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 MEG、fMRI によってうつ病患者では健常者に比してストレスに対する gating-in が低下していること、意思決定課題を施行中の右前頭前野、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ける活動が有意に低下していることが示唆された。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「進行がん患者のうつ病薬物療法アルゴリズム」について実地臨床での適用性と問題点を検討して改訂を重ね、最終版を作成した。

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学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学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	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
（ 班 友 ）		

＊1：平成15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しての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、治療方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

Sensory gating system とは外界からの刺激に対して、生体の感受性を変化させる前注意的な神経機構である。生体にとってあまり重要でない刺激に対しては反応を小さくし（gating out)、重要な刺激に対しては反応を大きくする（gating in）ことで生体の環境への適応や、生存にとって役割を果たしていると考えられている。健常者 8 例とうつ病患者 8 例を対象として、代表的な gating out として考えられている P50 habituation と代表的な gating in として考えられている mismatch field(MMF) に対する急性の身体的なストレスの影響について検討した。身体的ストレスによる P50m habituation の減衰はうつ病者と健常者で同程度だった。身体的ストレスにより健常者でみられた MMF の増大はうつ病患者でみられなかった。うつ病患者ではストレスに対する gating-in が低下している可能性が示唆された。

うつ状態に陥ったがん患者では治療選択などの意思決定能力に影響が生じることが問題となっている。(1) 健常者 20 名を対象として、常に短期報酬が得られる課題、長期報酬を得るために短期的に損失を被る課題、報酬が無い課題を施行中の脳活動を fMRI で測定した。強化学習理論に基づいた解析では、情動的な機能を司る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。(2) 健常者 11 名とうつ病者 12 名を対象に長期と短期のどちらの報酬をとるか選択させる課題を施行中の脳活動を fMRI で測定した。うつ病者では健常者に比して上記の長期報酬予測に関わるネットワークでの脳活動の低下がみられた。

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

15 名の健常被験者に対してイオントフォレーシスにてヒスタミンを投与する方法により片側下腿への痒み刺激を行ない、「痒みのみ」、「痒み＋冷却刺激」などの異なる条件で PET 撮影を行った。痒み刺激により活動した脳部位は痛みに関係する脳部位と二次体性感覚野を除いてほぼ共通していた。また、中脳中心灰白質（PAG）は、痒みと冷却の同時刺激条件においてのみ活動した。PAG は痛みだけではなく痒みの抑制にも関係している可能性がある。

放射線化学療法をうけた未治療の食道がん患者 13 例で、治療前と治療後の計 2 回 FDG PET で局所脳活動を測定し、その変化を検討した。治療前の相関解析では、Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) の抑うつスコアが高い患者では右前頭前野、左前頭葉眼窩面の代謝が低下し、左海馬-海馬傍回の代謝が亢進する傾向が示された．一方治療後のデータでは、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り、海馬における高い相関は消失した。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

DSM-Ⅳの大うつ病の基準をみたす進行がん患者 60 例を対象に、「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」を用いて抗うつ治療を行い、アルゴリズムの適用性を検討した。アルゴリズムの適用例は 55 例（92%）であり、適用性は比較的高いことが示された一方、「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。これらの問題点に関して文献レビューと自験例の検討を行った。大うつ病患者を対象とした meta-analysis で、4 週間以内では抗うつ剤単剤よりベンゾジアゼピン系薬剤の併用がより有効する報告があった。「即効性が求められる場合、不安・焦燥感が強い場合、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」と追記することとした。総説、症例報告以上のエビデンスが存在しないため、推定予後 1 ヶ月以内の症例をアルゴリズムの適応から除外した。先行研究の結果と有害事象の報告から、せん妄のリスクの高い場合

には誘発が少ない SSRI・SNRI・non-TCA いずれか単剤投与とすることとした。これらからアルゴリズム最終版を作成した。

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

(1) paroxetine 内服中のうつ病患者 57 名の血漿中 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１つ保有する群が他の群に比べて有意に高値を示し、重篤な副作用が出現した 3 名全員がこれらの変異遺伝子を１つ保有していた。また副作用発現と VNYR 多型との関係を後ろ向きに調べたところ、消化器系副作用をもつ個体は、すべて VNTR の X アレルを保有しない個体であった。 (2)うつ病患者 14 名を対象に、paroxetine 開始後経時的に症状評価を行い、5-HT2A 遺伝子多型を調べた。その結果、5HT2A の-1438A/G 多型の遺伝子型が A/A の群では、A/G 群と比較して改善率が高い可能性が示された。

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

外来通院中の肺がん患者 90 名を対象として、本研究で開発した精神的ケアへの抵抗感に関する質問票を含む質問票と心理的負担に関する認識についての構造化面接(がん患者でかつうつ病を呈している仮想症例を提示)を行った。仮想症例の状態について、うつ病と正答した患者は 10 名(11%)であった。質問票の結果もあわせると、がん患者においてうつ病に関する認識は低く、精神的ケアに対して様々な抵抗感を抱いていることが示唆された。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) 48 名のがん患者に面接し、放射線治療に関連する自由陳述を聴取し、この結果に基づき「放射線治療に関連する不安の質問表」を作成した。別の 133 名のがん患者にこの調査表および HADS 不安尺度の記載を依頼した。探索的因子分析を行い、HADS 不安尺度得点を基準に質問表の内容妥当性を検討した。探索的因子分析によって３因子 18 項目が取り出された。この 18 項目からなる新たな質問表は高い信頼性と内容妥当性があると考えられた。 (2)がん患者 238 名を対象として、SCID-IV により大うつ病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、口頭での１質問法、自己記入式２質問法、CES-D6 種類の感度と特異度を ROC 分析によって検定した。２質問法は感度 100%、特異度 79%といずれも高く、がん患者の抑うつの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

がん患者 112 例を対象に、精神症状が出現して精神科に紹介される以前から、精神症状評価を HADS により縦断的に実施し、その後抑うつ、不安などの精神症状が発現するか否か前方視的検討を行った結果、抑うつ・不安症状が発現したがん患者 12 例では、症状が発現しなかったがん患者 12 例に比較して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変化があり、精神症状発症に対する脆弱性を示唆すると考えられた。

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、文書にて同意を得た対象者に実施した。また、対象者には、本研究の目的に加え、拒否しても治療等に不利益が生じないこと、同意した後でも随時撤回可能であること、プライバシーは厳重に保護されるなどを説明した。