

20030147

厚生労働科学研究費補助金

がん克服戦略研究事業

第7分野 がん患者のQOLに関する研究

がん患者のQOL向上を目指す支持療法に関する研究

平成15年度 総括研究報告書

主任研究者 内富 庸介

平成16 (2004) 年4月

目 次

I. 総括研究報告書	
がん患者のQOL向上を目指す支持療法に関する研究	3
内富庸介	
II. 分担研究報告書	
1. 難治性疼痛及びその他の身体的苦痛の緩和に関する研究	19
下山直人	
2. 呼吸困難の緩和に関する研究	21
西野 卓	
3. がん患者の口腔ケアに関する研究	24
大田洋二郎	
4. がん患者のリハビリテーションに関する研究	27
岡村 仁	
5. 無力感、不快な体験、呼吸困難及び全身倦怠感に対する支持療法に関する研究	35
内富庸介	
6. がん患者の家族に対する支持療法に関する研究	40
山脇成人	
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	45

総括研究報告書

厚生労働科学研究費補助金（がん克服戦略研究事業）
総括研究報告書

がん患者の QOL 向上を目指す支持療法に関する研究

主任研究者 内富庸介 国立がんセンター研究所支所精神腫瘍学研究部部長

研究要旨 がん患者の QOL 低下に関連する身体的・精神的負担に対する支持療法の開発を目的に研究を行い、以下の結果を得た。1) ヒトの神経障害性疼痛の特徴を持つ動物モデルを作成し、分子生物学的及び形態学的検討が可能になった。2) 慢性弾性負荷による呼吸困難の動物モデルを作成し、呼吸負荷の代償機構を明らかにした。3) 造血幹細胞移植治療後の口腔内限局性慢性移植片対宿主病 (GVHD) に対し、ベタメタゾン含嗽療法のパイロット研究を行い、有効である可能性が示唆された。4) 初回再発の乳がん患者を対象として、心理・社会的グループ療法の QOL に対する有効性を検討し、精神的負担の軽減とコーピングの改善に短・中期的な効果を有することが示唆された。5) 「悪い知らせを伝える」CST は不快な体験の想起を予防する上で有用である可能性が示唆された。6) 早期乳がん術後患者を対象に縦断研究を行い、「前向き」なコーピングスタイルの維持における、家族内の意思疎通性及び凝集性を向上させる家族介入アプローチの必要性が示唆された。

分担研究者氏名及び所属施設

研究者氏名	所属施設名及び職名
内富 庸介	国立がんセンター研究所支所 部長
下山 直人	国立がんセンター中央病院 医長
西野 卓	千葉大学大学院医学研究院 教授
大田洋二郎	静岡県立がんセンター 部長
岡村 仁	広島大学医学部 教授
山脇 成人	広島大学大学院 教授

A. 研究目的

終末期がん患者の疼痛対策は一応の成果を見た。しかしながら近年、難治性疼痛の存在が明らかになり、更に呼吸困難、倦怠感、不快な口腔症状、身体活動度の低下などが、終末期に限らずあらゆるがん治療の経過において患者の QOL に関連することが明らかになってきた。またインフォームド・コンセントが前提となるがん医療が推進される中、がんという生命を脅かす危機的情報の開示や、がんやがん治療などの不快な外傷的出来事を経験した患者にはしばしばリハビリテーション中に、無力感、絶望感、不快な体験の想起が生じ、大きな負担を強いている。これら不快な症状の実態も把握されておらず対策が立てら

れていない。早急に科学的に実証された支持療法が導入される必要がある。更にはがん患者を抱える家族の身体的・精神的負担もがん患者の QOL 低下の原因となっている。そこで、がん患者とその家族に生じる身体的・精神的負担の出現頻度及びその関連要因の解析を第一の目的として、その苦痛発生の病態機序を解明し、その病態機序に基づいた支持療法の開発・改良を第二の目的とした。

B. 研究方法

1) 難治性疼痛およびその他の身体的苦痛に関する研究

BALB-C マウス (12 匹) の坐骨神経周囲に部分的な神経の圧迫が生じるよう Met A sarcoma 細胞を植えつけ、神経障害性疼痛のモデルを作成した。そのモデルを用い、神経障害性疼痛の行動学的指標と形態学的指標の関連を用いて検討した。

坐骨神経に対する腫瘍の圧迫によってマウスの後肢に生じる神経障害性疼痛に関し、時間経過による後肢の挙上時間(行動学的指標)の推移を調べた。挙上時間がピークに達した時点での脊髄スライス標本における c-fos、substance P、CGRP、dynorphine A、GFAP の発現を蛍光抗体法にて定量化(形態学的指標)し、後肢の挙上時間との相関分析を行った。さらに研究終了時の 25 日後にも脊髄を摘出

し、同様の手法で脊髄内発現を定量化した。
(倫理面への配慮)

本研究における動物実験は当該施設動物福祉特別委員会の承認を得た後行われた。動物の苦痛が最小限になるように配慮した。

2) 呼吸困難緩和に関する研究

生後9週のオスSDラット21匹の右大腿動脈に採血ラインを挿入した後、胸郭周囲に新生児血圧測定用カフ(5.8 x 10.9cm)を装着し、カフを加圧することで弾性抵抗負荷を与えた。

ラットを2群に分け、コントロール群(n=4)ではカフ圧を0mmHgとし、負荷群(n=17)ではカフ圧を25mmHgに28日間保持した。負荷後28日で負荷を急速解除し、負荷解除後3時間(0日)、1, 3, 7日に呼吸諸量の測定、1日摂食量測定、体重測定、体温測定、動脈血液ガス分析を行った。呼吸諸量の測定はwhole body plethysmography法で行い、呼吸数、1回換気量、分時換気量を算出した。

(倫理面への配慮)

本研究における動物実験は当該施設動物福祉特別委員会の承認を得た後行われた。動物の苦痛が最小限になるように配慮した。

3) がん患者の口腔ケアに関する研究

造血幹細胞移植治療後100日を経過して慢性GVHD(Graft vs Host Disease)が発症した患者のうち、口腔内に限局した症例全例に対し、パイロットスタディとしてベタメタゾン含嗽療法を行った。ベタメタゾン含嗽療法開始1ヶ月後に効果判定を行った。判定は、糜爛、潰瘍、痛みなどを総合的に評価し、無効、有効、著効の3段階で評価を行った。1ヶ月後で効果があると認められた場合(有効以上)はさらに1ヶ月ごとの評価を行い治療の継続、中止を決定した。また、GVHDを発症しリンデロン含嗽を開始する前とGVHDが軽快した後について、頬粘膜からの生検を行い比較検討した。

(倫理面への配慮)

リンデロン含嗽療法及び他に考えられる治療法について十分説明した後、この探索的治療研究への参加があくまでも個人の自由意思によるもので、研究への同意参加後も随時撤回可能であり、不参加による不利益は生じないこと、個人のプライバシーは厳密に守られることを口頭で十分に説明した。本人の同意を得た上で、実際に治療を開始した。

4) がん患者のリハビリテーションに関する研究

再発乳がん患者の中でも特に初回再発の乳がん患者に対して、精神的負担の軽減とコーピングの改善を目的とした心理・社会的グループ療法を試み、介入参加者のQOL向上に対する短中期的な有効性を検証した。

対象の適格条件は国立病院四国がんセンター乳腺外来にてフォロー中であること、組織学的に乳がんと診断されていること、組織学のおよび/または臨床的に再発が認められる女性、初再発であること、再発の診断後3ヶ月以上1年以内であること、再発の情報開示が行われていること、年齢が18歳以上65歳未満であること、全身状態が重篤でないこと、高度の痴呆、せん妄をはじめとする意識障害、精神発達遅滞などのために研究の趣旨を理解するのが困難ではないこと、活動性の重複がんがないこととした。

