

厚生労働科学研究費補助金（こころの健康科学研究事業）
分担研究報告書

がん告知後のトラウマに関する研究

分担研究者 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長

研究要旨：近年、本邦でもがんに関する情報開示が導入されてきた。一方で、がん患者にとって、情報の開示を受けること自体がトラウマとなり、PTSDや、その部分症状である侵入性想起をもたらし、心理的負担となっている。特に、侵入性想起は多く認められる。本研究では、心理社会学的手法と脳画像研究の手法を用いて、PTSD及び侵入性想起の病態を解明することを目的とする。我々は術後3年以上経過した乳がん生存者を対象にした横断研究を予備検討として行い、がんに関連した侵入性想起の有る群は無い群と比較して有意に左海馬及び左扁桃体の体積が小さいことを見出した。しかし、この体積差とがんに関連した侵入性想起との因果関係及び、がん自体の体積に及ぼす影響が明らかでないため、がんを経験していない健常者対照群を設けた上で、術後3-15ヶ月（ベースライン時）及び3年（追跡時）の2時点での構造化臨床面接を含む心理社会学的調査及び、脳3D-MRI撮像を行う縦断研究を行っている。今年度はベースライン時調査に基づき、侵入性想起の頻度及びその関連因子を検討した。対象は、乳がん術後3-15ヶ月経過した155名である。結果、63名(40.6%)に侵入性想起が認められた。さらに、侵入性想起には「神経質(EPQ-R)」、「がん罹患前の侵入性想起の有無」、「姻族でのがん経験者数」、「放射線治療の有無」が関連していた。

A. 研究目的

近年、本邦でもがんに関する情報開示が導入されてきた。一方で、がん患者にとって、情報の開示を受けること自体がトラウマとなり、PTSDや、その部分症状である侵入性想起をもたらし、心理的負担となっている。特に、侵入性想起は多く認められる。本研究では、心理社会学的手法と脳画像研究の手法を用いて、PTSD及び侵入性想起の病態を解明することを目標としている。今年度は術後3-15ヶ月経過した乳がん生存者におけるがんに関連した侵入性想起の関連因子を検討することを目的とし横断研究を行った。

B. 研究方法

対象の適格条件は1999年3月より2002年2月までに国立がんセンター東病院にて初発乳がんの手術を受けた後、術後3～15ヶ月経過し定期的通院を行っている55歳以下の女性のうち、開示文書を用いて説明した後、文書による同意が得られたものとした。除外条件は残遺がんやがん再発、神経疾患や頭部外

傷の既往、がん以外に重篤な身体疾患を有する、現在精神疾患に罹患し治療中、物質乱用及び依存の既往、認知機能低下とした。研究参加者は155名(参加率46%)であった。がんに関連した侵入性想起はDSM-IVに基づく半構造化診断面接により評価した。2評価者間の診断の一致度は1.0であった。また、不安状態はState Trait Anxiety Inventory (STAI)、性格傾向は短縮版Eysenck Personality Questionnaire-Revised (EPQ-R)により評価した。背景因子として、年齢、教育年数、配偶者の有無、同居者、雇用条件、信頼できる相談者の有無、親族でのがん経験者数、術後日数、病期、手術形式、化学療法の有無、放射線治療の有無、PS、がん罹患以前の心理的因子を診療録および構造化面接にて聴取した。がんに関連した侵入性想起の関連因子を検討するため、ロジスティック回帰分析を行った。独立変数は背景因子の二変量解析で有意水準($P < 0.25$)を満たしたものから、多重共線性を考慮して選択した。

(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。また本研究により速やかに患者に直接還元できる利益がないことを説明し、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。

C. 研究結果

本調査時において、がんに関連した侵入性想起が63名、41%に認められた。うちがんに関連したPTSDの診断を満たすものは6名であった。二変量解析の結果、がんに関連した侵入性想起の有無で関連のあった因子は、手術後の期間、STAIによる特性の不安、EPQ-Rによる神経質、親族でのがん経験者数、閉経の有無、リンパ節転移の有無、放射線治療の有無、化学療法、特にタモキシフェン治療の有無、がん罹患前の侵入性想起の有無、がん罹患前のPTSD既往の有無であった。多重共線性を考慮し、手術後の期間、神経質(EPQ-R)、血族および姻族でのがん経験者数、がん罹患前の侵入性想起、閉経の有無、リンパ節転移の有無、放射線治療の有無を独立変数としてロジスティック回帰分析を行った。結果、神経質、姻族でのがん経験者数、がん罹患前の侵入性想起、放射線治療の有無ががんに関連した侵入性想起と関連していた。(右記の表参照)

D. 考察

本研究の結果、侵入性想起との関連が示唆されたのは神経質、姻族でのがん経験者数、がん罹患前の侵入性想起、放射線治療の有無の4つの因子であり、生物学、心理学、社会学と多次元の要因にわたっていた。

神経質とがん生存者におけるPTSD症状の関連は先行研究においても報告されている。本研究では神経質の評価はがん診断後であるため、今回認められた関連は先行研究の結果を支持するものである。

血族ではなく、姻族でのがん経験者数と関連が示唆されたことは予想外のことであった。

これには日本の文化的特徴を反映する社会的束縛が関与している可能性がある。

今回認められた、がん罹患前の侵入性想起とがん診断後のがんに関連した侵入性想起との関連は、侵入性想起がPTSDの予側因子であるという先行研究の結果を支持する。強い外傷体験が脆弱性となり、その後に遭遇するストレス因に対して、好ましくない結果を生じるという可能性が示唆され、したがってがん患者のストレス因やコーピング機能を扱う際にはがん罹患以前の外的体験について評価しておくことが有用であると考えられる。

放射線治療を受けていないことと侵入性想起とが関連していた。これは、何度も治療のため通院することが実感として安全性を感じることに繋がり、コントロール感を増したものと考えられる。

今回の検討は横断研究であるため、認められた関連の因果関係は不明であり、現在行っている縦断的研究により検証する必要がある。

独立変数	β	SE	オッズ比 (95% CI)	P
手術後の期間	0.00	0.00	1 (0.99-1.00)	0.82
神経質 (EPQ-R)	0.24	0.07	1.27 (1.10-1.47)	<0.01
がん経験者数 (血族)	-0.14	1.13	0.87 (0.89-1.62)	0.28
がん経験者数 (姻族)	0.50	0.18	1.64 (1.15-2.34)	0.01
がん罹患前の 侵入性想起	1.42	0.49	4.12 (1.57-10.76)	<0.01
閉経の有無	0.75	0.41	2.11 (0.95-4.71)	0.07
リンパ節転移 の有無	-0.77	0.43	0.46 (0.20-1.07)	0.07
放射線治療 の有無	-0.85	0.40	0.43 (0.19-0.94)	0.04

E. 結論

今回の検討から、がんに関連した侵入性想起には生物学的因子、心理学的因子、社会的因子のそれぞれが関連することが示唆され、侵入性想起の病態解明には多面的アプローチが必要であると考えられた。

F. 健康危険情報

特記すべきことなし。

G. 研究発表

1. 論文発表

原著

1. Akechi T, Uchitomi Y, et al: Suicidality in terminally ill Japanese patients with cancer; prevalence, patient perceptions, contributing factors, and longitudinal changes. *Cancer* 100:183-191, 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
3. Akechi T, Uchitomi Y, et al: Post traumatic symptoms experienced by a nurse after a patient suicide. *Jpn J Gen Hosp Psychiatry* 16:49-54, 2004
4. Inagaki M, Uchitomi Y, et al: Hippocampal volume and first major depressive episode after cancer diagnosis in breast cancer survivors. *Am J Psychiatry* 161:2263-2270, 2004
5. Morita T, Uchitomi Y, et al: Communication about the ending of anticancer treatment and transition to palliative care. *Ann Oncol* 15:1551-1557, 2004
6. Morita T, Uchitomi Y, et al: Concerns of family members of patients receiving palliative sedation therapy. *Support Care Cancer* 12:885-889, 2004
7. Morita T, Uchitomi Y, et al: Existential concerns of terminally ill cancer patients receiving specialized palliative care in Japan. *Support Care Cancer* 12:137-140, 2004
8. Morita T, Uchitomi Y, et al: Family experience with palliative sedation therapy for terminally ill cancer patients. *J Pain Symptom Manage* 28:557-565, 2004
9. Murakami Y, Uchitomi Y, et al: Psychological distress after disclosure of genetic test results regarding hereditary nonpolyposis colorectal carcinoma; a preliminary report. *Cancer* 101:395-403, 2004
10. Okuyama T, Uchitomi Y, et al: Adequacy of cancer pain management in a Japanese cancer hospital. *Jpn J Clin Oncol* 34:37-42, 2004
11. Suzuki S, Uchitomi Y, et al: Daily omega-3 fatty acid intake and depression in Japanese patients with newly diagnosed lung cancer. *Br J Cancer* 90:787-793, 2004
12. Akizuki N, Uchitomi Y, et al: Development of an Impact Thermometer for use in combination with the Distress Thermometer as a brief screening tool for adjustment disorders and/or major depression in cancer patients. *J Pain Symptom Manage* 29:91-99, 2005
13. Fujimori M, Uchitomi Y, et al: Good communication with patients receiving bad news about cancer in Japan. *Psycho-Oncology*, in press
14. Matsuoka Y, Uchitomi Y, et al: Biomedical and psychosocial determinants of intrusive recollections in breast cancer survivors. *Psychosomatics*, in press
15. Morita T, Uchitomi Y, et al: Late referrals to specialized palliative care service in Japan. *J Clin Oncol*, in press
16. Nakaya N, Uchitomi Y, et al: Twenty-four-hour urinary cortisol levels before complete resection of non-small cell lung cancer and survival. *Acta Oncol*, in press
17. Shimizu K, Uchitomi Y, et al: Usefulness of the nurse-assisted screening and psychiatric referral. *Cancer*, in press
18. Sugawara Y, Uchitomi Y, et al: Occurrence of fatigue and associated factors in disease-free breast cancer patients without depression. *Support Care Cancer*, in press

