者のうつ病薬物療法アルゴリズム」第 2 版の問題点を検討した上で、第 3 版を作成した。

研究者名および所属施設

| 研究者名 | 所属施設および職名 | 分担研究課題 |
|-------------|----------------------|--------------------------------------|
| 山脇成人 | 広島大学大学院医歯薬学総合研究科教授 | がんに伴うストレス関連疾患の病態解明とその対応に関する研究 |
| 内富庸介 | 国立がんセンター 部長 | がん患者の抑うつの生物心理社会的評価とその対応に関する研究 |
| 下田和孝 | 獨協医科大学 助教授 | がん患者における抗うつ薬の薬物動態と臨床効果に関する臨床薬理遺伝学的研究 |
| 田代学 | 東北大学大学院医学系研究科 | 抑うつおよび疼痛・痒みに関する PET を用いた機能画像研究 |
| 保坂隆 | 東海大学医学部 教授 | 多職種によるがん患者と家族への心理社会的介入法の確立に関する研究 |
| 堀川直史*1 | 東京女子医科大学 教授 | がん患者の抑うつ・不安の評価とその対応に関する研究 |
| | *2 埼玉医科大学総合医療センター 教授 | |
| 三國雅彦 | 群馬大学大学院医学系研究科 教授 | 不安・抑うつを呈するがん患者の脳画像学的ならびに分泌学的病態に関する研究 |
| 三好出 (班友) | 国立病院呉医療センター 室長 | がん患者において横断麻痺が精神機能に与える影響の研究 |

*1：平成16年4月1日～平成16年8月31日

*2：平成16年9月1日～平成17年3月31日

総括研究報告

1 研究目的

がん患者の30-50%に精神症状が認められ、その中でも抑うつ、不安は高頻度であるが、その病態は未だ解明されておらず、標準的治療法もない。しかも、わが国のがん専門医療施設にはがん患者の精神症状に関する専門的知識を有する医療従事者は極めて少ないため、簡便かつ有効な標準的治療方法を確立することは、わが国のがん患者の精神的負担を緩和する上で急務である。また、精神的負担に対する生物学的・心理学的・社会学的因子の関連について理解を深めるとともに、脳画像、神経生理学的あるいは神経内分泌学的手法を用いてさらに病態にせまることは、治療法の確立に寄与することにもなり、がん患者のQOLの向上を目指す上で重要である。本研究では、がん患者における抑うつ、不安の発現要因の解析とその標準的治療方法を確立することを目的として以下の研究を行った。

2 研究成果

1) がんに伴うストレス関連疾患の病態解明とその対応に関する研究

〔目的〕がん患者は様々な意思決定を迫られる場面が多い。特にうつ状態に陥ったがん患者では意思決定能力にも影響が生じ、合理的な治療選択が妨げられたり、自殺念慮が生じることが問題となっている。そこで本年度は、うつ病の脳内機構を特に意思決定に焦点を当てて脳機能画像解析の手法を用いて検討することを目的とした。

〔方法〕(1)健常者12名を対象として、長期と短期のどちらの報酬をとるか選択させる課題と選択にかかわらず短期の報酬が得られるコントロール課題とを作成して、課題施行中の脳活動を fMRI を用いて測定した。(2)健常者20名を対象として、常に短期報酬が得られる課題(短期報酬予測課題)、長期報酬を得るためには短期的に損失を被る課題(長期報酬予測課題)、および選択にかかわらず報酬が無い課題(N0課題)を作成して課題施行中の脳活動を fMRI を用いて測定した。N0課題に比較して他の課題で有意に活動が増加する部位を調べるとともに、脳の各部位がどのような時間スケールにおける報酬予測に関わるかを調べるために、強化学習プログラムが推定した各被験者にとっての報酬の予測値と予測誤差信号と、各被験者の脳活動データとの相関を調べた。(3)うつ病患者12名と健常対照者11名を対象に、研究1と同じ課題を施行中の脳活動を fMRI を用いて測定した。

〔結果〕(1)長期の報酬予測に基づく意思決定には、帯状回前部、右前頭前野、右頭頂葉、基底核、視床、小脳を含む複数のネットワークの関与が示唆された。(2)N0課題と比較して、短期報酬予測課題では前頭葉の下部や島