2002年6月14日~2003年1月31日までの期間に適格条件を満たし、文書にて同意の得られた対象者に対して、1グループ4-8名、週1回1.5時間、計6回のグループ療法を行った。各回の内容は、問題解決法、ストレスマネジメント法についての教育、討論および漸進的筋弛緩法の学習である。漸進的筋弛緩法については、テープを配布し、自宅でも毎日2回の漸進的筋弛緩法を行うよう指導することにより、リラクゼーションの持続を図った。

評価にあたっては、QOLとそれに関連する要因の評価を、グループ療法開始前、グループ療法開始6週間後(グループ療法終了時)、グループ療法終了3ヶ月後、6ヶ月後の計4回行うこととした。心理的負担をProfile of Mood States(POMS)、Mental Adjustment to Cancer(MAC) scale、Impact of Event Scale-Revised(IES-R)により評価した。

(倫理面への配慮)

研究参加はあくまでも個人の自由意思によるものとし、研究への同意参加後も随時撤回可能であり、不参加による不利益は生じないこと、個人のプライバシーは厳密に守られることについて開示文書を用いて十分に説明した。また、調査中に生じる身体的・精神的負担に対しては、可能な限りその負担軽減に努めた。なお、研究は施設の倫理委員会で研究実施計画が承認された後、開示文書を用いて研究の目的を十分に説明し、参加者本人から文書による同意を得た後に行われた。

5) 無力感、不快な体験、呼吸困難及び倦怠

感に対する支持療法に関する研究

2000年1月、2001年2月、2002年1月に厚生労働省主催のがん医療講習会に参加した、国立病院で緩和医療に携わる臨床指導医クラスの医師58名を対象にした。米国MD Anderson Cancer Centerで開発された方法に基づき、「悪い知らせを伝える」CSTプログラムを2000年に1日(20名)、2001年、2002年に1.5日間(38名)行った。「悪い知らせ」の内容は、予後の悪いがんの診断、再発、積極的抗がん治療の中止である。本プログラムは、コミュニケーション・スキルに関する講義と小グループでのロール・プレイから構成される。小グループは参加者6~7名、インストラクター2名で、「悪い知らせを伝える」シナリオを用いてロール・プレイとフィードバックを行う。講習会前に口頭で説明し同意を得た上で、講習会前(T1)後(T2)、および3カ月後(T3)に、「コミュニケーションに対する自信(21項目)」について、参加者に10段階評定を求めた。これらは得点が高いほど自信が高いことを示している。また、T1、T3では、精神的負担の有無として日本版 General Health Questionnaire-12 (GHQ)、燃え尽きとして日本版 Maslach Burnout Inventory (MBI) への回答を求めた。GHQは4件法、12項目、cut off pointが2/3点であり、cut off point以上で精神的負担があることを示している。MBIは7件法、21項目、3因子(脱人格化、個人的達成感、情緒的消耗感)からなり、得点が高いほど燃え尽きが高いことを示している。さらに、T1では医師が抱える患者とのコミュニケーションの問題として「1. コミュニケーション上問題を感じている特定の患者」、「2. 難しいと感じているコミュニケーションの内容」について、参加者に自由記述による回答を求めた。

解析方法

自信については、測定時期(T1、T2、T3)を要因とする1要因分散分析を行った。精神的負担の有無はGHQのcut off point(2/3点)以上と以下の割合をMcNemar検定を用いてT1とT3で比較した。MBIは測定時期(T1、T3)を要因とする1要因分散分析を行った。医師が抱える患者とのコミュニケーションの問題は、自由記述による回答を求め、内容分析(精神科医、心理士2名が独立して、内容の類似性からカテゴリー化)を行った。

(倫理面への配慮)

CSTを行う際の「コミュニケーションに対

する自信(21項目)」アンケート調査への参加はあくまでも個人の自由意思によるものとし、同意後も随時撤回可能であり、不参加による不利益は生じないこと、個人のプライバシーは厳密に守られることについて口頭説明し、同意を得た。

6)がん患者の家族に対する支持療法に関する研究

対象は、広島大学医学部附属病院乳腺外科において早期乳がんの手術療法を受けた後に外来通院中の患者で、がん告知がなされ、術後3ヶ月以上経過して再発がなく、夫と同居している年齢20歳以上の者である。

術後3ヶ月以上経過した時点(Time1)(N=74)においては、がんに関する医学的因子のほか、患者のがんに対するコーピングスタイル、患者および夫における不安、抑うつ、アレキシチミア(失感情傾向)、家族機能認知を、Time2(Time1の3年後、N=63)においては、がんに関する医学的因子、患者のコーピングスタイル、不安、抑うつ、アレキシチミア(失感情傾向)、家族機能認知を、標準化された自記式質問紙によって評価した。統計解析には、患者の「前向き」コーピング・スコアおよび「悲観・絶望」コーピング・スコアのTime1からTime2にかけての変化量を主要評価項目とした単変量解析を用いた。

(倫理面への配慮)

本研究の遂行にあたっては、研究の目的、方法、本研究をいつでも拒否できること、プライバシーは厳重に保護されることについて文書を用いて患者に説明した後、患者本人およびその配偶者の双方から書面による同意を得た。また本研究は、広島大学医学部倫理委員会の承認を得て行なわれた。

C. 研究結果

1) 難治性疼痛およびその他の身体的苦痛に関する研究

腫瘍を植えつけた12匹では、腫瘍植え付け直後、7日、14日、18日、21日、25日後にそれぞれ1時間の順化の後、10分間の観察時間でマウスの行動を観察した。14日目より患肢の挙上が始まり18日後をピークにその後は25日後にかけて減少した。18日後の検査では、患側の脊髄浅層におけるc-fos陽性細胞が発現していた。後肢の挙上時間はc-fos陽性細胞の量と相関を示した($p=0.348$)。25日後でもc-fos陽性細胞は増加し続けた。

Substance Pは18日後では患側のみに陽性細胞が現れたが、25日後にはほとんどが消失した。

CGRPは18日後には同側の浅層における陽性細胞は増加したが、25日後には消失した。

Dynorphine Aは18日後には同側の浅層の陽性細胞は増加した。25日にも継続的に存在し続けた。

Glial fibrillary acidic protein (GFAP)は同側脊髄の灰白質全体に18日後、25日後ともに増加し続けた。

2) 呼吸困難緩和に関する研究

負荷群では弾性抵抗負荷によって、1回換気量は負荷後3日まで漸減し、その後プラトー状態となった。呼吸数は負荷後14日まで漸増し、その後プラトー状態となった。一方、分時換気量およびpH、Paco₂には大きな変化は認められず、呼吸負荷による呼吸代償はほぼ完全であった。また同時に、1日摂食量の低下、体重減少、低酸素血症の発生、体温低下も認めた。負荷28日目に呼吸負荷を解除した後、低酸素血症および低体温は急速に改善した。一方、持続負荷による1回換気量の低下や呼吸数増加の回復は遅く、負荷前値に回復するまでに約1週間を要した。分時換気量やPaco₂に大きな変化は認められなかった。また、1日摂食量および体重は負荷解除3日目より徐々に回復した。

3) がん患者の口腔ケアに関する研究

国立がんセンター中央病院において109例の造血幹細胞移植患者のうち15例(13.8%)に口腔内慢性GVHDが発症し、口腔内に局限していた10例に対し、バタメタゾン含嗽を行い、5例が著効、2例が有効であった(有効以上70%)。残り3例は1ヶ月の含嗽によっても、無効であった。また、静岡県立がんセンターで造血幹細胞移植が行われた後、慢性GVHDが発症した4例に対してもリンデロン含嗽をおこない、4例とも有効以上の結果を得た。このうち2例を対象に、リンデロン含嗽前後で病理組織学的有効性を確認したところ、口腔内慢性GVHDの臨床病態に認められる、基底細胞へのリンパ球細胞浸潤が顕著に減少しているのが確認された。

4) がん患者のリハビリテーションに関する研究

平成14年6月から同年12月まで、国立病院四国がんセンターを受診した初回再発の乳

がん患者は80名であり、本研究での適格条件を満たした対象者は58名であった。このうち、研究参加の同意が得られた28名中、22名に対して介入が実施できた。期間中に死亡した3名を除き、介入後6ヶ月間フォローアップできた19名について、グループ療法開始前およびグループ療法終了時の計4回の評価を行った。この19名を介入群とした。一方、グループ療法への参加を拒否した者のうち自己記入式質問紙での調査に参加同意が得られ、有効な回答が得られた9名を非介入者群とした。