総説

1. 吉川栄省, 内富庸介, 他: リエゾン精神医療におけるうつ病; サイコオンコロジー. *Clinical Neuroscience* 22:173-175, 2004
2. 秋月伸哉, 内富庸介, 他: 薬物療法. *Depression Frontier* 2:21-25, 2004
3. 秋月伸哉, 内富庸介, 他: がん患者の精神症状とその対応. *日本病院薬剤師会雑誌* 40:521-523, 2004
4. 秋月伸哉, 内富庸介, 他: 海外におけるサイコオンコロジーの現状. *臨床精神医学* 33:489-493, 2004
5. 小早川誠, 内富庸介, 他: がん患者の心

- 身ケア. からだの科学 238:104-107, 2004
6. 松岡豊, 内富庸介, 他: 神経画像を用いたサイコオンコロジーの展望. 最新精神医学 9:445-449, 2004
 7. 清水研, 内富庸介, 他: 緩和ケアチームの現状と将来. 総合臨床 53:2776-2779, 2004
 8. 清水研, 内富庸介, 他: 癌による症状への対策; 精神症状への対策. コンセンサス癌治療 3:193-197, 2004
 9. 中野智仁, 内富庸介, 他: 緩和ケアチームの現状と将来. 精神神経学雑誌 106:776-781, 2004
 10. 藤森麻衣子, 内富庸介, 他: がん医療におけるコミュニケーションスキルトレーニング法. 臨床精神医学 33:533-557, 2004
 11. 内富庸介: 特集「がん患者のうつ病」にあたって. Depression Frontier 2:7, 2004
 12. 内富庸介: 日本における緩和ケアチームの今後の方向性; 精神科医の立場から. ターミナルケア 14:245-247, 2004
 13. 明智龍男, 内富庸介, 他: がん患者の自殺・希死念慮へのアプローチ. 臨床精神医学 33:681-691, 2004
 14. 明智龍男, 内富庸介, 他: 進行・終末期がん患者に対する精神療法. 精神神経学雑誌 106:123-137, 2004
 15. 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. 臨床消化器内科 19:59-66, 2004
 16. 明智龍男, 内富庸介, 他: サイコオンコロジーの科学的基盤; 精神症状の緩和を目指して. 精神神経学雑誌 106:764-771, 2004
 17. 明智龍男, 内富庸介, 他: がん患者のための包括的支援プログラムの開発. 心身医学 44:503-508, 2004
2. 学会発表
- 国外
1. Akechi T, Uchitomi Y, et al: Major depression adjustment disorders, and post-traumatic stress disorder in terminally ill cancer patients; associated and predictive factors. 7th World Congress of Psycho-Oncology. Paper Session. 2004. August, Copenhagen, Denmark
 2. Akizuki N, Uchitomi Y, et al: Development of the Impact Thermometer added to the Distress Thermometer as a brief screening tool for adjustment disorders and/or major depression in patients with cancer. 7th World Congress of Psycho-Oncology. Paper Session. 2004. August, Copenhagen, Denmark
 3. Fujimori M, Uchitomi Y, et al: Good communication when disclosing bad news; patients' perspective in Japan. 7th World Congress of Psycho-Oncology. Paper Session. 2004. August, Copenhagen, Denmark
 4. Fujimori M, Uchitomi Y, et al: Japanese cancer patients' preference of communication when receiving bad news. 7th World Congress of Psycho-Oncology. Paper Session. 2004. August, Copenhagen, Denmark
 5. Inagaki M, Uchitomi Y, et al: Lack of association between hippocampal volume and a first major depressive episode after cancer diagnosis in breast cancer survivors. 7th World Congress of Psycho-Oncology. Paper Session. 2004. August, Copenhagen, Denmark
 6. Mikami I, Uchitomi Y, et al: Continued smoking after successful treatment in patients with respectable non-small cell lung cancer; a 12-month follow-up study. 7th World Congress of Psycho-Oncology. Paper Session. 2004. August, Copenhagen, Denmark
 7. Murakami Y, Uchitomi Y, et al: Psychologic distress after disclosure of genetic test results regarding HNPCC; a preliminary report. 7th World Congress of Psycho-Oncology. Paper Session. 2004. August, Copenhagen, Denmark
 8. Okamura M, Uchitomi Y, et al: Psychiatric disorders following recurrent breast cancer; prevalence, associated factors and relation to quality of life. 7th World Congress of Psycho-Oncology. Paper Session. 2004. August, Copenhagen, Denmark
 9. Shimizu K, Uchitomi Y, et al: Feasibility and usefulness of the Distress and Impact Thermometer as a brief screening tool to detect psychological distress in clinical oncology practice. 7th World Congress of Psycho-Oncology. Paper Session.

2004. August, Copenhagen, Denmark
10. Suzuki S, Uchitomi Y, et al: Daily omega-3 fatty acid intake and depression in Japanese patients with newly diagnosed lung cancer. 7th World Congress of Psycho-Oncology. Paper Session. 2004. August, Copenhagen, Denmark
 11. Uchitomi Y, et al: Mental adjustment after surgery for non-small cell lung cancer. 7th World Congress of Psycho-Oncology. Paper Session. 2004. August, Copenhagen, Denmark
 12. Yoshikawa E, Uchitomi Y, et al: Amygdala volume in patients with first episode of depression after breast cancer. 7th World Congress of Psycho-Oncology. Paper Session. 2004. August, Copenhagen, Denmark

国内

1. 内富庸介: サイコオンコロジー; がん医療における心の医学. 第100回日本精神神経学会総会. 教育講演. 2004. 5, 札幌
 2. 明智龍男, 内富庸介, 他: 終末期がん患者の希死念慮の関連要因および経時的変化. 第17回日本サイコオンコロジー学会総会. 一般演題. 2004. 5, 福岡
 3. 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; 日米の比較から. 第17回日本サイコオンコロジー学会総会. 一般演題. 2004. 5, 福岡
 4. 中野智仁, 内富庸介, 他: 精神科医の立場から. 第9回緩和医療学会総会. シンポジウム. 2004. 6, 札幌
 5. 明智龍男, 内富庸介, 他: 終末期の抑うつとせん妄の治療可能性; 現時点で推奨品と今後の課題. 第9回緩和医療学会総会. パネルディスカッション. 2004. 6, 札幌
 6. 明智龍男, 内富庸介, 他: 終末期がん患者の希死念慮の関連要因および経時的変化. 第9回緩和医療学会総会. 一般演題. 2004. 6, 札幌
 7. 前山悦子, 内富庸介, 他: 緩和ケア病棟入院中の終末期がん患者の実存的苦痛. 第9回緩和医療学会総会. 一般演題. 2004. 6, 札幌
 8. 村上好恵, 内富庸介, 他: 遺伝性非ポリポーシス大腸がんの遺伝情報開示1ヶ月後の精神的負担. 第10回家族性腫瘍研究会学術集会. 一般演題. 2004. 6, 東京
 9. 長谷目悦子, 内富庸介, 他: 前立腺癌患者のパーソナリティ、感情状態、対処行動の手術前後での変化. 第45回日本心身医学会総会. 一般演題. 2004. 6, 北九州
 10. 吉川栄省, 内富庸介, 他: がん体験後の大うつ病・小うつ病と前頭前野及び扁桃体積の関連について. 第23回躁うつ病の薬理・生化学的研究懇話会. 一般演題. 2004. 6, 群馬
 11. 永岑光恵, 内富庸介, 他: 刺激の予期状況における心拍が情動性記憶に及ぼす影響. 第34回日本神経精神薬理学会第26回日本生物学的精神医学会合同大会. 一般演題. 2004. 7, 東京
 12. 松岡豊, 内富庸介, 他: がん患者における侵入性想起と透明中隔腔開存との関連. 第34回日本神経精神薬理学会第26回日本生物学的精神医学会合同大会. 一般演題. 2004. 7, 東京
 13. 内富庸介: がん患者のうつ病の疫学. 第63回日本癌学会学術総会. シンポジウム. 2004. 10, 福岡
 14. 鈴木志麻子, 内富庸介, 他: 新規原発性肺がん患者の抑うつと ω -3系脂肪酸摂取量の関連の検討. 第63回日本癌学会学術総会. 一般演題. 2004. 10, 福岡
 15. 稲垣正俊, 内富庸介, 他: がん診断後の初発大うつ病と海馬体積の関連について. 第17回日本総合病院精神医学会総会. 一般演題. 2004. 11, 東京
 16. 明智龍男, 内富庸介, 他: 終末期がん患者の適応障害、大うつ病、外傷後ストレス障害の頻度および関連要因. 第17回日本総合病院精神医学会総会. 一般演題. 2004. 11, 東京
- 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
特記事項なし。

