

200500475A

厚生労働科学研究費補助金

第3次対がん総合戦略研究事業

第6分野 がん患者のQOLに関する研究

QOL向上のための各種患者支援プログラムの開発研究

平成17年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 内富 庸介

平成18（2006）年3月

目 次

I. 総括研究報告書	
QOL向上のための各種患者支援プログラムの開発研究	3
内富庸介	
II. 分担研究報告書	
1. がん患者に対する包括的支援システムの開発	15
内富庸介	
2. がん患者の疼痛とその他の身体症状に対する支持療法の開発	20
下山直人	
3. がん患者のQOLを向上させるための身体症状緩和プログラムの開発	23
森田達也	
4. がん患者の精神症状に対する心理社会的介入法の開発	27
明智龍男	
5. がんリハビリテーションプログラムの開発	31
岡村 仁	
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	37

I. 総括研究報告書

厚生労働科学研究費補助金（第3次対がん総合戦略研究事業）
総括研究報告書

QOL向上のための各種患者支援プログラムの開発研究

主任研究者 内富庸介 国立がんセンター東病院臨床開発センター
精神腫瘍学開発部 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) 前年度の質的研究から得られた Bad News を伝えられる際の患者-医師間のコミュニケーションに関する意向の概念を量的研究で確認した。2) 乳がん患者におけるうつ病の有る群は無い群と比較して、ストレス中枢である扁桃体体積が有意に小さかったが、内側前頭前野の形態に差を認めなかった。3) がん生存と性格、ストレスの指標であるコルチゾール値、うつ病の有無との間に関連は無かった。4) ラットを用いた研究から脊髄レベルでのオピオイドの鎮痛作用は μ 受容体だけでなく κ 受容体も介して作用することが示された。5) 前年度の質的研究から抽出された要素について量的研究を行ない、「望ましい生・死の過程・死」の概念を確認した。6) 「看護師のためのせん妄トレーニングプログラム」開発研究に着手し、その中の看護師を対象とした調査から、せん妄に関する知識が限られており、ケアに関する自信が低いことが示された。7) ホスピス・緩和ケア病棟を対象とした調査から、入院しているがん患者に対して、主に PS が 2-3 の患者に対する起立・歩行・移動・トイレ問題を発端とした QOL 向上が、リハビリテーションとして期待されていることが示された。

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 国立がんセンター東病院臨床開発センター
部長

下山直人 国立がんセンター中央病院
医長

森田達也 聖隷三方原病院
部長

明智龍男 名古屋市立大学大学院医学研究科
助教授

岡村 仁 広島大学医学部保健学研究科
教授

担、人生の意味の喪失、他者への依存など実存的な負担、がん患者を抱える家族の身体的・精神的負担など、欧米と文化的な差があると想定される分野に関して、わが国独自の研究分野として全く手がつけられていないのが現状である。

そこで本研究班では、がん患者の QOL 向上のために、わが国のがん患者の QOL を概念化し、QOL の身体、心理、社会、スピリチュアルの各側面に対する各種患者支援プログラムを開発し、包括的がん患者支援システムを構築することを目標としている。以下に分担研究項目ごとに本年度の成果を報告する。

A. 研究目的

終末期がん患者の疼痛対策は一定の成果を見た。しかしながら近年、難治性疼痛や、呼吸困難、倦怠感、身体活動度の低下などが、患者の QOL に関連することが明らかになってきた。これら不快な症状については、実態も把握されておらず対応策が立てられていない。更に、抑うつ、無力感、絶望感の精神的な負

B. 研究方法

1) がん医療における患者-医師間のコミュニケーション

国立がんセンター東病院各診療グループ外来通院のがん患者 529 名を対象とした質問紙調査を行なった。質問紙は、前年度に行なった質的研究による内容分析の結果から得られた 70 項目について、悪い知らせを伝えられる

際のコミュニケーションに対する患者の意向を調査した。得られた結果の統計値の記述を行なうと共に、患者によって意向が異なるコミュニケーションについて多変量解析により関連要因を検討した。さらに因子分析を行い、質的研究で得られた概念的枠組みの確認を行なった。

(倫理面への配慮)