介入群におけるPOMS、IES-R、MAC scale、QLQ-C30/Br23の各評価尺度得点について、ベースラインと介入終了時、介入終了3、6ヶ月後の得点の変化について repeated measures ANOVA を行った結果、介入群において、POMSのT-A (p=0.01)、D (p=0.04)、A-H (p<0.01)、TMD (p<0.01)、MACのH-H (p<0.01)、QLQ-C30/Br23のbody image (p=0.03)、future perspective (p=0.01)において有意な変化が認められた。一方、非介入群では有意な変化が認められた項目はなかった。

さらに、介入群において、変化に差がみられたそれぞれの項目について多重比較を行った。ベースラインとの比較において、介入終了3ヶ月後においては、POMSにおけるT-A (p=0.04)、A-H (p<0.01)、TMD (p=0.01)、MACにおけるH-H (p<0.01)およびQLQ-C30/Br23におけるbody image (p=0.01) future perspective (p=0.01)で有意な差が認められたものの、介入終了6ヶ月において有意な変化が認められた項目はなかった。

5) 無力感、不快な体験、呼吸困難及び倦怠感に対する支持療法に関する研究

コミュニケーションに対する自信についての分散分析の結果、項目6を除いた全項目でT1と比してT2で得点が増加しT3でも維持されることが有意に示された。項目6はT1、T2と比してT3で有意に高いことが示された。

精神的負担に関しては、GHQ得点が3点以上の者がT1では11名(19.0%)、T3では14名(24.1%)であり、T1よりもT3でストレス度が高い参加者が3名増加したが有意な差は示されなかった(p=.63)。T3での精神的負担の予測因子を検討するために、T3での精神的負担の有無を説明変数、参加者背景を予測変数、T1での精神的負担の有無を共変数とするロジスティック回帰分析を行った結果、相談できる人の有無がT3での精神的負担の

有無を有意に予測することが示唆された ($B=-1.99$, $OR=7.55$, $p<.01$)。MBIは因子ごとの分散分析の結果、脱人格化 ($F(1, 57)=1.42$, $p=.24$)、個人的達成感 ($F(1, 57)=1.87$, $p=.18$)では、有意な差は認められなかった。情緒的消耗感 ($F(1, 57)=5.50$, $p=.02$)はT3で有意に得点が増加した。T3での情緒的消耗感の予測因子を検討するために、T3での情緒的消耗感を説明変数、参加者背景を予測変数、T1での情緒的消耗感を共変量とする重回帰分析を行った結果、相談できる人の有無がT3での精神的負担の有無を有意に予測することが示唆された ($B=-0.25$, $p<.01$)。

医師が抱える患者とのコミュニケーションの問題に関しては、「1. コミュニケーション上問題を感じている特定の患者」について36名から回答が得られ、内容分析の結果、「否定的態度」、「理解力に問題のある」、「がんについての強い信念を持つ」、「問題のある家族を持つ」患者が挙げられた。「2. 難しいと感じているコミュニケーションの内容」については49名から回答が得られ、「予後」、「抗がん剤の効果がでないこと」、「がん診断」、「再発」を伝えることが挙げられた。

6) がん患者の家族に対する支持療法に関する研究

患者の「前向き」コーピング・スコアは、平均してTime1よりTime2で有意に低下していた ($P=0.012$)。Time1における患者からみた家族の「凝集性」スコアと、Time1からTime2にかけての患者の「前向き」コーピングのスコア変化量との間に有意な正相関を認めた ($P=0.009$)。

患者の「悲観・絶望」コーピング・スコアは、平均してTime1よりTime2で低下する傾向がみられた ($P=0.084$)。Time1からTime2にかけての患者の「あきらめ」コーピング・スコア変化量、および患者からみた家族の「意思疎通」スコア変化量と、Time1からTime2にかけての患者の「悲観・絶望」コーピング・スコア変化量との間に有意な正相関を認めた (それぞれ $P<0.001$, $P=0.021$)。

すなわち、早期乳がん術後患者においては、その長期経過とともに「前向き」なコーピングは低下するものの、当初家族の「凝集性」が高いと感じていた患者ほど、その低下の度合いは小さかった。他方、「悲観・絶望」的なコーピングも長期経過とともに低下する傾向にあったが、当初の「あきらめ」コーピングが減じるほど、また家族の「意思疎通」が

当初より改善したと感じている患者ほど、「悲観・絶望」コーピングが低下していた。

D. 考察

1) 難治性疼痛およびその他の身体的苦痛に関する研究

ヒトと同様に腫瘍によって引き起こされる神経障害性疼痛モデルを作成し、このモデルについて分子生物学的、形態学的手法で疼痛の評価を行うことが可能であることが示唆された。今後、このモデルを用い、神経障害性疼痛の機序の解明及び画期的な治療法の開発において多大な貢献をすることができると考えられた。

2) 呼吸困難緩和に関する研究

今回の研究結果からは呼吸負荷の急速解除により、低酸素血症および体温低下はほぼ同時に急速に回復するが、慢性呼吸負荷によって形成された特徴的な呼吸パターンは長期に持続することが明らかとなった。また、分時換気量や $Paco_2$ が一定に保たれた結果は呼吸化学調節系が呼吸パターンの変化とは独立して働いていることを示唆している。浅く早い呼吸パターンが呼吸負荷解除後も長期に持続する機序は不明であるが、慢性弾性呼吸負荷が呼吸数には長期持続性促進効果 (long-term facilitation) を1回換気量には長期持続性抑制効果 (long-term inhibition) を誘発することを意味し、呼吸調節系に神経性可塑性 (neuro-plasticity) が存在することを示唆している。このような神経性可塑性は急激な環境の変化に対して生体が緩やかに順応する役割を果たしているものと考えられる。このような緩やかな呼吸パターンの変化は急速な胸水排除に伴う肺胞再拡張時に生じる肺水腫の発生の予防に役立ち、再び呼吸負荷が加わるような状態に際しても生体に余分な負荷を賭けずに呼吸負荷に対処できる可能性がある。

3) がん患者の口腔ケアに関する研究

今回のパイロット研究で、口腔限局性慢性GVHDに対してもベタメタゾン含嗽療法が、症状緩和、症状消失につながる治療法であり、患者のQOLを著しく改善する可能性を有することが示唆された。

4) がん患者のリハビリテーションに関する研究

延命が可能であるにもかかわらず、比較的長期間の生活に伴う心理・社会的問題が懸念

される再発乳がん患者の中でも、特に初回再発の乳がん患者を対象として、心理・社会的グループ療法のQOLに対する有効性を検討した。その結果、介入終了3ヶ月後において、POMSのT-A、D、A-H、TMD、MAC scaleのH-H、QLQ-C30/Br23のbody image、future perspectiveでその得点の変化に有意差が認められたが、6ヶ月後にはその効果が消失していた。以上の結果より、本法は再発乳がん患者の精神的負担の軽減とコーピングの改善に対する中期的な効果を有することが示唆され、QOL向上を図る心理・社会的リハビリテーション法のひとつになり得ると考えられた

5) 無力感、不快な体験、呼吸困難及び倦怠感に対する支持療法に関する研究

本研究の結果から、「コミュニケーション・スキルに対する自信」がCSTの後上昇し、その3ヵ月後も維持されることが示唆された。これはCSTによる参加者への主観的効果(自信の増加)を示しているものと考えられた。

一方、精神的負担に関するGHQ得点がcut off point以上であった参加者の割合がCST直後よりその3ヵ月後において有意ではないが増加したこと、燃え尽きを示唆する情緒的消耗感が有意に増加したことより、臨床でのコミュニケーション・スキルの実践で、参加者の精神的負担が増悪する可能性が考えられた。また、ソーシャルサポートがないことがその予測因子であると示唆された。以上より、フォローアップ介入などプログラムの改善が必要であると考えられた。