厚生労働科学研究費補助金（こころの健康科学研究事業）
分担研究報告書

養護老人ホーム入所者における精神的健康状態および
認知機能に関する縦断的疫学研究

分担研究者 石東嘉和 東京都多摩老人医療センター精神科医長
研究協力者 松岡 豊 国立精神・神経センター精神保健研究所室長
山田幸恵 国立精神・神経センター精神保健研究所

研究要旨 養護老人ホーム入所者の精神的健康状態と認知機能の実態を把握することを目的とした。東京都東村山にある老人ホームの利用者を対象とし、面接と質問紙による調査を行った。平成16年度に調査を完了した利用者171名中55名(32%)が認知機能低下を呈していることが示された。また、171名中60名(35%)の利用者が精神的健康度の自己記入式質問表で閾値以上の得点であり、何らかの精神的問題を有していることが示された。これらのことから、予備的検討ではあるが、養護老人ホーム管理者や職員への精神科コンサルテーションや入所者への何らかの精神科的支援の必要性が示唆された。

A. 研究目的

高齢者によく見られる精神障害はうつ病、認知障害、恐怖症、アルコール関連障害であることが示されている。また、高齢者は自殺の危険性も高く、わが国の高齢者自殺率は、諸外国に比して高いことが示されている。高齢期の精神障害のいくつかは予防でき、改善する可能性があり、可逆的なことさえある。しかし、もし正しく診断され、時宜を得た治療介入が行われなければ、こうした状態は不可逆の状態へと進行しかねない。そして、高齢者を精神障害に罹患しやすくさせる危険因子の中には、社会的役割の喪失、自律性の喪失、友人親族の死、健康状態の悪化、孤独、経済的制約、認知機能の低下がある。

養護老人ホームは、自治体の福祉事務所の措置によって入所が決まり、対象者は身体上若しくは精神上または環境上の理由及び経済的理由により居宅において養護を受けることが困難であるものの生活援助をしている。しかし、入所者の精神医学的問題はよく知られていない。そこで、今回、老人ホーム入所者の精神的健康状態と認知機能の実態を把握することを目的に疫学調査を行った。

B. 研究方法

東京都東村山市にある老人ホームを利用している全利用者を対象として、面接形式による質問紙調査を行った。取り込み基準は、当該ホーム職員から接触の了解が得られたもの、

本人または代諾者からインフォームド・コンセントがとれるものとした。除外基準は全身状態が重篤なもの、難聴者、理解不足のもの、精神疾患に罹患しているものとした。面接調査は、利用者各個人の居室にて実施した。

年齢、性別、通院の有無、服薬の有無、ストレスの有無とその程度(0-10点)、睡眠時間は面接により評価し、適宜入所記録を参照した。認知機能は、Mini Mental State Exam (MMSE)にて、精神的健康度は、General Health Questionnaire (GHQ)30項目版にて評価した。

MMSEはその合計点、GHQ-30はGHQ得点に換算した合計点、その他の項目は素点を用いて、記述統計量を算出した。

(倫理面への配慮)

調査の実施にあたって事前にフロアごとの説明会を行った。各居室を訪問した際に、研究の目的と調査の意義を説明し、研究参加はあくまでも個人の自由意志によるものとし、本研究に同意した後でも随時撤回可能であり、不参加・撤回による不利益は生じないこと、また、得られた結果は統計学的な処理に利用されるもので、個人を識別する情報が調査結果の報告や発表に使用されることはなく、個人のプライバシーは守られることを口頭および開示文書にて説明し、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、研究は東京都多摩老人医療センターの倫理審査委員会で研究計

画が承認された後（平成 16 年 9 月 1 日）、参加者本人からの文書同意を得た後に行われた。

C. 研究結果

当該老人ホームには A 棟と B 棟の 2 棟がある。今年度は A 棟の調査を行ったので、その途中経過を報告する。H16 年 8 月現在、老人ホーム全利用者は 698 名であった。そのうち A 棟の利用者は全部で 405 名であった。入院していた利用者 33 名を除く 372 名を母集団とし、職員から接触の了解が得られなかった 22 名と、難聴のもの 18 名、理解不足のもの 3 名、精神疾患に罹患しているもの 2 名を除外した 327 名を適格とした。調査に同意した利用者は 231 名（男性：100 名、女性：131 名）であった。途中で回答を中断したものや、MMSE あるいは GHQ-30 に回答漏れがあったものを除いた有効回答は、171 名であった。これらを Fig. 1 に示した。

1. 参加者背景

回答者の年齢は、63 歳～99 歳であり、60 代が 9 名（5.26%）、70 代が 73 名（42.69%）、80 代が 61 名（35.67%）、90 代が 25 名（14.62%）、不明 3 名（1.75%）であった。男性の平均年齢は 76.94 歳（SD=6.84）、女性の平均年齢は 82.99 歳（SD=6.84）、全体の平均年齢は 80.42 歳（SD=7.48）であった。有効回答者のうち最も多い年代は 70 代であった。性別は、男性が 73 名（42.69%）、女性が 98 名（57.31%）であった。定期的に病院へ通院しているものは 141 名（82.46%）、通院をしていないものは 30 名（17.54%）であった。何らかの薬を服薬しているものは 142 名（83.04%）、服薬をしていないものは 29 名（17.96%）であった。最も多い睡眠時間帯は 7～8 時間で、平均睡眠時間は 6.88 時間（SD=2.02、範囲 1～15 時間）であった。何らかのストレスがあると回答したものは 54 名（31.58%）、ストレスはないと答えたものは 116 名（67.84%）、1 名は不明であった。ストレスがあると答えた回答者のストレスの程度の平均値は 6.77（SD=2.25）であった。

2. 認知機能

MMSE の平均値は 26.17 点（SD=18.35、範囲 10～30）であった。認知障害がないと考えられる 24 点以上のものは 116 名（67.84%）で、認知障害を有していると考えられる 23 点以下のものは 55 名（32.16%）であった。男女別

では、男性の平均値が 25.38（SD=4.37）、24 点以上のものは 53 名（72.60%）、23 点以下のものは 20 名（27.40%）であった。女性の平均値が 24.38（SD=4.25）、24 点以上のものは 63 名（64.29%）、23 点以下のものは 35 名（35.71%）であった。

3. 精神的健康度

GHQ-30 の得点を GHQ 得点に換算し、分析を行った。GHQ-30 得点の平均点は 6.49 点（SD=6.41、範囲 0～28）であった。精神的健康度が低いとされるカットオフポイントである 8 点以上のものが 60 名（35.09%）、健常とされる 7 点以下のものが 111 名（64.91%）であった。男女別に検討すると、男性の平均値は 6.01（SD=6.02）であり、8 点以上のものは 23 名（31.51%）、7 点以下のものは 50 名（68.49%）であった。女性の平均値は 6.85（SD=6.70）、8 点以上のものは 61 名（62.24%）、7 点以下のものは 37 名（37.76%）であった。

D. 考察

回答者の年齢をみると 70 代～90 代が多く、老人ホームの中では一番若い世代である 60 代の回答が少なかった。しかしながら、これらの年齢構成は、概ね当該老人ホームの利用者の年齢構成に合致しており、どの世代からも回答を得ることができたといえる。なお、回答者の性別をみると、女性の方が若干多いが、これも老人ホームの男女比（H15 年 4 月 1 日現在）とほぼ一致している。