本研究は、国立がんセンター倫理審査委員会の承認を得て行われた。調査対象者は書面を用いた調査の説明を受け、書面にて同意を行った。

2) 脳画像の手法を用いたがん患者の精神症状の病態解明

国立がんセンター東病院にて初発乳がんの手術を受け、術後3年以上経過した女性患者のうち、55歳以下で文書による同意が得られたものを対象に連続サンプリングによる面接調査を行った。がん診断後の初発うつ病はDSM-IVに基づく半構造化診断面接により評価した。GE Signa scanner (1.5 テスラ) による頭部 3D-MRI 検査施行した。記憶機能は Wechsler Memory Scale 改訂版 (WMS-R) で評価した。がん診断後の初発うつ病を有り群と無し群において、マニュアルトレースによる扁桃体体積、Statistical Parametric Mapping Software を使用した optimized voxel-based morphometry 法による内側前頭前野の形態についての比較を行った。

(倫理面への配慮)

本研究は、国立がんセンター倫理審査委員会の承認を得て行われた。調査対象者は書面を用いた調査の説明を受け、書面にて同意を行った。

3) がん生存とパーソナリティ・抑うつの関連についての検討

1990年6月に宮城県内14町村に居住する40歳から64歳の男女51,921名を対象に、生活習慣およびパーソナリティに関する Eysenck Personality Questionnaire - Revised (EPQ-R) 質問票を配布し、Neuroticism 尺度 (神経症傾向) について調査した。本研究では、1990年から1997年末までに確認された新規がん罹患例について、がん罹患日を追跡開始日とし、2001年末を調査終了日とした前向きコホートデータベースを作成した。

また、国立がんセンター東病院を受診した手術適応のある術前非小細胞性肺がん患者を対象としたコホートを用いて、24時間尿中コ

ルチゾール量と予後との関連を検討するため、226例の対象者のコルチゾール値を測定した。得られたコルチゾール値を基準に対象症例数が均等になるように症例をコルチゾール値低値群、中等値群、高値群の3群に分けた。最大5年間の追跡調査中に死亡した症例を確認し、Cox 比例ハザードモデルを用いて関連の検討を行なった

また、同様の対象症例229例を対象とし、面接によるうつ病および自記アンケート POMS による抑うつ得点を測定し、最大5年間追跡による死亡との関連を検討した。同様に Cox 比例ハザードモデルを用いて関連の検討を行なった。

4) がん患者の疼痛とその他の身体症状に対する支持療法の開発

C57BL/6 マウスで μ 受容体欠損マウスと野生種をコントロールとして比較した。 μ オピオイド受容体欠損マウス (C57BL/6) 70 匹を用いた。コントロールとして wild type C57BL/6J マウス 58 匹を用いた。脊髄への薬剤の投与は 3-5 μ l の量で 30G 針で投与した。痛みの評価は tail-flick test (熱刺激) で行った。選択的な κ 受容体作動薬は U50,488H、選択的 δ 受容体作動薬としては DPDPE、SNC80 を使用した。

(倫理面への配慮)

動物を使用する場合には該当する施設の動物実験に関する倫理委員会の承認のもとに行なった。

5) がん患者の QOL を向上させるための身体症状緩和プログラムの開発

宮城県・東京都・静岡県・広島県に在住する 40-79 歳の一般集団から層化 2 段階無作為抽出した 4974 人、及び、全国の緩和ケア病棟 12 施設で 2000 年 2 月～2003 年 3 月に死亡したがん患者の遺族 738 人を対象として、郵送法による無記名自記式質問紙を用いて「終末期の quality of life」の構成要因について調査した。

(倫理面への配慮)

一般集団は分担研究者所属施設の倫理委員会にて承認を得た。緩和ケア遺族は各施設の倫理委員会にて承認を得た。緩和ケア遺族への発送は各施設から行い、住所等の個人情報 は施設外に持ち出さず、緩和ケア遺族は調査における苦痛が大きいと考えられた遺族は調査対象から除外し、さらに調査票に回答拒否の意思を示す欄を設け、拒否の対象には督促を行なわないこととした。

6) がん患者の精神症状に対する心理社会的介入法の開発

地域の某中核病院（808床、28診療科）の各病棟看護師を対象に、1回約半日、計2回のせん妄トレーニングワークショップ、および1回2時間、計10回の質問セッションを施行した。ワークショップでは、せん妄に関する講義、看護師のためのせん妄スクリーニング方法であるNEECHAM Confusion Scaleの使用法の演習、事例検討等を行った。各病棟は、「せん妄担当看護師」を中心としてせん妄に対する独自の取り組みを行った。

本プログラムの有用性を検討するために、ワークショップ前後で、せん妄に関する知識およびケアに対する自信に関する自記式質問票を施行した。

（倫理面への配慮）

本プログラムの目的、質問票への回答が自由意思によるものであり、拒否した場合でも不利益を受けないこと、参加に同意した後にいつでもこれを撤回できることについて、対象者に文書で説明を行い、了承が得られたもののみを対象にした。