医師が抱える患者とのコミュニケーションの問題に関しては、参加者の半数以上が特定の患者とのコミュニケーションに問題を感じ、否定的態度、理解力に問題のある、信念・思考が固い、不安・恐怖が高い患者とのコミュニケーションを難しく感じている医師が少なくないことが推測された。今後は特定の難しい患者を扱うスキルをプログラムに取り入れる必要があると考えられた。また、難しいと感じているコミュニケーションの内容は非常に高い回答率であり、予後、抗がん剤の効果がないこと、がん診断、再発を伝えることを難しく感じている医師が少なくないことが推測された。予後の説明については本プログラムでは扱っていないことから、悪い知らせの内容に「予後の説明」を加えることが必要であると考えられた。

本研究から、米国で開発された「悪い知らせを伝える」CSTは日本の医師に対しても実

施可能であり、有用であることが示唆された。今後は、先に示した問題点を考慮し、プログラムを改良する必要があると考えられた。また、コミュニケーションに関する患者の意向を把握し、患者の評価を主要評価項目とした介入試験が必要であると考えられた。

昨年度までは、生物学的側面および心理社会的側面から不快な体験の想起の要因について検討してきた。本年度は不快な体験の想起への予防的心理社会的介入法として「悪い知らせを伝える」CSTの実施性、有用性を検討した。今後このCSTを患者の評価をもとに改良を重ね、広くすべてのがん患者の不快な体験の弊害を軽減することを目的に、全国規模で実践していくことが望まれる。一方で不快な体験の想起に関する病態の解明も継続して行い、不快な体験の想起を有するがん患者への画期的な治療法の開発を進める必要があると思われる。

6) がん患者の家族に対する支持療法に関する研究

本縦断研究の結果から、早期乳がん術後患者において、生存率の向上につながる可能性のある「悲観・絶望」的でない「前向き」なコーピングスタイルを維持するためには、徒らにあきらめの姿勢にならず希望を持ち続けられるように患者を支援し、家族内の意思疎通を促進し、家族の凝集性を高めることのできるような家族介入アプローチが重要であると考えられた。

E. 結論

1) 難治性疼痛およびその他の身体的苦痛に関する研究

ヒトの神経障害性疼痛の特徴を有する動物モデルを作成することに成功した。

2) 呼吸困難緩和に関する研究

慢性弾性呼吸負荷モデルにおける長期的な呼吸性負荷はほぼ完全に代償されていることが明らかになった。

3) がん患者の口腔ケアに関する研究

造血幹細胞移植治療後の口腔内慢性移植片対宿主病(GVHD)に対し、ベタメタゾン含嗽療法は有効である可能性が示唆された。

4) がん患者のリハビリテーションに関する研究

QOL 向上を図る心理・社会的リハビリテーション法のひとつとして本法は初回再発の乳がん患者の精神的負担の軽減とコーピングの改善に対する短中期的な効果を有することが示唆された。

5) 無力感、不快な体験、呼吸困難及び倦怠感

「悪い知らせを伝える」CST は日本の医師に対しても実施可能であり、不快な体験の想起を予防する上で有用である可能性が示唆された。今後、この CST を全国規模で実践していくことは臨床的に有意義であると推測される。

6) がん患者の家族に対する支持療法に関する研究

早期乳がん術後患者とその家族への治療オプションとして、家族機能を考慮に入れた心理・社会的介入法を開発する必要性が示唆された。

F. 健康危険情報

特記すべきことなし。

G. 研究発表

論文発表

①外国語論文

1. Sakuraba M, Ota Y, et al: Simple Maxillary Reconstruction Using Free Transfer Protheses. *Plast. Reconstr. Surg.* 111(2) 594-598 2003
2. Inaba S, Nishino T, et al: Combined effects of nitrous oxide and propofol on the dynamic cerebrovascular response to step changes in end-tidal Pco₂ in humans. *Anesthesiology* 98:633-638, 2003
3. Isono S, Nishino T, et al: Effects of uvulopalatopharyngoplasty on collapsibility of the retropalatal airway in patients with obstructive sleep apnea. *Laryngoscope* 113: 362-367, 2003
4. Iiyori N, Nishino T, et al: Ventilatory load compensation response to long-term chest compression in rat model. *Respir Physiol & Neurobiol* 136: 55-63, 2003
5. Isono S, Nishino T, et al: dynamic interaction between the tongue and soft palate during obstructive apnea in anesthetized patients with sleep-disordered breathing. *J Appl Physiol* 95: 2257-2264, 2003
6. Tanaka A, Nishino T, et al: Laryngeal resistance before and after minor surgery: endotracheal tube versus laryngeal mask airway. *Anesthesiology* 99: 252-258, 2003
7. Okitsu Y, Nishino T, et al: Respiratory and behavioral compensation during chronic severe loading in a hypoxic rat model. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 31: 14-21, 2004
8. Tamura M, Nishino T, et al: Mandibular advancement improves the laryngeal view during direct laryngoscopy performed by inexperienced physicians. *Anesthesiology*, in press
9. Inoue S, Okamura H, Yamawaki S, et al: Factors related to patient's mental adjustment to breast cancer: patient characteristics and family functioning. *Support Care Cancer* 11: 178-184, 2003
10. Akechi T, Okamura H, Uchitomi Y, et al: Psychiatric evaluation of competency in cancer patients. *Int J Psych Clin Pract* 7: 101-106, 2003
11. Okamura H, Uchitomi Y, et al: Psychoeducational intervention for patients with primary breast cancer and patient satisfaction with information: an exploratory analysis. *Breast Cancer Res Treat* 80: 331-338, 2003
12. Kagaya A, Okamura H, Takebayashi M, Akechi T, Morinobu S, Yamawaki S, Uchitomi Y: Mood disturbance and neurosteroids in women with breast cancer. *Stress and Health* 19: 227-231, 2003
13. Hanaoka H, Okamura H: Study on effects of life review activities on the quality of life of the elderly: a randomized controlled trial. *Psychother Psychosom* (in press)
14. Uchitomi Y, Okamura H, et al: Depression and psychological distress in patients during the year after curative resection of non-small cell