老人ホームの利用者のほとんどが定期的に病院に通院する、あるいは服薬をしているなど、何らかの身体的な疾患を持っていることが示された。老人ホーム利用者は基本的に日常生活で自立できる高齢者ではあるが、こうした背景から医療機関との密な連携の必要性が推測された。

平均睡眠時間の結果をみると、個人差が認められるものの、概ね十分な睡眠をとっていることが示唆された。ストレスに関しては、ストレスはない、と回答した利用者が多かったが、GHQ-30 のストレス項目でストレスがあると回答している回答者もあり、今後検討の余地があると考えられる。ストレスがあると回答した利用者は、中程度以上のストレスを示すものが多く、老人ホームという集団生活の中で強いストレスを抱えている可能性が示唆された。

MMSE の得点から、約 3 割の利用者が認知障

害を呈していることが示された。これは、面接による調査を最後まで行え、かつ質問紙に記入漏れなく回答できた利用者における認知障害の可能性が3割ということであり、ホーム全体としては認知障害を呈している利用者はより高い割合で存在すると推測される。利用者の生活の質の向上や、老人ホーム職員の負担を軽減する為にも、認知機能向上を目指したプログラムの必要性が示唆された。

利用者全体の精神的健康度平均値は、カットオフポイント以下ではあったが、3割以上の利用者がカットオフポイントより高い得点を示していた。また、男性より女性の得点が高かった。精神的健康度の低い、あるいはなんらかの精神疾患に罹患していると考えられる利用者が3割以上存在することから、利用者に対する支援の必要性が示唆された。

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし。
3. その他
特になし。

E. 結論

養護老人ホーム利用者の32%が認知機能低下を、そして35%が何らかの精神的問題を有していることが分かった。これらのことから、養護老人ホーム管理者や職員への精神科コンサルテーションや入所者への何らかの精神的支援の必要性が示唆された。

F. 健康危険情報

特記事項なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. 熊沢佳子, 松田修, 桜庭幸恵, 石束嘉和, 道下聡, 中村聡, 斎藤政彦:アルツハイマー病患者の金銭管理能力と認知機能の関連. 老年精神医学 15:1177-1185, 2004

2. 書籍

1. 道下聡, 石束嘉和:不眠. 鳥羽研二編集. 老年症候群の診かた. メジカルビュー 26-33, 2005
2. 石束嘉和:睡眠障害, 不眠症:水島裕他編, 今日の治療と看護第2版, 南江堂, 870-875, 2004
3. 石束嘉和, 山中克夫編:痴呆性高齢者の理解とケア. 学研. 2004

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む.)

厚生労働科学研究費補助金（こころの健康科学研究事業）
分担研究報告書

ストレス関連精神障害における脳由来神経栄養因子の役割に関する研究

分担研究者：橋本謙二（千葉大学大学院医学研究院）
研究協力者：小泉裕紀、伊藤加奈子、清水栄司、伊豫雅臣

研究要旨：脳由来神経栄養因子（BDNF）は、ストレス関連精神障害に関与していることは示唆されている。今回、ストレス関連精神障害の病因における BDNF の役割を調べるため、ヒト BDNF 遺伝子の解析を行なった。BDNF 遺伝子多型（val66met）は、日本人女性の性格傾向（報酬依存）と関連があること、またこの遺伝子多型には人種差が有ることがわかった。さらに、従来から報告されていた BDNF 遺伝子の(CA) n の繰り返し、単なる(CA) n の繰り返しでなく、[(GC) n 1-(AC) n 2-(AG) n 3]であることを見出した。

A. 研究目的

脳由来神経栄養因子（BDNF: brain-derived neurotrophic factor）は、脳内で発見された神経栄養因子の一つであり、脳内神経回路網の形成や発達、さらにはその生存維持に重要な役割を果たしている。さらに、BDNF はシナプスの可塑性にも関与し、記憶や学習にも重要な役割を果たしていることが知られており、また神経細胞死に対して神経保護作用も有することが知られている。

最近の研究により、BDNF がうつ病や統合失調症などの精神疾患の病態および抗うつ薬や抗精神病薬の作用メカニズムに重要な役割を果たしていることが報告されている。ストレスによって海馬における BDNF 量が減少すること、および BDNF がストレスによって誘発されるうつの動物モデルにおいて改善作用を有することなどが報告されている。このように、BDNF がストレス関連精神障害の病態において重要な役割を果たしていることが推測される。

一方、BDNF 遺伝子改変動物を用いた研究より、BDNF 遺伝子のヘテロ（+/-）マウス（約 50%の BDNF 量）が異常な摂食行動を示すことが報告された。これらの結果は、BDNF が摂食行動に関与しており、摂食障害の病態においても関与している可能性が指摘されている。

本研究では、ストレス関連精神障害における BDNF の役割を調べる目的で、ヒト BDNF 遺伝子の多型解析について検討した

B. 研究方法

本研究は、千葉大学大学院医学研究院での

倫理委員会で承認を得た後、すべての対象者に文書によるインフォームド・コンセントを得てから実施した。さらに健常者の性格傾向と BDNF 遺伝子多型の関連についても検討した。BDNF 遺伝子多型研究は、既報の方法によって行なった。

（倫理面への配慮）

ヒト遺伝子解析研究に関する倫理指針（平成 13 年文部科学省・厚生労働省・経済産業省告示第 1 号）に従った。研究対象者に対する人権擁護上の配慮、研究方法による研究対象者に対する不利益、危険性の排除や説明と理解（インフォームドコンセント）を得てから行なった。

C. 研究結果

以前より、性格傾向と精神疾患との関連は示唆されており、今回の BDNF 遺伝子の SNP（val66met）は日本人女性の報酬依存と関連があることを見出した。またこの SNP には、人種差が有ることを見出し、日本人の met アレルを有する割合は、欧米人に比べて有意に高いことが判った。

一方、従来から報告されていたヒト BDNF 遺伝子の(CA) n の繰り返し、単なる(CA) n の繰り返しでなく、[(GC) n 1-(AC) n 2-(AG) n 3]であることを見出した。

D. 考察

性格傾向と精神疾患との関連は、以前より示唆されており、今回の BDNF 遺伝子の SNP（val66met）は日本人女性の報酬依存と関連が

あることを見出した。また、この SNP には、人種差が有ることを見出し、日本人の met アレルを有する割合は、欧米人に比べて有意に高いことが判った。以前我々は BDNF 遺伝子の val66met の SNP が、健常者群と摂食障害者群の間で有意な差が見られ、BDNF 遺伝子が摂食障害の罹患感受性遺伝子の一つである可能性を報告している。一方、ストレス関連精神障害との関連も示唆されている薬物乱用との関連についても調べたが、この SNP (val66met) は覚せい剤乱用者と健常者との間に有意な差は認められなかった。

また従来から報告されていた BDNF 遺伝子の (CA)_n の繰り返し、単なる (CA)_n の繰り返しでなく、[(GC)_{n1}-(AC)_{n2}-(AG)_{n3}]であることを見出した。それ故、以前 (CA)_n で報告された数多くの研究結果については、今後、再解析が必要であると思われる。

E. 結論

ストレス関連精神障害には、BDNF が重要な役割を果たしていることが報告されており、今後、BDNF 遺伝子解析だけでなく、BDNF タンパク量の測定、さらには BDNF 遺伝子の受容体である TrkB を含めた細胞内のシグナル伝達系の詳細な解析を行なう必要がある。

F. 健康危険情報

本研究では、健康に関する危険は無かった。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Itoh, K., Hashimoto, K., Kumakiri, C., Shimizu, E., Iyo, M. (2004) Association between brain-derived neurotrophic factor 196 G/A polymorphism and personality traits in healthy subjects. *Am J Med Genet* 124B: 61-63.
2. Minabe, Y., Hashimoto, K., Shirayama, Y., Ashby, CR. (2004) The effect of the acute and chronic administration of the putative atypical antipsychotic drug Y-931 (8-fluoro-12-4-methylpiperazin-1-yl)-6H-[1]benzothieno[2,3b][1,5]benzodiazepine

maleate) on spontaneously active rat midbrain dopamine neurons: an in vivo electrophysiological study. *Synapse* 51, 19-26.