皮質・線条体の一部に、長期報酬予測課題では前頭葉の外側部や頭頂葉、線条体、小脳、縫線核に活動の増加が見られた。また強化学習理論に基づいた解析では、島皮質の下部から上部に向けて、短い時間スケールから長い時間スケールでの報酬予測値に相関する脳活動のマップを発見した。一方線条体では、その下部から上部に向けて、短い時間スケールから長い時間スケールでの報酬予測誤差に相関する活動のマップを発見した。すなわち、従来情動的な機能を司るとされていた線条体下部を通るネットワークが短期的な報酬予測にかかわり、より高次の認知機能を司るとされてきた線条体上部を通るネットワークが長期的な報酬予測に関わるという、時間スケールでの機能分化が示された。(3)うつ病患者では健常者に比して右前頭前野、右頭頂葉、左小脳において有意に活動が低下していた。

2) 抑うつおよび疼痛・痒みに関する PET を用いた機能画像研究

〔目的〕がん患者の精神症状発現に関する客観的補助診断・評価法として FDG PET を活用するための基礎的検討の一つとして、化学療法が脳代謝に与える影響を評価することを目的とした。

〔方法〕東北大学付属病院で放射線化学療法を受けた食道がん患者で、治療前と治療後の計2回、FDG PET 検査を行なって治療前後の局所脳活動の変化を検討した。撮影終了直後に、抑うつ・不安(HADS)、Quality of Life (EORTC QLQ-C30 ver. 3 以下 QLQ) を評価してもらった。

〔結果〕PET 脳画像においては、全体としては軽度の低下傾向を示したものの大きな変化はみられなかった。脳局所の変化については、治療の前後で代謝の相対的低下を示したのは、側頭-頭頂葉、前頭前野、後頭葉、帯状回、尾状核などであった。相関解析の結果、治療前に有意な相関を示した部位における相関係数は、治療後では非常に小さくなっていた(例:前頭前野 $p < 0.002 \rightarrow p = 0.08$, 海馬 $p < 0.001 \rightarrow p = 0.06$)。

〔考察〕今回の投与量の5-FUでは大きく全脳代謝が変化することにはならないと推測された。治療の前後における脳局所の変化では、側頭-頭頂葉、前頭前野、後頭葉、帯状回、尾状核などにおいて相対的な活動の低下が認められ、横断的研究の結果と類似した結果となった。HADS 抑うつスコアに相関する部位は治療前後で大きく変化した。放射線化学療法により脳活動パターンはかなり大きく修飾される可能性があることが示唆された。

3) がん患者の抑うつの生物心理社会学的評価とその対応に関する研究

平成 15 年度までにアルゴリズムの臨床における適用性と問題点の検討を行ってきており、その結果から「抗不安薬の併用」、「推定予後 1 ヶ月以内の症例に対する薬剤選択」、「抗うつ剤によるせん妄」が課題であると考えられた。本年度は、これらの問題を検討した上で、第 3 版を作成した。

[方法]「大うつ病に対する抗不安薬併用の有用性」、「推定予後 1 ヶ月以内の症例に対する薬物療法」、「抗うつ剤によるせん妄」に関する文献レビューと自験例の検討を行い、その結果についてがん患者の精神医療の専門家による議論を行った上で、アルゴリズム第 3 版を作成する。

[結果と考察] (1) 大うつ病に対する抗不安薬併用の有用性：がん患者や他の身体疾患を有する患者の大うつ病治療に関する治験は認められなかった。身体的に健康な大うつ病患者を対象とした meta-analysis の結果、4 週間以内では抗うつ剤単剤群よりベンゾジアゼピン系薬剤の併用群でより効果がみられたとする報告が 1 報認められた。がん患者における使用の risk/benefit がはっきりしないため、「即効性が求められる場合、抑うつとともに不安・焦燥感が強い場合、治療開始後早期の脱落を回避したい場合などには、抗不安薬の併用を考慮する」と追記することと定めることとした。(2) 推定予後 1 ヶ月以内の症例に対する薬物療法：がん患者に関する文献検索から、推奨する薬剤、治療成績について、総説、症例報告以上のエビデンスが存在せず、総説、症例報告の結果も一致しないことが明らかになった。現時点で推奨される薬物療法は存在しないため、「終末期で抗うつ剤の効果が得られるほどの予後が期待できない患者」をアルゴリズムの適応から除外し、このような症例に関して現時点までに得られる知見として、「psychostimulant は効果発現が早く終末期のうつ病治療に役立つ可能性がある、三環系抗うつ剤の効果が症例報告で示されている、終末期で抗うつ剤の効果が得られるほどの予後が期待できない患者ではベンゾジアゼピン系薬剤や抗精神病薬などの代替療法も考慮される」を追記した。(2) 抗うつ剤によるせん妄：がん患者や身体疾患を有する患者の大うつ病に対する抗うつ剤使用によるせん妄リスクに関する文献は認められなかった。身体的に健康な大うつ病患者を対象とした抗うつ剤の複数の比較試験から、三環系抗うつ剤 (TCA) はその他の抗うつ剤に比べてせん妄の発症率が高いことが示唆された。文献検索の結果と、アルゴリズム臨床適用上の問題点に関する平成 15 年度まで検討結果、専門家による議論から、せん妄のリスクの高い大うつ病患者に抗うつ薬を処方する場合には、せん妄誘発のリスクがより