- lung cancer. *J Clin Oncol* 21: 69-77, 2003
15. Hanaoka H, Okamura H: Study on effects of life review activities on the quality of life of the elderly: a randomized controlled trial. *Psychother Psychosom* (in press)
 16. Funaki Y, Okamura H: A study on factors which influence QOL of elderly people with dementia living in group homes. 3rd Asia Pacific Occupational Therapy Congress, Singapore, June 12-15, 2003
 17. Hanaoka H, Okamura H, et al: Life review activities for Japanese elderly people. 3rd Asia Pacific Occupational Therapy Congress, Singapore, June 12-15, 2003
 18. Kaneko F, Okamura H: Motor coordination problems, social maturity, and self-perception in children with AD/HD. 3rd Asia Pacific Occupational Therapy Congress, Singapore, June 12-15, 2003
 19. Shingu N, Okamura H, et al: Positive occupational therapy experiences rated by 57 schizophrenic patients: Relation to social life capability. 3rd Asia Pacific Occupational Therapy Congress, Singapore, June 12-15, 2003
 20. Tanaka M, Okamura H: Effects of a walk program on problem behaviors in patients with dementia who use a wheelchair. 3rd Asia Pacific Occupational Therapy Congress, Singapore, June 12-15, 2003
 21. Watanabe Y, Okamura H: An availability of an interview for elderly people who refuse rehabilitation. 3rd Asia Pacific Occupational Therapy Congress, Singapore, June 12-15, 2003
 22. Yamaji H, Okamura H: Effects of a psycho-educational program on self-efficacy in patients with schizophrenia who attended a psychiatric day-care. 3rd Asia Pacific Occupational Therapy Congress, Singapore, June 12-15, 2003
 23. Yokota R, Okamura H: A feasibility study on relaxation approach for dyspnea. 3rd Asia Pacific Occupational Therapy Congress, Singapore, June 12-15, 2003
 24. Akechi T, Nakano T, Akizuki N, Okamura M, Sakuma K, Nakanishi T, Yoshikawa E, Uchitomi Y: Somatic symptoms for diagnosing major depression in cancer patients. *Psychosomatics* 44:244-248, 2003
 25. Akechi T, Okamura H, Nishiwaki Y, Uchitomi Y: Psychiatric disorders and associated and predictive factors in patients with unresectable nonsmall cell lung carcinoma: authors' reply. *Cancer* 97:3129, 2003
 26. Akechi T, Sakuma K, Okamura M, Akizuki N, Oba A, Nakano T, Uchitomi Y: A traumatized oncology nurse after a patient suicide. *Psychosomatics* 44:522-523, 2003
 27. Akizuki N, Akechi T, Nakanishi T, Yoshikawa E, Okamura M, Nakano T, Murakami Y, Uchitomi Y: Development of a brief screening interview for adjustment disorders and major depression in patients with cancer. *Cancer* 97:2605-2613, 2003
 28. Fujimori M, Oba A, Koike M, Okamura M, Akizuki N, Kamiya M, Akechi T, Sakano Y, Uchitomi Y: Communication skills training for Japanese oncologists on how to break bad news. *J Cancer Educ* 30:823-830, 2003
 29. Fukui S, Koike M, Ooba A, Uchitomi Y: The effect of a psychosocial group intervention on loneliness and social support for Japanese women with primary breast cancer. *Oncol Nurs Forum* 30:823-830, 2003
 30. Kohara H, Ueoka H, Aoe K, Maeda T, Takeyama H, Saito R, Shima Y, Uchitomi Y: Effect of nebulized furosemide in terminally ill cancer patients with dyspnea. *J Pain Symptom Manage* 26:962-967, 2003
 31. Matsuoka Y, Yamawaki S, Inagaki M, Akechi T, Uchitomi Y: A volumetric study of amygdala in cancer survivors with intrusive recollections. *Biol Psychiatry* 54:736-743, 2003
 32. Morita T, Hirai K, Akechi T, Uchitomi Y: Similarity and difference among

- standard medical care, palliative sedation therapy, and euthanasia; a multidimensional scaling analysis on physicians' and general population's opinion. *J Pain Symptom Manage* 25:357-362, 2003
33. Okuyama T, Wang X S, Akechi T, Mendoza T R, Hosaka T, Cleeland C S, Uchitomi Y: Validation study of the Japanese version of the Brief Fatigue Inventory. *J Pain Symptom Manage* 25:106-117, 2003
 34. Okuyama T, Wang X S, Akechi T, Mendoza T R, Hosaka T, Cleeland C S, Uchitomi Y: Japanese version of the M. D. Anderson Symptom Inventory: a validation study. *J Pain Symptom Manage* 26:1093-1104, 2003
 35. Taniguchi K, Akechi T, Suzuki S, Mihara M, Uchitomi Y: Performance status 1 predicts psychological response in female, but not male, ambulatory cancer patients. *Support Care Cancer* 11:465-471, 2003
 36. Taniguchi K, Akechi T, Suzuki S, Mihara M, Uchitomi Y: Lack of marital support and poor psychological responses in male cancer patients. *Support Care Cancer* 11:604-610, 2003
 37. Uchitomi Y, Akechi T, Fujimori M, Okamura M, Ooba A: Mental adjustment after surgery for non-small cell lung cancer. *Palliat Supportive Care* 1:61-70, 2003
 38. Akechi T, Okuyama T, Sugawara Y, Nakano T, Shima Y, Uchitomi Y: Suicidality in terminally ill Japanese patients with cancer: prevalence, patient perceptions, contributing factors, and longitudinal changes. *Cancer* 100:183-191, 2004
 39. Morita T, Kawa M, Honke Y, Kohara H, Maeyama E, Kizawa Y, Akechi T, Uchitomi Y: Existential concerns of terminally ill cancer patients receiving specialized palliative care in Japan. *Support Care Cancer*, in press
 40. Suzuki S, Akechi T, Kobayashi M, Taniguchi K, Goo K, Sasaki S, Tsugane S, Nishiwaki Y, Miyaoka H, Uchitomi Y: Daily omega-3 fatty acid intake and depression in Japanese patients with newly diagnosed lung cancer. *Br J Cancer*, in press
 41. Okada G, Yamawaki S, et al: Attenuated left prefrontal activation during a verbal fluency task in patients with depression. *Neuropsychobiology* 47: 21-26, 2003.
 42. Inoue S, Yamawaki S, et al: Factors related to patient's mental adjustment to breast cancer: patient characteristics and family functioning. *Supportive Care in Cancer* 11: 178-184, 2003.
 43. Ueda K, Yamawaki S, et al: Brain activity during expectancy of emotional stimuli: an fMRI study. *Neuroreport* 14: 51-55, 2003.
 44. Tsuji S, Yamawaki S, et al: Lithium, but not valproate, induces the serine/threonine phosphatase activity of protein phosphatase 2A in the rat brain, without affecting its expression. *Journal of Neural Transmission* 110: 413-425, 2003.
 45. Katagiri H, Yamawaki S, et al: Effect of repeated treatment with lamotrigine on locomotor activity and on DOI-elicited wet dog shakes in rats. *Biogenic Amines* 17: 149-159, 2003.
 46. Morinobu S, Yamawaki S, et al: Influence of immobilization on stress on the expression and phosphatase activity of protein phosphatase 2A in the rat brain. *Biological Psychiatry* 54: 1060-1066, 2003.
 47. Shirao N, Yamawaki S, et al: Temporomesial activation in young females associated with unpleasant words concerning body image. *Neuropsychobiology* 48: 136-142, 2003.
 48. Asahi S, Yamawaki S, et al: Negative correlation between right prefrontal activity during response inhibition and impulsiveness: A fMRI study. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience* 2003 (in press).
 49. Suenaga T, Yamawaki S, et al: Influence of immobilization stress on the levels of CaMKII and

phospho-CaMKII in the rat hippocampus. International Journal of Neuropsychopharmacology 2004 (in press).