3. Minabe, Y., Shirayama, Y., Hashimoto, K., Routledge, C., Hagan, JJ., Ashby, CR. (2004) The effect of the acute and chronic administration of the selective 5-HT₆ receptor antagonist SB-271046 on the activity of midbrain dopamine neurons in rats: an in vivo electrophysiological study. *Synapse* 52, 20-28.
4. Hashimoto, K., Fukushima, T., Shimizu, E., Okada, S., Komatsu, N., Okamura, N., Koike K, Koizumi, H., Kumakiri, C., Imai, K., Iyo, M. (2004) Possible role of D-serine in the pathophysiology of Alzheimer's disease. *Prog Neuropharmacol Biol Psychiatry* 28, 385-388.
5. Fujisaki, M., Hashimoto, K., Iyo, M., Chiba, T. (2004) Role of amygdalo-hippocampal transition area in the fear expression: evaluation by behavior and immediate early gene expression. *Neuroscience* 124, 247-260.
6. Okamura, N., Hashimoto, K., Shimizu, E., Kumakiri, C., Komatsu, N., Iyo, M. (2004) Adenosine A₁ receptor agonists block the neuropathological changes in rat retrosplenial cortex after administration of the NMDA receptor antagonist dizocilpine. *Neuropsychopharmacol* 29, 544-550.
7. Koizumi, H., Hashimoto, K., Kumakiri, C., Shimizu, E., Sekine, Y., Ozaki, N., Inada, T.,

- Harano, M., Komiyama, T., Yamada, M., Sora, I., Ujike, H., Takei, N., Iyo, M. (2004) Association between the glutathione S-transferase M1 gene deletion and female methamphetamine abusers. **Am J Med Genet** 126B, 43-45.
8. Shimizu, E., Hashimoto, K., Iyo, M. (2004) Ethnic difference of the BDNF 196G/A (val66met) polymorphism frequencies: the possibility to explain ethnic mental traits. **Am J Med Genet** 126B, 122-123.
9. Koike, K., Hashimoto, K., Okamura, N., Ohgake, S., Shimizu, E., Koizumi, H., Komatsu, N., Iyo, M. (2004) Decrease of cell proliferation in the dentate gyrus of hippocampus of alpha-7 nicotinic receptor heterozygous mice. **Prog Neuropharmacol Biol Psychiatry** 28, 517-520.
10. Koizumi, H., Hashimoto, K., Itoh, K., Nakazato, M., Shimizu, E., Ohgake, S., Koike, K., Okamura, N., Matsushita, S., Suzuki, K., Murayama, M., Higuchi, S., Iyo, M. (2004) Association between the brain-derived neurotrophic factor 196G/A polymorphism and eating disorders. **Am J Med Genet** 127B, 125-127.
11. Yanahashi, S., Hashimoto, K., Hattori, K., Yuasa, S., Iyo, M. (2004) Role of NMDA receptor subtypes in the induction of catalepsy and increase in Fos protein expression after administration of haloperidol. **Brain Res** 1011, 84-93.
12. Hashimoto, K., Shimizu, E., Iyo, M. (2004) Critical role of brain-derived neurotrophic factor in mood disorders. **Brain Res Rev** 45, 104-114.
13. Hashimoto, K., Okamura, N., Shimizu, E., Iyo, M. (2004) Glutamate hypothesis of schizophrenia and approach for possible therapeutic drugs. **Curr Med Chem-CNS Agents** 4, 147-154.
14. Shimizu, E., Hashimoto, K., Kobayashi, K., Mitsumori, M., Ohgake, S., Koizumi, H., Okamura, N., Koike, K., Kumakiri, C., Nakazato, M., Komatsu, N., Iyo, M. (2004) Lack of association between angiotensin I-converting enzyme (ACE) insertion (I)/deletion (D) gene functional polymorphism and panic disorder. **Neurosci Lett** 363, 81-83.
15. Tatsumi, R., Seio, K., Fujio, M., Katayama, J., Horikawa, T., Hashimoto, K., Tanaka, H. (2004) (+)-3-[2-(Benzo[b]thiophen-2-yl)-2-oxoethyl]-1-azabicyclo[2.2.2]octane as potent agonists for the $\alpha 7$ nicotinic acetylcholine receptor. **Bioorg Med Chem Lett** 14, 3781-3784.
16. Fukami, G., Hashimoto, K., Koike, K., Okamura, N., Shimizu, E., Iyo, M. (2004) Effect of antioxidant N-acetyl-L-cysteine on behavioral changes and neurotoxicity in rats after administration of methamphetamine. **Brain Res** 1016, 90-95.
17. Hashimoto, K., Tsukada, H., Nishiyama, S., Fukumoto, D., Kakiuchi, T., Shimizu, E., Iyo, M. (2004) Protective effects of

- N-acetyl-L-cysteine on the reduction of dopamine transporters in striatum of monkeys treated with methamphetamine. *Neuropsychopharmacology* 29, 2018-2023.
18. Shimizu, E., Otsuka, A., Hashimoto, K., Iyo, M. (2004) Blepharospasm associated with olanzapine: a case report. *Eur Psychiatry* 19, 389.
 19. Kubota, O., Hattori, K., Hashimoto, K., Yagi, T., Sato, T., Iyo, M., Yuasa, S. (2004) Auditory-conditioned-fear-dependent c-Fos expression is altered in the emotion-related brain structures of Fyn-deficient mice. *Mol Brain Res* 130, 149-160.
 20. Nakazato, M., Hashimoto, K., Shiina, A., Koizumi, H., Mitsumori, M., Imai, M., Shimizu, E., Iyo, M. (2004) No changes in serum ghrelin levels in female patients with bulimia nervosa. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 28, 1181-1184.
 21. Hashimoto, K., Tsukada, H., Nishiyama, S., Fukumoto, D., Kakiuchi, T., Shimizu, E., Iyo, M. (2004) Protective effects of N-acetyl-L-cysteine on the reduction of dopamine transporters in striatum of monkeys treated with methamphetamine. *New York Acad Sci*, 1025, 231-235.
 22. Itoh, K., Hashimoto, K., Shimizu, E., Sekine, Y., Ozaki, N., Inada, T., Harano, M., Iwata, N., Komiyama, T., Yamada, M., Sora, I., Nakata, K., Ujike, H., Iyo, M. (2005) Association study of the brain-derived neurotrophic factor gene polymorphisms and methamphetamine abusers in Japan. *Am J Med Genet* 132B, 70-73.
 23. Okamoto, H., Shimizu, E., Ozawa, K., Hashimoto, K., Iyo, M. (2005) Lithium augmentation in milnacipran-refractory depression for the prevention of relapse following electroconvulsive therapy. *Aust N Z J Psychiatry* 39, 108.
 24. Hashimoto, K., Engberg, G., Shimizu, E., Nordin, C., Lindstrom, L.H., Iyo, M. (2005) Elevated glutamine/glutamate ratio in cerebrospinal fluid of first episode and drug naive schizophrenic patients. *BMC Psychiatry* 5, 6.
 25. Koike, K., Hashimoto, K., Fukami, G., Okamura, N., Zhang, L., Ohgake, S., Koizumi, H., Matsuzawa, D., Kawamura, N., Shimizu, E., Iyo, M. (2005) The immunophilin ligand FK506 protects against methamphetamine-induced dopaminergic neurotoxicity in mouse striatum. *Neuropharmacology* 48, 391-397.
 26. Hashimoto, K., Shimizu, E., Komatsu, N., Watanabe, H., Shinoda, N., Nakazato, M., Kumakiri, C., Okada, S., Takei, N., Iyo, M. (2005) No changes in serum epidermal growth factor levels in patients with schizophrenia. *Psychiatry Res* in press
 27. Koizumi, H., Hashimoto, K., Shimizu, E., Mashimo, Y., Hata, A., Iyo, M. (2005) Further analysis of microsatellite in the BDNF gene. *Am J Med Genet* in press
 28. Hashimoto, T., Hashimoto, K., Matsuzawa,