低いと考えられる選択的セロトニン再取り込み阻害剤 (SSRI)、選択的セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害剤 (SNRI)、非三環系環状抗うつ剤 (non-TCA) いずれかを単剤で投与とすることとした。治療の困難さにもかかわらず、進行がん患者の大うつ病薬物療法の指針は国際的にもほとんど存在しないため、本アルゴリズムの意義は大きいと考えられる。今後、「進行がん患者の大うつ病に対する薬物療法アルゴリズム」第 3 版を進行がん患者の大うつ病治療に応用し、アルゴリズムの実施可能性を検討していく予定である。

4) がん患者における抗うつ薬の薬物動態と臨床効果に関する臨床薬理遺伝学的研究

[目的]がん患者のうつ病の治療では、比較的副作用が少ない選択的セロトニン再取り込み阻害薬 (SSRI) が用いられることが多い。代表的な SSRI の 1 つ paroxetine について、薬物代謝の個体差について日本人を対象とした検討は少なく、投与量設定に一定の指針は見られないのが現状である。そこで、がん患者での抑うつ症状に対する薬物治療の合理的な指針づくりに向けた基礎的検討として、以下の検討を行った。

[方法] (1) paroxetine を内服したうつ病患者 57 名を対象とした。同一処方で 2 週間以上経過した時点で採血を行い、paroxetine 血漿中濃度を高速液体クロマトグラフィーにて測定した。また末梢血から DNA を抽出し、paroxetine の代謝に関与する薬物代謝酵素 CYP2D6 の活性に影響を及ぼす遺伝子多型を PCR 法で検出した。(2) Paroxetin 投与中に、低 Na 血症、せん妄を生じた 3 症例の CYP2D6 遺伝子型を解析した。(3) paroxetine を内服したうつ病患者 14 名を対象として、Paroxetine 開始時、2 週後、3-4 週後、5-8 週後の時点で Hamilton rating scale for depression (HAM-D) により症状評価を行った。Paroxetine 血漿中濃度は高速液体クロマトグラフィーにて測定し、末梢血から DNA を抽出し、serotonin transporter 遺伝子型 (VNTR 遺伝子多型)、serotonin 2A 受容体 (5-HT_{2A}) -1438A/G 多型を PCR 法で検出した。(4) paroxetine を 2 週以上服用したうつ病患者 57 名を対象に診療録記載から後ろ向きに調査した副作用出現の有無と VNTR 遺伝子多型、5-HT_{2A} -1438A/G 多型との関連に関する検討を行った。

[結果と考察] (1) paroxetine の体重あたり 1 日投与量で補正した血漿中 paroxetine 濃度は、CYP2D6 の活性を低下させる変異遺伝子である *10 または *5 をもたない群では $133.5 \pm 91.0 \text{ ng/ml/mg/kg}$ 、であるのに対し、*10 または *5 を 1 つもつ群では $185.0 \pm 114.4 \text{ ng/ml/mg/kg}$ 、2 つ

もつ群では 104.4 ± 77.8 ng/ml/mg/kg であり、変異遺伝子の *10 または *5 を 1 つ保有する群が他の群に比べて有意に高値を示すという結果が得られた。(2) 3 例中 2 例は CYP2D6*2/*10 であり、やはり CYP2D6 の活性を低下させる変異遺伝子である *10 を 1 つ保有する個体であった。先述の (1) の結果とあわせ、CYP2D6 の活性を低下させる変異遺伝子を 1 つ保有することが、比較的重篤な副作用出現の予測因子となる可能性が考えられた。(3) paroxetine による治療開始 3-4 週後の時点で、5-HT2A-1438A/G 多型の A/A 群の改善率が A/G 群よりもやや高い傾向が認められ ($P=0.0597$)、A/A 群の方が A/G 群に比較して、HAM-D 改善率が高い可能性が示された。(4) 10 型アレルを保有する個体 7 例では、消化器系副作用の出現頻度は 0 であったのに対し、10 型アレルを保有しない個体 37 例では 13 例 (約 35%) で、カイ二乗検定で 10 型アレル保有の有無によって、消化器系副作用の出現頻度に差がある傾向 ($P=0.062$) が認められた。