②日本語論文

1. 下山直人, 痛みに関する最近の話題—広義の緩和ケアと緩和ケアチーム—, がん患者と対症療法, 14 (2) :72-74, 2003
2. 下山直人, 他, オピオイドローテーションの理由について, がん患者と対症療法, 14 (2) :35-40, 2003
3. 下山直人, 他, 塩酸オキシコドン徐放錠 (オキシコンチン錠), 臨床麻酔, 27 (10) :1631-1633, 2003-10
4. 下山直人, 他, 化学療法後の末梢神経障害, ターミナルケア, 13:41-42, 2003-10
5. 下山直人, 他, 大腸癌に対する緩和医療—全人的なケアを目指して—, 日本臨牀, 61 (7) :569-572, 2003-9
6. 下山直人, 他, 鎮痛補助薬 1) 抗けいれん薬, 抗不整脈薬, 総合臨牀, 52 (8) :2358-2362, 2003-8
7. 下山直人, 他, 神経障害, 日本臨牀, 61 (6) :995-1000, 2003-6
8. 下山直人, 他, 疼痛治療専門医の立場から, がん患者と対症療法, 14 (1) :62-66, 2003
9. 下山直人, 他, がん性疼痛, 臨牀と研究, 80 (4) :128-132, 2003-4
10. 下山直人, 他, 疼痛のメカニズム, Modern Physician, 23 (3) :301-304, 2003-3
11. 大田洋二郎, 金千華: がん患者の口腔ケア—がん治療に伴う口腔内合併症~化学療法と放射線療法を中心に~. ナース専科 7月臨時増刊:76-81, 2003
12. 金千華, 大田洋二郎: がん専門病院の口腔ケアの取り組み~歯科衛生士の立場から~. ナース専科 7月臨時増刊:82-87, 2003
13. 西野 卓: 肺迷走神経受容器活動と呼吸困難感. 日本臨床生理学会誌 5:259-264, 2003
14. 西野 卓: 喉頭浮腫, 喉頭痙攣, 披裂軟骨脱臼. Anet 7: 12-15, 2003
15. 花岡秀明, 岡村 仁, 他: 高齢者への回想法の有効性に関する予備的検討. 作業療法ジャーナル 37: 81-86, 2003
16. 中條雅美, 岡村 仁, 他: 乳がん患者が情報を取り入れつつ生活を再構築する過程—術前から術後 3-4 ヶ月の経過—. Quality Nursing 9: 137-146, 2003
17. 山本大誠, 岡村 仁, 他: 精神分裂病者に対する理学療法の有効性. 理学療法科学 18: 56-60, 2003
18. 石川陽子, 岡村 仁: 入院統合失調者における集団の作業療法に対する認識とその関連要因に関する研究. 精神科治療学, 印刷中
19. 岡村 仁: がん遺伝子診断における情報開示後の心理・社会的側面. 医療 6: 395-399, 2003
20. 花岡秀明, 岡村 仁, 他: 高齢者への回想法とその関連要因について. 作業療法 22:235-242, 2003
21. 秋月伸哉, 内富庸介, 他: スクリーニング・プラクティスガイドライン. 癌治療と宿主 15:285-293, 2003
22. 秋月伸哉, 内富庸介: がん患者の精神症状とその早期発見. 医学のあゆみ 205:898-902, 2003
23. 明智龍男, 内富庸介, 他: 進行・終末期がん患者の不安, 抑うつに対する精神療法の state of the art; 統計的レビューによる検討. 精神科治療学 18:571-577, 2003
24. 内富庸介: 緩和ケア診療加算の導入に当たって. Depression Frontier 1:81-85, 2003
25. 内富庸介: インフォームド・コンセントと心 (知・情・意). がん看護 8:393, 2003
26. 内富庸介: 治癒切除を受けた非小細胞肺癌患者の抑うつとストレスの術後1年の経過および予測因子の検討. 血液・腫瘍科 47:361-365, 2003
27. 大庭章, 内富庸介, 他: コミュニケーション技術訓練. 癌治療と宿主 15:383-389, 2003
28. 岡村優子, 内富庸介, 他: せん妄への対処. 癌治療と宿主 15:177-184, 2003
29. 松岡豊, 内富庸介, 他: 高解像度MRI画像を用いた海馬・扁桃体の体積計測のためのトレーシングガイドライン. 脳と神経 55:690-697, 2003
30. 秋月伸哉, 内富庸介, 他: 薬物療法. Depression Frontier 2:21-25, 2004
31. 明智龍男, 内富庸介, 他: 緩和医療における精神症状への対応. 臨牀消化器内科 19:59-66, 2004
32. 山脇成人, 他: Vascular depressionの概念・診断. Depression Frontier 1:

- 8-14, 2003
33. 岡本泰昌, 山脇成人: バルプロ酸. 最新精神医学 8: 61-65, 2003
 34. 岡田剛, 山脇成人, 他: ECTとTMSの作用機序—生化学的研究から—. 臨床精神医学 32: 245-251, 2003
 35. 岩本泰行, 山脇成人: 向精神薬による悪性症候群とセロトニン症候群: 鑑別診断と治療の要点. 臨床精神医学 32: 521-528, 2003
 36. 山脇成人, 他: セロトニン症候群. 日本臨床 38: 370-373, 2003
 37. 佐伯俊成, 山脇成人: 乳がん患者とその家族への精神面でのケア. 臨床看護 29: 1051-1057, 2003
 38. 山脇成人: サイコオンコロジーとは. 医学のあゆみ 205: 895-897, 2003
 39. 倉田健一, 山脇成人: 「薬物によるうつ病」の診断・治療法. 医学と薬学 49: 847-852, 2003
 40. 岡本泰昌, 山脇成人, 他: うつ病の病態解明に向けて—fMRIを用いた検討—. 脳と精神の医学 14: 119-126, 2003
 41. 田村達彦, 山脇成人, 他: 統合失調感情障害の薬物治療に関する最近の進歩. 臨床精神医学 32: 871-876, 2003
 42. 岩本泰行, 山脇成人: 抗うつ薬とセロトニン症候群. 臨床と研究 80: 1670-1674, 2003
 43. 山脇成人, 他: 広島大学病院の精神科臨床研修システム. 精神科 3: 102-103, 2003
 44. 松岡龍雄, 山脇成人, 他: せん妄の考え方と対応. 救急・集中治療 15: 441-450, 2003
 45. 佐伯俊成, 山脇成人: がん患者とその家族に対する心理社会的介入. 医学のあゆみ 205: 903-906, 2003
 46. 佐伯俊成, 山脇成人: 総合病院におけるコンサルテーションチームの基本的ルール. ターミナルケア 13: 267-270, 2003
 47. 白尾直子, 山脇成人, 他: 摂食障害患者と健常者における負の身体イメージ・負の情動に関連した単語と中性の単語の評価の検討. 脳と精神の医学 14: 141-147, 2003
 48. 岡本泰昌, 山脇成人, 他: うつ病の病態解明に向けて—fMRIを用いた検討—. 脳と精神の医学 14: 119-126, 2003
 49. 田中和秀, 山脇成人, 他: 気分障害治療のための合理的薬物選択アルゴリズムの開発. 脳の科学 25: 1031-1038, 2003
 50. 黒崎充勇, 山脇成人: 一卵性双生児摂食障害例5組の心理社会的検討. 臨床精神医学 32: 1457-1464, 2003
2. 学会発表
- ①国際学会
1. Shimoyama N et al: "A mouse model of neuropathic pain" Neuroscience meeting, Atlanta, USA
 2. Ishikawa T, Nishino T, et al: Distilled water instillation into the larynx improves laryngeal patency in anesthetized children. American Thoracic Society Annual Meeting, 2003, May, Seattle, USA
 3. Isono S, Nishino T, et al: Effects of head elevation on collapsibility of the passive pharynx in patients with sleep disordered breathing. American Thoracic Society International Conference, 2003, May, Seattle, USA
 4. Okazaki, Nishino T, et al: Tracheal collapsibility in infants with tracheomalacia and normal infants. American Thoracic Society International Conference, 2003, May, Seattle, USA
 5. Akechi T, Okamura H, Uchitomi Y, et al: Somatic symptoms for diagnosing major depression in cancer patients. 50th Annual Meeting Academy of Psychosomatic Medicine. Paper Session, 2003, November, Coronado, USA
 6. Akechi T, Okamura H, Uchitomi Y, et al: Psychiatric disorders and associated and predictive factors in patients with unresectable non-small cell lung carcinoma: a longitudinal study. 6th World Congress of Psycho-Oncology. Poster Session, 2003, April, Banff, Canada
 7. Akizuki N, Uchitomi Y, et al: Development of a brief screening interview for adjustment disorders and major depression in cancer patients. 6th World Congress of Psycho-Oncology. Poster Session, 2003, April, Banff, Canada
 8. Fujimori M, Uchitomi Y, et al:

- Communication skills training for Japanese oncologists on how to break bad news; a preliminary report. 6th World Congress of Psycho-Oncology. Poster Session. 2003. April, Banff, Canada
9. Tashiro M, Uchitomi Y, et al: Impacts of morphological and functional neuroimaging in psycho-oncology. 6th World Congress of Psycho-Oncology. Workshop. 2003. April, Banff, Canada
 10. Uchitomi Y, Okamura H, et al: Depression and psychological distress in patients during the year after curative resection of non-small cell lung cancer. 6th World Congress of Psycho-Oncology. Poster Session. 2003. April, Banff, Canada
 11. Uchitomi Y, et al: Relationship between distressing cancer-related recollections and hippocampal volume in cancer survivors. 6th World Congress of Psycho-Oncology. Paper Session. 2003. April, Banff, Canada
 12. Saeki T, Yamawaki S, et al: Family functioning and psychological distress among Japanese families of patients with breast cancer. The 5th Asia Pacific Hospice Conference, Osaka, Japan (2003. 3)
- ②国内学会
1. 下山直人:「がん患者の苦痛緩和と最前線」:大阪成人病センターガンシンポジウム、2003. 2. 22、大阪
 2. 下山直人:シンポジウム「今こそモルヒネ」:日本ペインクリニック学会第 37 回大会、2003. 7. 26、仙台
 3. 大田洋二郎:造血細胞移植チーム医療～口腔外科の立場から. 第 26 回日本造血細胞移植学会. シンポジウム. 2003. 12、横浜
 4. 大田洋二郎:眼窩部内容全的に対するエビテラゼ治療による容貌回復の試み. 第 41 回日本癌治療学会総会. ワークショップ 7. 2003. 10、札幌
 5. 高橋和香、西野 卓、他:術後疼痛管理におけるロピバカイン・モルヒネ硬膜外投与の有用性. 第 50 回日本麻酔科学会 2003. 5、横浜
 6. 田中敦子、西野 卓、他:反回神経麻痺患者の術前喉頭抵抗測定は抜管後の予後を予測できるか? 第 50 回日本麻酔科学会 2003. 5、横浜
 7. 佐藤二郎、西野 卓、他:人工胸水下に行う肝ラジオ波焼灼中の肺酸化能および換気力学. 第 50 回日本麻酔科学会 2003. 5、横浜
 8. 八代英子、西野 卓、他:経口クロニジンによる乳癌術後嘔気・嘔吐の予防効果. 第 50 回日本麻酔科学会 2003. 5、横浜
 9. 西村法子、西野 卓、他:頭位・喉頭展開が顎顔面の解剖学的構造に及ぼす影響. 第 50 回日本麻酔科学会 2003. 5、横浜
 10. 浅野秀文、西野 卓:低酸素下に光る細胞の作成. 第 50 回日本麻酔科学会 2003. 5、横浜
 11. 篠塚典弘、西野 卓:筋ジストロフィー患者に対する麻酔薬の心拍変更への影響. 第 50 回日本麻酔科学会 2003. 5、横浜
 12. 北村裕司、西野 卓、他:麻酔科医による診察のみで術前の不安は減少する. 第 50 回日本麻酔科学会 2003. 5、横浜
 13. 磯野使用、西野 卓、他:Sniffing Position の咽頭開存性に与える影響. 第 23 回日本臨床麻酔学会 2003. 10、下関
 14. 田中敦子、西野 卓、他:間質性肺炎に対する片肺換気-低濃度酸素吸入による麻酔. 第 50 回日本麻酔科学会 2003. 5、横浜
 15. 平澤瀬良美、西野 卓、他:先天性結合組織異常を合併した脊柱側弯症に気管・気管支軟化症が発見された 2 症例の呼吸管理.
 16. 水野裕子、西野 卓、他:褐色細胞腫の腹腔鏡下副腎摘出術中に心停止を起こした 1 例. 第 50 回日本麻酔科学会 2003. 5、横浜
 17. 内富庸介、岡村仁、他:肺がん術後 1 年の抑うつとストレスの経過及び予測因子の検討. 第 16 回日本サイコオンコロジー学会総会. パネルディスカッション 2. 2003. 6、相模原
 18. 大庭章、内富庸介、他:術後早期に実施する乳がん患者のグループ療法の実施可能性に関する研究. 第 16 回日本サイコオンコロジー学会総会. パネルディスカッション 1. 2003. 6、相模原
 19. 明智龍男、内富庸介、他:進行・終末期

- がん患者の不安、抑うつに対する精神療法の state of the art. 第 8 回緩和医療学会総会. ワークショップ. 2003. 6, 千葉
20. 内富庸介: がん医療における心のケア; サイコオンコロジー第 4 回千葉県医師会医学会学術大会. 学術講演. 2003. 11, 千葉
21. 内富庸介: がん医療における心の医学; サイコオンコロジー最前線. 文部科学省科学技術振興調整費産学官共同研究の効果的推進事業公開シンポジウム. シンポジウム. 2003. 11, 徳島
22. 稲垣正俊, 内富庸介, 他: 海馬、扁桃体、大脳半球体積と神経症性傾向の関連についての検討. 第 25 回日本生物学的精神医学会. 一般演題. 2003. 4, 金沢
23. 鈴木志麻子, 内富庸介, 他: がん患者の抑うつと n-3 多価不飽和脂肪酸摂取量の関連. 第 25 回日本生物学的精神医学会. 一般演題. 2003. 4, 金沢
24. 鈴木志麻子, 内富庸介, 他: がん患者の抑うつと n-3 系多価不飽和脂肪酸摂取量の関連. 第 16 回日本サイコオンコロジー学会総会. 一般演題 3. 2003. 6, 相模原
25. 内富庸介: 肺がん術後 1 年の抑うつとストレスの経過及び予測因子の検討. 第 41 回日本癌治療学会総会. 一般演題. 2003. 10, 札幌
26. 奥山徹, 内富庸介, 他: がん患者において、精神症状は日常生活活動に大きな支障をもたらす. 第 16 回日本総合病院精神医学会総会. 一般演題. 2003. 11, 京都
27. 松岡豊, 内富庸介, 他: 頭部 MRI 画像を用いた海馬と扁桃体の体積計測法の開発. 第 16 回日本総合病院精神医学会総会. 一般演題. 2003. 11, 京都
28. 佐伯俊成, 山脇成人, 他: 乳がん患者夫婦における不安・抑うつと家族機能の関連. 第 8 回日本緩和医療学会総会 (千葉市) 2003. 6
29. 佐伯俊成, 山脇成人, 他: 乳がん家族の不安・抑うつに関連する身体・心理・社会的因子. 第 16 回日本総合病院精神医学会総会 (京都市) 2003. 11

なし。

2. 実用新案登録

なし。

3. その他

特記すべきことなし。

E. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

1. 特許取得

分担研究報告書

厚生労働科学研究費補助金 (がん克服戦略研究事業)
分担研究報告書

難治性疼痛およびその他の苦痛に関する研究
(臨床のがん性疼痛に近い動物モデルの作成)

分担研究者 下山直人 国立がんセンター中央病院緩和ケア科医長
下山恵美 千葉大学大学院医学研究院自律機能生理学講師

研究要旨 腫瘍の神経圧迫によって生じるがん性神経障害性疼痛モデルを使用し、脊髄の神経細胞の活動を、疼痛行動がピークに達する 18 日後と研究終了時の 25 日後に、神経化学的に検討した。c-fos、substance P、CGRP、dynorphine A、GFAP につき検討した。c-fos は脊髄後角の表層に発現し動物の自発疼痛行動量と正の相関を示した。substance P と CGRP は当初は増加傾向を示したが、後に低下していった。dynorphine A は表層に特に増加傾向を示し、後も継続した。GFAP は脊髄全体に陽性細胞が広がっていた。このことからマウスの疼痛を定量化するためには、疼痛行動よりも c-fos で有ることが判明した。

A. 研究目的

ヒトに近いがん性神経障害性疼痛モデルを使い、腫瘍の増大に伴って起こる疼痛の増強が脊髄においてどのような神経化学的な変化となるかを検討する。

B. 研究方法および C. 研究結果

BALB-C マウスの坐骨神経の根幹に Met A sarcoma 細胞を植え付け、腫瘍による神経障害性疼痛モデルを完成させる。マウスの自発的な疼痛行動がピークに達する 18 日後と研究終了時の 25 日後に脊髄を摘出し、抗体染色法によって脊髄細胞が発現する c-fos、substance P、CGRP、dynorphine A、GFAP を定量化した。

1. 行動による分析 (腫瘍群 n=12、sham 群 n=4)

1 時間の順化の後、10 分間の観察時間でマウスの行動を観察した。腫瘍植え付け直後、7 日、14 日、18 日、21 日、25 日後に観察をおこなった。14 日目より患肢の挙上が始まり 18 日後をピークとしてその後は 25 日後にかけて減少した。

2. 神経化学的検討

以下の薬剤の抗体を用い蛍光抗体法にて脊髄内の分布、定量化を行った。

1) c-fos : 18 日後の検査では、患側の脊髄浅層における c-fos 陽性細胞が発現し始めた。

後肢の挙上時間は c-fos 陽性細胞の量と相関を示した ($p=0.348$)。深層では有意な相関はなかった。25 日後でも c-fos 陽性細胞は増加し続けた。