- D., Shimizu, E., Sekine, Y., Inada, T., Ozaki, N., Iwata, N., Harano, M., Komiyama, T., Yamada, M., Sora, I., Ujike, H., Iyo, M. (2005) A functional glutathione-S-transferase P1 polymorphism is associated with methamphetamine-induced psychosis in Japanese population. **Am J Med Genet** in press.
29. Hashimoto, K., Shimizu, E., Iyo, M. (2005) Dysfunction of glia-neuron communication in pathophysiology of schizophrenia. **Curr Psychiatry Rev** in press.
30. Hashimoto, K., Koizumi, H., Nakazato, M., Shimizu, E., Iyo, M. (2005) Role of brain-derived neurotrophic factor in eating disorders: Recent findings and its pathophysiological implications. **Prog Neuropharmacol Biol Psychiatry** in press.
31. Ohgake, S., Hashimoto, K., Shimizu, E., Koizumi, H., Okamura, N., Koike, K., Matsuzawa, D., Sekine, Y., Inada, T., Ozaki, N., Iwata, N., Harano, M., Komiyama, T., Yamada, M., Sora, I., Ujike, H., Shirayama, Y., Iyo, M. (2005) Functional polymorphism of the NQO2 gene is associated with methamphetamine psychosis in Japanese. **Addiction Biol** in press.
32. Koike, K., Hashimoto, K., Takai, N., Shimizu, E., Komatsu, N., Watanabe, H., Nakazato, M., Okamura, N., Stevens, KE, Freedman, R., Iyo, M. (2005) Tropicisetron improves deficits in auditory P50 suppression in schizophrenia. **Schizophrenia Res** in press.
33. Salama, R., Muramatsu, H., Shimizu, E., Hashimoto, K., Watanabe, H., Komatsu, N., Okamura, N., Koike, K., Shinoda, N., Okada, S., Iyo, M., Muramatsu, T. (2005) Midkine, a novel serum marker for Alzheimer's disease. **Prog Neuropharmacol Biol Psychiatry** in press.
2. 学会発表
1. 藤崎美久、橋本謙二、伊豫雅臣 (2004) ラットの心理的ストレスに対する扁桃体海馬以降領域の役割：行動と最初期発現遺伝子による評価。第31回日本脳科学会
2. 清水栄司、橋本謙二、小林圭介、三森真実、大掛真太郎、小泉裕紀、岡村斉恵、小池香、熊切力、中里道子、小松尚也、伊豫雅臣 (2004) アンギオテンシン変換酵素 (ACE) 遺伝子多型とパニック障害の関連。第34回日本神経精神薬理学会・第26回日本生物学的精神医学会合同年会
3. 小池香、橋本謙二、岡村斉恵、大掛真太郎、小泉裕紀、清水栄司、小松尚也、伊豫雅臣 (2004) $\alpha 7$ ニコチン性アセチルコリン受容体遺伝子改変マウスの海馬における細胞増殖。第34回日本神経精神薬理学会・第26回日本生物学的精神医学会合同年会
4. 岡村斉恵、橋本謙二、清水栄司、小池香、大掛真太郎、小泉裕紀、熊切力、小松尚也、伊豫雅臣 (2004) Dizocilpineによるラット後部帯状回の病理学的変化に対す

- る代謝型グルタミン酸受容体作動薬の保護的効果. 第34回日本神経精神薬理学会・第26回日本生物学的精神医学会合同年会
5. 橋本謙二、伊藤加奈子、清水栄司、関根吉統、稲田俊也、尾崎紀夫、岩田仲生、原野睦生、小宮山徳太郎、山田光彦、曾良一郎、中田謙二、氏家寛、伊豫雅臣 (2004) BDNF遺伝子と覚醒剤乱用者の関連研究. 第34回日本神経精神薬理学会・第26回日本生物学的精神医学会合同年会
 6. 大掛真太郎、橋本謙二、清水栄司、関根吉統、稲田俊也、尾崎紀夫、岩田仲生、原野睦生、小宮山徳太郎、山田光彦、曾良一郎、中田謙二、氏家寛、伊豫雅臣 (2004) NQO遺伝子多型と覚醒剤乱用との関連研究. 第34回日本神経精神薬理学会・第26回日本生物学的精神医学会合同年会
 7. 小泉裕紀、橋本謙二、熊切力、清水栄司、関根吉統、尾崎紀夫、稲田俊也、原野睦生、小宮山徳太郎、山田光彦、曾良一郎、氏家寛、武井教使、伊豫雅臣 (2004) グルタチオンSトランスフェラーゼM1 (GST M1) 遺伝子欠損と覚醒剤乱用者の関連研究. 第34回日本神経精神薬理学会・第26回日本生物学的精神医学会合同年会
 8. 橋本謙二、伊藤加奈子、熊切力、清水栄司、伊豫雅臣 (2004) 性格とBDNF遺伝子との関連. 第34回日本神経精神薬理学会・第26回日本生物学的精神医学会合同年会
 9. 大掛真太郎、清水栄司、橋本謙二、岡村斉恵、小池香、小泉裕紀、村松喬、村松寿子、伊豫雅臣 (2004) ミッドカインノックアウトマウスにおけるメタンフェタミン投与後移所運動活性促進の減少とドーパミンの低下. 第34回日本神経精神薬理学会・第26回日本生物学的精神医学会合同年会
 10. 橋本謙二、塚田秀夫、西山新吾、福元大、垣内岳春、清水栄司、伊豫雅臣 (2004) 覚せい剤投与によるドーパミン神経障害における抗酸化物質NアセチルL-システインの効果. 第34回日本神経精神薬理学会・第26回日本生物学的精神医学会合同年会
 11. 小池香、橋本謙二、深見悟郎、岡村斉恵、張淋、大掛真太郎、小泉裕紀、松澤大輔、川村則行、清水栄司、伊豫雅臣 (2004) マウス線条体におけるMethamphetamineによるドーパミン神経毒性に対するFK506の保護. 第34回日本神経精神薬理学会・第26回日本生物学的精神医学会合同年会
 12. 小泉裕紀、橋本謙二、伊藤加奈子、中里道子、清水栄司、岡村斉恵、小池香、大掛真太郎、松下幸生、鈴木健二、村山昌暢、樋口進、伊豫雅臣 (2004) 脳由来神経栄養因子(BDNF)遺伝子多型と摂食障害の関連研究. 第34回日本神経精神薬理学会・第26回日本生物学的精神医学会合同年会
 13. Matsuzawa, D., Hashimoto, K., Shimizu, E.,

- Maeda, K., Mashimo, Y., Hashimoto, T., Sekine, Y., Inada, T., Ozaki, N., Iwata, N., Harano, M., Komiyama, T., Yamada, M., Sora, I., Ujike, H., Hata, A., Sawa, A., Iyo, M. (2004) Association between PICK1 gene polymorphisms and methamphetamine-induced psychosis in Japanese population. The 34th Annual Meeting of Society for Neuroscience, San Diego, USA. October 23-27, 2004.
14. Ohgake, S., Hashimoto, K., Shimizu, E., Sekine, Y., Inada, T., Ozaki, N., Iwata, N., Harano, M., Komiyama, T., Yamada, M., Sora, I., Ujike, H., Iyo, M. (2004) Association study between polymorphisms of NQO genes and methamphetamine abuse. The 34th Annual Meeting of Society for Neuroscience, San Diego, USA. October 23-27, 2004.
15. Shimizu, E., Hashimoto, K., Fukami, G., Fujisaki, Y., Koike, K., Okamura, N., Ohgake, S., Koizumi, H., Matsuzawa, D., Watanabe, H., Nakazato, M., Shinoda, N., Komatsu, N., Iyo, M. (2004) Posterior cingulate cortex metabolite changes may reflect episodic memory dysfunction in schizophrenia, more than the medial temporal lobes. The 34th Annual Meeting of Society for Neuroscience, San Diego, USA. October 23-27, 2004.
16. Hashimoto, K., Engberg, G., Shimizu, E., Nordin, C., Lindstrom, L.H., Iyo, M. (2004) Abnormality of glutamate-glutamine cycle in the drug naive schizophrenic patients. The 34th Annual Meeting of Society for Neuroscience, San Diego, USA. October 23-27, 2004.
17. Koizumi, H., Hashimoto, K., Nakazato, M., Shimizu, E., Mashimo, Y., Matsushita, S., Suzuki, K., Murayama, M., Hata, A., Higuchi, S., Iyo, M. (2004) Association study between polymorphisms for BDNF, TrkB, p75NTR, MMP-7 genes and eating disorders. The 34th Annual Meeting of Society for Neuroscience, San Diego, USA. October 23-27, 2004.
18. Hashimoto, T., Hashimoto, K., Matsuzawa, D., Shimizu, E., Sekine, Y., Inada, T., Ozaki, N., Iwata, N., Harano, M., Komiyama, T., Yamada, M., Sora, I., Ujike, H., Iyo, M. (2004) A functional glutathione-S-transferase P1 polymorphism is associated with methamphetamine-induced psychosis in Japanese population. The 34th Annual Meeting of Society for Neuroscience, San Diego, USA. October 23-27, 2004.
- H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む。)
1. 特許出願
橋本謙二、伊豫雅臣、小池 香 (2004) 「精神神経疾患の治療薬」(平成16年4月30日出願)
特願2004-163826号
2. 実用新案登録

厚生労働科学研究費補助金（こころの健康科学研究事業）
分担研究報告書

子どものトラウマ研究
虐待による長期トラウマの影響に関する評価と介入・治療

分担研究者	森田 展彰	筑波大学大学院人間総合科学研究科講師
研究協力者	肥田 明日香	筑波大学大学院人間総合科学研究科
	鈴木 志帆	筑波大学大学院人間総合科学研究科
	有園 博子	兵庫こころのケアセンター研究部