5) がん患者の心理的負担の軽減を目的とするパンフレット開発に関する研究

[目的] がん患者のうつ病に関する認識、有効と考える対処法、精神的ケアへの抵抗感の実態を明らかにし、心理的ケアに関する患者教育用パンフレットを開発する。

[方法] 外来通院中の肺がん患者に対して、自記式質問票を記入するよう依頼した。また、うつ病に関する認識について、仮想症例を用いた 30 分ほどの構造化面接を行った。昨年度開発した Barriers Questionnaire は 10 人の肺がん患者を対象に予備版を試行するとともに、精神的ケアへの抵抗感について自由面接を行い、項目の修正、削除、追加を行い、最終版は 42 項目となった。

[結果] (1) がん患者でかつうつ病を呈している仮想症例を用いたうつ病の認識とその支援方法：仮想症例の状態をうつ病と正しく判断した患者は 10 名 (11%) であった。仮想症例へ援助する人物として、「がんの主治医」と「家族」からの援助は助けになると回答する患者が最も多く (各 79 名 (88%)、76 名 (84%))、精神科医や心理士 (各 59 名 (66%)、47 名 (52%)) などよりも重要と考えられていた。薬物に関しては、向精神薬においては種類を問わず 40% 前後の患者が有効と考える一方、10% 前後の患者が悪影響になると考えていた。「精神科病棟に入院する」といったうつ病への標準的治療は、助けになると回答する患者の頻度は低く (14 名 (16%))、むしろ悪影響であると回答する頻度のほうが高かった (32 名 (36%))。仮想症例の状態についてうつ病と正答した群とその他の群において、背景

因子を比較したが、調査した全ての項目において有意な差を認めなかった。仮想症例の状態についてうつ病と正答した群とその他の群において、仮想症例への援助の選択に当たって、いずれの選択とも有意差を認めなかった。(2) 精神的ケアに関する抵抗感：主治医への相談に関して、「主治医には時間がない」「主治医を煩わせたくない」などの主治医への遠慮に関する項目が目立った。精神科受診に関して「自分に必要かどうかわからない」(42%) や「精神科が何をしてくれるのかわからない」(40%) と回答した患者の頻度が高い一方、また周りの人の偏見などの対人関係的理由や、自尊心が傷つくなどの内的理由に関する質問項目の回答頻度は低かった。精神に作用する薬物に関して、「薬ではよくなる」(68%) や「自分に必要かどうかわからない」(58%) と回答した患者の頻度が高かった。また、依存・習慣性、副作用に関する項目の回答頻度も高かった (各 46%、50%)。カウンセリングに関して、「自分に必要かどうかわからない」(56%) と回答した患者が多く存在した。

[考察] 本研究の結果は、精神的ケアの導入にあたって、患者側のうつ病の認識が向上することも重要であることを示している。精神科受診への抵抗感として一般に思われているような精神科への偏見、対外的な理由などの抵抗感とはそれほど強くなく、依存性・習慣性への心配など薬物療法への抵抗感が強いことが示された。これらは情報提供によって軽減可能な抵抗感であり、適切な患者教育が重要と考える。本研究の結果を踏まえ、がん患者及びその家族を対象としてうつ病に関する情報提供を目的とするパンフレットを開発する予定である。

6) がん患者の抑うつ・不安の評価とその対応に関する研究

(1) 放射線治療に関連する不安の検討

[目的] 放射線治療を受けるがん患者は、欧米では患者全体の約 50% であるのに対し、日本では約 20% にとどまっている。この背景として、放射線に対する不安が関連することが推測される。そこで、放射線治療を受けるがん患者の治療に関連する不安を評価するための質問表を作成し、個人属性や医学的因子による不安の差異を明確にして、臨床的介入について検討する。

[方法] 順天堂大学放射線科に入院・通院中のがん患者を対象とした。1) 3名の心理士が 48名の患者に面接し、放射線治療に関連する不安について、自由陳述を聴取した。この結果を有識者(精神科医師、放射線科医師各1名および心理士3名)がカテゴリー分類し、さらに先行研究の結果を加えて、「放射線治療に関連する不安の質問表(原案)」を

作成した。2)別の185名の患者にこの質問表およびHADSの記載を依頼した。質問表の回答結果について探索的因子分析を行い、各因子の信頼性をクローンバッハ α 係数によって検討し、HADS不安尺度スコアを基準にして質問表の内容妥当性を検討した。