2) substance P : 18 日後では患側のみに陽性細胞が現れたが、25 日後にはほとんどが消失した。

3) CGRP : 18 日後には同側の浅層における陽性細胞は増加したが、25 日後には消失した。

4) dynorphine A : 18 日後には同側の浅層の陽性細胞は増加した。25 日にも継続的に存在し続けた。

5) glial fibrillary acidic protein (GFAP) : 同側脊髄の灰白質全体に 18 日後、25 日後ともに増加し続けた。

(倫理面への配慮)

動物の苦痛が最小限になるように配慮した。

D. 考察

温熱刺激に対しても、機械刺激に対しても過敏感が少なく、自発痛が主体のモデルを作成することができた。これまでの糸で縛るといった人工的な神経障害性疼痛モデルは、刺激に対する過敏感が主体であり、自発痛を主とするモデルはみられなかった。臨床的にみられるヒトの痛みはほとんどが自発痛主体であり、誘発痛はごく一部であった。腫瘍の大

きさの進展に伴うものであり、人間の神経障害性疼痛に近いモデルであることが示された。このモデルを神経化学的に検索することにより、これまでに行われてきた人工的な痛みのモデルに比べてがん性神経障害性疼痛の機序により迫れるのではないかと考えられる。また、自発痛の定量化としては c-fos の増加と相関することから、c-fos が痛みの指標として有用であることが示唆された。行動学的な指標は時としてバイアスが入りやすい領域であるが、c-fos による定量化を行うことによって行動学的な指標が使用できない場合でも定量化が可能となる。

Substance P、CGRP の一時的な上昇は炎症性のモデルでも上昇することから、がん性疼痛の発生においても腫瘍が何らかの炎症性の影響を与えている可能性を示唆している。dynorphine A の持続的な上昇は、dynorphine A 自体が内因性オピオイドであることから外的な持続刺激に対する生体の生理的な刺激である可能性も考えることができる。

GFAP の上昇は astrocytes の活動を示すとされているが、その他の炎症性モデルでも発生し、最近開発された骨腫瘍モデルにおいても上昇することが報告されている。いずれの物質においても持続的な自発痛における疼痛伝達機序に関わっている可能性があるため、その解明は今後の研究で行いたい。

E. 結論

脊髄における持続的な疼痛は、c-fos の上昇と相関する。c-fos は持続的な疼痛の指標となりうる。

F. 健康危険情報

特記すべきことなし。

G. 研究発表

論文発表

1. 下山直人、痛みに関する最近の話題－広義の緩和ケアと緩和ケアチーム－、がん患者と対症療法、14 (2) :72-74, 2003
2. 下山直人、他、オピオイドローテーションの理由について、がん患者と対症療法、14 (2) :35-40, 2003
3. 下山直人、他、塩酸オキシコドン徐放錠（オキシコンチン錠）、臨床麻酔、27 (10) :1631-1633, 2003-10
4. 下山直人、他、化学療法後の末梢神経障害、ターミナルケア、13:41-42, 2003-10

5. 下山直人、他、大腸癌に対する緩和医療－全人的なケアを目指して－、日本臨牀、61 (7) :569-572, 2003-9
6. 下山直人、他、鎮痛補助薬 1) 抗けいれん薬、抗不整脈薬、総合臨牀、52 (8) :2358-2362, 2003-8
7. 下山直人、他、神経障害、日本臨牀、61 (6) :995-1000, 2003-6
8. 下山直人、他、疼痛治療専門医の立場から、がん患者と対症療法、14 (1) :62-66, 2003
9. 下山直人、他、がん性疼痛、臨牀と研究、80 (4) :128-132, 2003-4
10. 下山直人、他、疼痛のメカニズム、Modern Physician、23 (3) :301-304, 2003-3

学会発表

1. 下山直人、他「がん患者の苦痛緩和最前線」:大阪成人病センターガンシンポジウム、2003. 2. 22、大阪
2. 下山直人、他シンポジウム「今こそモルヒネ」:日本ペインクリニック学会第37回大会、2003. 7. 26、仙台
3. 下山直人、他“A mouse model of neuropathic pain” Neuroscience meeting, Atlanta, USA

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む。)

1. 特許取得
なし。
2. 実用新案登録
なし。
3. その他
特記すべきことなし。

呼吸困難感緩和に関する研究

分担研究者 西野 卓 千葉大学大学院医学研究院

研究要旨 末期がん患者では胸水貯留などによる慢性弾性呼吸負荷による呼吸困難感が出現し、その対策として胸腔ドレナージなどが行われる。本研究ではこのような状況を想定し、慢性弾性呼吸負荷急速解除が呼吸パターンや代謝にどのような影響を及ぼすかを、ラット慢性弾性呼吸負荷モデルを利用して検討した。その結果、負荷解除後直ちに低酸素血症や低体温の回復が認められた。しかし、慢性弾性呼吸負荷の代償過程で形成された呼吸パターンは負荷解除後約1週間持続した。この結果から、慢性呼吸負荷の代償としての呼吸パターン変化に呼吸調節系の可塑性が影響する可能性が示唆された。この可塑性は急激な環境変化に対応する生体順応の一部であると考えられる。

A. 研究目的

これまでの研究で我々は胸水貯留など慢性弾性呼吸負荷に対する代償作用を、ラットモデルを作成し検討してきた。胸水貯留を有するがん患者の呼吸困難緩和の治療として胸腔ドレナージが行われることがあるが、これは同時に急速な弾性呼吸負荷解除を意味する。今回の研究では、このような慢性弾性呼吸負荷の急速な解除が呼吸パターンや代謝にどのような影響を及ぼすかを、ラット慢性弾性呼吸負荷モデルを使用して検討することを目的とした。

B. 研究方法

生後9週のおス SD ラット 21 匹の右大腿動脈に採血ラインを挿入した後、胸壁周囲に新生児血圧測定用カフを装着し、カフを加圧することで弾性呼吸負荷を与えた。ラットは2群に分け、コントロール群 (n=4) はカフ圧を 0mmHg、負荷群 (n=17) は 25mmHg とし、28 日間保持した。負荷後 28 日で負荷を急速解除し、負荷解除後 3 時間 (0 日)、1、3、7 日に呼吸諸量の測定、1 日摂食量測定、体重測定、体温測定、動脈血液ガス分析を行った。呼吸諸量の測定は whole body plethysmography 法で行い、呼吸数、1 回換気量、分時換気量を算出した。

(倫理面への配慮)

本研究における動物実験の施行に当たっては当施設動物福祉特別委員会の承認を得た。

C. 研究結果

呼吸負荷保持 28 日間による変化はすでに発表した結果と同様であり、1 回換気量の低下、呼吸数の増加を認めた。一方、分時換気量および pH、Paco₂ には大きな変化は認められず、呼吸負荷による呼吸代償はほぼ完全であった。また同時に、1 日摂食量の低下、体重減少、低酸素血症の発生、体温低下も認めた。呼吸負荷急速解除により、低酸素血症および低体温は急速に改善した。一方、持続負荷による 1 回換気量の低下や呼吸数増加の回復は遅く、負荷前値に回復するまでに約 1 週間を要した (図 1)。分時換気量や Paco₂ に大きな変化は認められなかった。また、1 日摂食量および体重は負荷解除 3 日目より徐々に回復した。

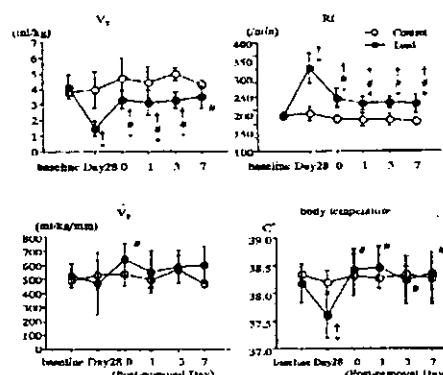


図 1