研究要旨 本研究の目的は、児童に虐待によるトラウマの影響を評価法を確立することおよび、これを用いて被虐待児童に対するケアの効果を調べることの2つである。虐待によるトラウマの影響の評価については、長期反復的なトラウマ体験による症状を評価する DESNOS (Disorders of Extreme Stress, Not Otherwise Specified) の概念およびその診断基準を取り上げ、これを日本の被虐待児童の評価に用いることを試みた。DESNOS に関する半構造化面接を自作し、これを児童福祉施設児童に用いたところ、DESNOS 症状の7カテゴリの中6カテゴリでは十分な内的一貫性を持ち、虐待体験の有無により症状の得点に有意差を認め、本邦の被虐待児童においてもその影響性の評価に DESNOS 概念が有用であることが確認された。さらに、van der Kolk の作成した DESNOS の半構造化面接 (Structured Interview for DESNOS, SIDES) の翻訳の許可を得たので、自作の面接法とは別に、あらためて SIDES 日本版の翻訳を行った。被虐待児童に対するケアの効果の研究については、従来研究のレビューを行い、DESNOS をターゲットにしたケア方法の整理および有効性研究の検討を行った。これにより、この分野でも無作為対照試験を中心とした厳しい基準でのエビデンスを求められるようになってきているが、まだそうした研究が少ないこと、エビデンスが得られているケア方法としては、構造化した枠組みにおいて、トラウマや養育者－児童間の関係を扱うプログラムが注目されていることがわかった。以上の検討をもとに、トラウマや施設職員－児童関係に焦点をあてたプログラム開発を行い、クロスオーバーデザインで SIDES を指標にした有効性検証を行う次年度以降の計画を策定した。

A. 研究目的

児童相談所における虐待相談件数は全国で1990年の1101件から2002年の23,738件と約20倍以上となり、虐待通報例数の急増しており、我が国における厚生労働行政において、その対策は急務となっている。そういう意味で、重症ストレス障害の精神的影響に関する本研究事業においても、虐待によるトラウマは重要なテーマの一つであると考えられる。そこで、本研究では、児童に虐待によるトラウマの影響を評価法を確立することおよび、これを用いて被虐待児童に対するケアの効果を調べることの2つを目的として取り上げることにした。

以下にこれら2つの目的をさらに詳しく述べる。

まず、児童虐待によるトラウマの評価であるが、様々なトラウマ体験の中でも、虐待によるトラウマ体験の特徴は、反復・長期的に暴露されることに特徴がある。また、児童の場合はそうしたトラウマ体験が、発達に対する大きく影響することも特徴であり、結果として虐待体験によるトラウマ反応は PTSD の概念では捉えきれない広い範囲の症状を呈することが指摘されている。海外では、こうした症状群をタイプ2トラウマ1)や複雑性 PTSD 2)や DESNOS (Disorders of Extreme Stress, Not

Otherwise Specified) 3) という概念で捉え直すことが提案されている。特に van der Kolk らにより提唱された DESNOS は、概念のみでなく、実証的なデータをもとにした評価基準および半構造化面接が作成され、研究や臨床に用いられている。本邦では、DESNOS 概念は紹介されているものの、この評価法について導入されていない。そこで、今回の研究では、本邦における DESNOS の評価法の確立を行い、またこれを被虐待児童における有効性を確認することを目指すことにした。

さらに本研究では被虐待児童に対するケアの効果を調べることが第2の目的である。本邦では事例研究は重ねられているが、集団における定量的な評価特に縦断的な評価はほとんど報告されていない。本研究では、被虐待児童が施設に入所する環境的なケアや心理療法を受けることにより、トラウマ反応特に DESNOS 症状がどのように変化するかを評価することを目標とする。

本年度において上記の目標をもとに、以下の課題を行った。

(1) 日本版 DESNOS 評価法の確立

(2) 被虐待児童に対するケアの効果に関する従来研究のレビューと、本邦の児童福祉施設におけるケアの効果に関する研究の計画の検討

これらの本年度の課題に関して以下に報告する。

B. 研究方法

以下の2つの研究を行った。

研究1：児童や青年に対する DESNOS 評価法の確立

研究2：この評価法を用い、児童福祉施設の被虐待児のトラウマによる影響やこれに対する介入・治療効果を調べる。

以下に、各々の方法について説明する。

研究1. 児童や青年に対する DESNOS 評価法の確立

研究1について、本年度は、まず自作の DESNOS 半構造化面接を作成し、これを日本の児童福祉施設で試行し、その有効性を確かめた(研究1-1)。さらに、予備研究1の後で、van der Kolk らが作成した DESNOS の半構造化面接 (Strutred Intreview for

DESNOS, SIDES) 3) の翻訳の許可を得たので、上記の自作の面接法とは別に、あらためて SIDES 日本版の作成を行った。(研究1-2)。以上の2つの研究の方法について、以下に記す。

研究1-1

DESNOS 症状に関する半構造化式面接の自作の試みと児童福祉施設における試行

DESNOS 症状を評価する半構造化面接を自作し、DESNOS 評価法の日本における有効性について調べた。

調査対象

児童自立支援施設の23名、児童養護施設の33名(9歳以上)である。

手続きと尺度

① DESNOS の半構造化面接の作成 (参考資料1参照)

van der Kolk や Herman による DESNOS や複雑性 PTSD の記述に基づき 4, 5)、そこで挙げられている症状の項目について、それを評価するに適した質問文を作成した。前述した DESNOS の疾患概念は 1993 年に試作案として提示されて以来、その後何回か症状尺度に若干の変化がある。今回は広く長期的トラウマの影響を調べることを目標としているため、症状尺度項目の多い7カテゴリのヴァージョン 3) を参考とした。7つのカテゴリは「感情と衝動の調節の変化」「注意や意識における変化」「自己認識の変化」「加害者への認識の変化」「他者との関係の変化」「身体化」「意味体系の変化」からなり、それぞれのカテゴリは数個の下位項目からなり、全27項目である。本研究では DESNOS の概念に基づいて試験的に日本語での半構造化面接を作成した。これを van der Kolk らの構造化面接と区別するために筑波大式 DESNOS 半構造化面接法とした。

それぞれの下位項目について臨床心理士あるいは精神科医の面接によりその症状が「あり」と判断された場合、1点、「なし」と判断された場合0点とした。筑波大式 DESNOS 半構造化面接の下位項目のうち、「ある」と判定された項目の数を7つの各カテゴリごとに合計し、「カテゴリ得点」とし、それぞれのカテゴリの信頼性の検討と

して Cronbach の α 係数、項目-全体相関分析を行った。

②児童への面接・質問紙調査の施行

対象とする児童へ、DESNOS 半構造化面接を含む面接と質問紙を施行した。用いた測定項目は以下の通り。

測定項目：

(i) 虐待体験の調査：自作した「子どものストレスチェックリスト」と児童福祉施設の施設職員の記入したフェイスシートにより各児童における被虐待対の有無を調べた。「子どものストレスチェックリストは、亀田ら 6) によるいじめに関する調査に用いられた「悩み事を聞く項目」を参考とし、いじめや学校生活、成長の悩み、性に関する悩みなどのストレスに、家庭でのストレスとして身体的虐待、ネグレクト、心理的虐待を聞く項目を加え、ストレス尺度とした。「お父さん、お母さんがけったり、なぐったりする」を身体的虐待項目、「お父さん、お母さんがじぶんの世話をしてくれない」をネグレクト項目、「お父さん、お母さんのことばで傷つけられること」を心理的虐待項目とした。性的虐待に関しては集団での調査であり、児童に対する負担を考慮し今回の調査では取り上げないこととした。「まったく困っていない」を 0 点、「すこし困っている」を 1 点、「困っている」を 2 点として 3 段階で回答を得た。総得点をストレス尺度総点（範囲 0～42 点）とした。また身体的虐待項目、ネグレクト項目、心理的虐待項目の得点を加算しストレス尺度/虐待得点（範囲 0～6 点）とした。

(ii) DESNOS (Disorder of Extreme Stress not Otherwise Specified) のための半構造化面接：これは上述の通りである。

分析

DESNOS チェックリストの信頼性を調べるために、サブカテゴリーの症状の有無（ある場合に 1 点、ない場合は 0）がこれが属するカテゴリーにおいて内的な一貫性を有しているかを、クロンバッハのアルファを算出した。これにより、内的な一貫性が確認されたカテゴリーでは、サブカテゴリーの得

点の単純加算点をカテゴリー得点として算出した。

被虐待体験の抽出は著者らが作成したストレスチェックリストを用いて行った。児童福祉施設児童については施設職員の記入したフェイスシートも用いて確認した。これにより調べた身体的虐待、心理的虐待、ネグレクトの有無、およびいずれかのタイプの虐待を 1 つ以上持つか否かで、群分けをして、DESNOS 症状の比較を行った。比較は、一般学校と児童福祉施設の各々において行い、各カテゴリーの得点について Mann-Whitney の U 検定を施行した。