[結果と考察]「放射線に関連した不安の質問表(原案)」の25項目の質問の回答に対し探索的因子分析(最尤法・プロマックス回転)を行なった結果、3因子(「放射線治療の悪影響に関する不安」、「放射線治療の環境に関する不安」、「放射線治療の効果に関する不安」)17項目が適当であると判断された。各因子についてクローンバッハ α 係数を求めると、それぞれ0.90、0.87、0.87と高い数値が得られた。また、各因子の合計点数とHADSの不安尺度の合計点数の相関係数はそれぞれ0.37、0.38、0.39という高値を示した。この3因子からなる新たな質問表は高い信頼性と内容妥当性を有することが示された。今後放射線治療中のがん患者の不安に関連する因子を明らかにし、臨床的介入について検討する予定である。

(2) がん患者における抑うつスクリーニング法の検討
[目的]がん患者における抑うつスクリーニングは重要な課題である。そこで、米国でがん患者における有用性が報告されている口頭での1質問法と、すでに邦訳されているいくつかの抑うつスクリーニング法について、日本のがん患者における有用性を検討する。

[対象と方法]順天堂大学放射線科に入院、通院中のがん患者238名を対象とした。SCID-IVを用いた面接により心理士が大うつ病エピソードまたは小うつ病性障害の有無を判定し、これを基準として、放射線科主治医による口頭での1質問法、自己記入式2質問法、CES-D20項目版、10項目版2種類、6項目版、5項目版2種類の感度と特異度をROC分析によって検定した。

[結果と考察]2質問法は感度100%、特異度79%といずれも高く、がん患者の抑うつスクリーニング法として、今回調査した方法の中で最も有用性が高いと考えられた。

7) がん患者に認められる抑うつ状態の発現機序に関する研究

いまだ精神症状を呈していないがん患者がその後到大うつ病性障害や適応障害を発症するか否かのPETによる予測可能性を検討するために、前方視的研究を実施した。
[方法]群馬大学附属病院外来あるいは入院患者で、悪性腫瘍告知後、転移巣検索目的で全身あるいは頭頸部FDG-PET検査の実施が予定されたものに対して、精神科医師がMINI、SCIDを用いた精神科的診断と、「つらさの寒暖計」およびhospital anxiety and depression scale

(HADS)を用いた質問紙による精神科的症状評価を行い、初回面接の後、3ヵ月後、6ヵ月後、12ヵ月後と経過追跡を行った。その後抑うつ・不安など精神症状が発現する群としない群とでFDG-PETから得られた局所脳糖代謝の群間比較を行った。

[結果と考察]本研究への同意が得られ全身PETを施行時に初回の調査を行ったのは112例(男性67例、女性45例)であった。HADS総得点14点/13点をカットオフポイントとし、初回HADS得点が14未満から3、6ヵ月後に14以上に悪化した患者と、精神症状のため精神科受診した患者をあわせて12例(男性9例、女性3例)を「悪化群」とした。これに初回HADS得点が14点未満で、観察期間中も14点未満のままの患者を無作為に年齢・性別をマッチングさせて12例(男性9例、女性3例)を選び「対照群」とした。初回面接時の全身FDG PET画像から、SPM 99を用いて群間比較を行ったところ、「悪化群」が悪化前から対照群に比べ脳内糖代謝が有意に低下していた部位は、左側下前頭回背外側部、右側上前頭回および右側下側頭回であった。一方、「悪化群」が悪化前から対照群に比べ脳内糖代謝が有意に上昇していた部位は、左視床であった。

[考察]抑うつ・不安症状が発現するがん患者では、精神症状発現以前からすでに左側前頭回、右側下側頭回などの局所脳糖代謝に差異が認められ、精神症状発症に対する脆弱性を有するものと考えられた。高齢発症の気分障害死後脳の左前頭前野では、微小脳血管病変を認めることから、今後は不安・抑うつを呈したがん患者のMRI画像の脳器質的变化を検索する必要があると考えられた。

3 倫理面への配慮

各研究は、各施設における倫理委員会で承認を受け、文書にて本研究の目的を説明し、同意を得た対象者に実施した。また、プライバシーは厳重に保護されるなどを説明した。

研究成果の刊行発表

外国語論文

1. Tanaka SC, Yamawaki S, et al. Prediction of immediate and future rewards differentially recruits cortico-basal ganglia loops. *Nature Neuroscience* 7: 887-893, 2004
2. Akechi T, Uchitomi Y, et al. Major depression adjustment disorders, and post-traumatic stress disorder in terminally ill cancer patients; associated and predictive factors. *J Clin Oncol* 22:1957-1965, 2004

他 外国語 49 編 日本語 132 編