研究 1-2

SIDES (Structured Interview for Disorders of Extreme Stress) の日本語版の作成

DESNOS 面接の自作版について、本邦の被虐待児童の症状評価における有効性ある程度確認された後に、DESNOS 研究に欧米で用いられている SIDES (Structured Interview for Disorders of Extreme Stress) について作成者の 1 人 van der Kolk 氏より翻訳の許可をいただいた。そのため、あらためて SIDES の日本語版を作成することになった。このことについて以下のような作業を行った。

① 自記式の質問紙 (SIDES-SR) と構造化面接 (SIDES-NOS) の和訳。

② バックトランスレーションを行ない、SIDES 日本語版 version1 を作成。バックトランスレーションは、心理学専門の翻訳業者に

③ SIDES 日本語版 version1 についての予備的試行。対象は、一般高校生 36 名とした。これにより、言語表現上のわかりにくい点などの確認を行った。

④ 試行結果とトラウマや翻訳に関する専門家からのアドバイスを踏まえて、再度翻訳を改定（現在の改定版）。

⑤ 2 回目のバックトランスレーションを試行し、SIDES 日本語版 version2 を作成。以上までが、本年度の作業であり、さらに今後は、実際の臨床群における標準化の作業を残している。

なお、SIDES がどのようなものかについて説明を以下に記す。

SIDES は、1997 年に David Pelcovitz、van der Kolk らによって開発された尺度である。自記式の質問紙 (SIDES-SR) と、構造化面接 (SIDES-NOS) がある。それぞれ 45 項目の質問項目、6 領域尺度とその下位尺度 (各領域に 2-5 の尺度で総計 24 個) から構成されている。記入者は、各項目についてこれまでの人生でその症状があったかどうか、あった場合には、最近 1 ヶ月間にどの程度あったかということをも 0 から 3 の 4 段階で評価する。これにより、「ライフタイムの 6 領域と 24 下位尺度の症状の有無」、「現在の 6 領域と 24 下位尺度の症状の有無と重症度」を得る。SIDES の開発にあたっては、①災害や事故の被害者、②13 歳未満での対人間のトラウマの被害者、③13 歳以上での対人間のトラウマの被害者、の 3 群を調査し、①よりも②および③の被害者に多くみられる精神症状を抽出している。

研究 2

被虐待児童に対するケアの効果に関する従来研究のレビューと、本邦の児童福祉施設におけるケアの効果に関する研究の計画の検討

被虐待児童に対するケアの効果に関する従来の内外の研究について、レビューを施行した。さらにこれに基づき、本邦における被虐待児童のトラウマ反応に関するケアの効果に関する研究について満たすべき条件を抽出し、今後の研究計画について考察を行った。

(倫理面への配慮)

研究 1 と 2 について、以下のような倫理面への配慮を行った。なお、研究開始前に研究計画に関して、筑波大学内の倫理審査委員会にかけ、認可を得ている。

①研究等の対象となる個人の権利擁護

対象者の児童に対しては、参加は自由であること、参加を拒否しても不利益の生じることはないことを各対象者の理解力にあわせて用意した様式で口頭で説明し、保証する。児童および生徒の保護者には文書、口頭での説明を行う。児童福祉施設に関しては実質上親への説明が極めて困難であるため、現在の養育担当者

である施設担当職員、施設管理者に文書、口頭で説明する。個人のプライバシーを保護するため、データの解析に際しては匿名化を行う。

②研究等の対象となる個人に理解を求め同意を得る方法

本研究は人体から採取された資料を用いない場合の観察研究に該当し、研究対象者からのインフォームドコンセントを受けることを必ずしも必要としないものである。しかし、各調査施設において、本研究の目的、調査結果の使われ方、参加の自由、精神面への対応方法等について対象者の年齢、理解力に応じて理解しやすい言葉ももちいて口頭にて説明する。児童養護施設および児童自立支援施設の担当職員に対しては児童への説明を行う前に説明会を開き、文書および口頭にて子供および親 (または施設職員) のアンケートへの理解を求める (別記添付)。

③研究等によって生ずる個人への不利益および危険性に対する配慮

本調査により受ける不利益は特になくと思われる。心理的負担は事前に質問の回答を拒否できることを伝えることで回避できると思われる。万一心理的動揺が生じた場合には実施責任者の統括のもと、各施設の臨床心理士、精神科医が対応、治療的介入を行うこととした。

C. 研究結果

研究 1-1

自作の DESNOS 半構造化面接の結果

①各カテゴリーの信頼性係数および項目全体相関

「感情覚醒の調節の変化」カテゴリーでは 6 つの下位項目の項目-全体相関分析は「慢性的な感情の制御障害」が 0.645、「怒りの調節困難」が 0.486、「自己破壊行動と自殺行為」が 0.694、「希死念慮」が 0.367、「性的な関係の制御困難」が 0.608、「衝動的で危険を求める行動」が 0.509 であった。6 項目間の α 係数は 0.798 であった。

「注意や意識の変化」カテゴリーは「健忘」「解離」の 2 項目からなるが、この 2 項目の項目-全体相関係数は「健忘」「解離」い

表1. DESNOS半構造半構造化面接のカテゴリ得点間のSpearmanの相関分析(N=54)

	身体化	感情制御	注意意識	自己認識	他者との関係	意味体系点
身体化	1.000	0.374 **	0.149	0.331 *	0.173	0.255
感情制御	0.374 **	1.000	0.524 **	0.666 **	0.673 **	0.525 **
注意意識	0.149	0.524 **	1.000	0.484 **	0.488 **	0.280 *
自己認識	0.331 *	0.666 **	0.484 **	1.000	0.535 **	0.583 **
他者との関係	0.173	0.673 **	0.488 **	0.535 **	1.000	0.393 **
意味体系	0.255	0.525 **	0.280 *	0.583 **	0.393 **	1.000

** 相関は、1%水準で有意となります(両側)。

* 相関は、5%水準で有意となります(両側)。

ずれも0.754であり、 α 係数は0.858と高い内的一貫性が認められた。

「自己認識の変化」カテゴリは6つの下位項目からなるが、各下位項目の項目-全体相関係数は「自分が役に立たないという感覚」で0.684、「取り返しのつかないダメージを受けた感覚」で0.821、「罪悪感、自責感」で0.768、「恥辱感」で0.716、「自分を理解する人が誰もいないという感覚」で0.758、「自分に起こることを過小評価する傾向」で0.720であった。 α 係数は0.907であった。

「加害者への認識の変化」カテゴリは3つの下位項目からなる。各項目の項目-全体相関係数は、「加害者から取り込んだ歪んだ信念」は0.420、「加害者の理想化」は0.432、「加害者を傷つけることばかり考える」は0.213であった。 α 係数は0.530とやや低い値となった。

「他者との関係の変化カテゴリ」は3つの下位項目からなるが、各項目の項目-全体相関係数は、「他者を信頼できない」は0.530、「再び被害を受ける傾向」は0.435、「他者を傷つける傾向」は0.607であった。 α 係数は0.705であった。各項目をひとつずつ除いた残りの項目での α 係数は0.502~0.716であった。

「身体化」カテゴリは5つの下位項目からなるが、これら5つの下位項目の項目-全体相関係数において「性的症候」は0となり、他の下位項目の下位項目の項目-全体相関係数が0.231~0.420となった。このため「性的症候」の項目を除外し、4項目の

合計点を「身体化」カテゴリ得点として分析を進めた。この4項目の項目-全体相関係数は「胃腸障害」が0.736、「慢性的な痛み」が0.675、「心肺系の症状」が0.321、「転換症状」が0.567であった。 α 係数は0.762であった。

「意味体系の変化」カテゴリは2つの下位項目からなるが、これらの項目-全体相関係数は0.447であり、 α 係数は0.613であった。

上記の結果から、 α 係数が低い「加害者への認識の変化」以外については、各項目の単純加算点をカテゴリ得点としてよいと判断された。その結果、各カテゴリ得点の得点範囲は「感情覚醒の調節の変化」カテゴリ得点が、0~6点、「注意や意識の変化」カテゴリ得点が0~2点、「自己認識の変化」カテゴリ得点が0~6点、「他者との関係の変化」カテゴリ得点が0~3点、「意味体験の変化」カテゴリ得点が0~2点となった。

②カテゴリ間の相関分析

DESNOSの半構造化面接の各カテゴリ得点に関して、内部相関を行った。結果を表1に示した。「身体化」以外のカテゴリにおいては、カテゴリ間の相関係数は、0.5前後から、それ以上の値で、統計学的に有意であった。「身体化」は、「感情覚醒の調節の変化」と「自己認識の変化」との間で、0.3ほどの相関を認めたのみであった。

④児童福祉施設の児童におけるDESNOS症状と被虐待体験の関係