7) がんリハビリテーションプログラムの開発

日本ホスピス・緩和ケア協会に加盟している206施設を対象とし、郵送による質問紙回答法により、リハビリテーションに対するイメージ、リハビリテーションの対象となる患者のPS、リハビリテーションの必要性を感じる場面、リハビリテーションを担当する医療スタッフの職種、ホスピス／緩和ケア病棟においてリハビリテーションスタッフが少ない理由、希望するリハビリテーション活動の内容、がんリハビリテーションに対する期待について調査した

（倫理面への配慮）

依頼文書中に、研究参加は自由意思によるものであること、調査のすべての過程でプライバシーは厳重に守られること、結果は匿名化され、病院ならびに回答者が特定できないかたちで公表することを明記し、回答が得られた場合に研究参加に同意が得られたと評価し、解析対象とした。

C. 研究結果

1) がん医療における患者-医師間のコミュニケーション

調査に参加した患者の90%以上は、現在の病状および治療選択肢について医師と話し、

患者自身およびその家族の感情に配慮することを望んだ。半数は余命に関する情報を得ることを望んだが、30%は望まなかった。このような患者によって意向が異なるコミュニケーションの関連要因を検討するために多変量解析を行った結果、教育歴およびがんに対する心的適応が関連要因として示唆された。因子分析の結果、悪い知らせを伝えられる際のコミュニケーションに関する患者の意向の構成要素として、1) 場の設定、2) 悪い知らせの伝え方、3) 伝える内容、4) 情緒的サポート、の4つのカテゴリーが抽出された。

2) 脳画像の手法を用いたがん患者の精神症状の病態解明

51例から有用なデータが得られた。11名が小うつ病の既往があり、11名が大うつ病の既往、29名は大うつ病小うつ病共に既往を認めなかった。がん体験後初発大うつ病・小うつ病の有無と背景要因の間には有意な差は認められなかった。

全脳体積に占める左扁桃体体積は、大うつ病と小うつ病を合わせてうつ病群とし、非うつ病群と比較すると有意 ($p=0.02$) な差を認めた。三群間では、ANOVA解析で $p=0.056$ 、post hoc解析では小うつ病群は非うつ病群と比較して有意 ($p=0.03$) な差を認めた。大うつ病群は非うつ病群と比較して差のある傾向 ($p=0.09$) であった。右扁桃体体積に有意な差を認めなかった。VBM解析では灰白質、白質とも仮説した前頭前野を含め、群間に有意な差を認めなかった。

3) がん生存と性格・抑うつとの関連についての検討

890名の新規がん罹患患者を対象として、最大5年の追跡期間中に356例の死亡を確認した。神経症性傾向スコアと死亡の間には有意な関連は認められなかった（性・年齢補正相対危険度： p for trend=0.32；多変量補正相対危険度： p for trend=0.24）。

術前肺がん患者のコホートから226名を選び出し、最大5年の追跡により56名の死亡を確認した。性・年齢補正相対危険度は p for trend=0.58、多変量補正相対危険度 p for trend=0.17 と有意な関連を認めなかった。

同様に、術前肺がん患者のコホートから229名を選択し、最大5年の追跡により55例の死亡を確認した。うつ病有無間で死亡数を比較したところ有意な差を認めなかった ($p=0.14$)。また、POMSの抑うつ・落胆のスコアと生存は p for trend=0.0502 と有意な関連を認めな

った。

4) がん患者の疼痛とその他の身体症状に対する支持療法の開発

Tail-flickによるlatencyは、欠損マウス、野生種でそれぞれ 3.00 ± 0.26 秒、 2.93 ± 0.26 秒であり、変わらなかった。いずれもモルヒネの投与によって鎮痛効果の発現が見られたが、欠損マウスの方が同じ鎮痛効果を得るためには高用量が必要であった。 κ 受容体アゴニストであるU50,488Hを投与したが、いずれも鎮痛効果の発現が見られたものの同様に必要量に差が見られた。その作用は、 κ 受容体拮抗薬によって拮抗された。 δ 受容体作動薬は鎮痛には影響しなかった。

5) がん患者のQOLを向上させるための身体症状緩和プログラムの開発

一般集団2662人(54%)、緩和ケア遺族525人(71%)から調査票を回収した。探索的因子分析の結果、終末期のquality of lifeの構成概念として、18の領域が同定された。これらは、ほとんどのものが希望するものと、個人によって重要視するかあまり重要でないと考えるかに分かれるものがあつた。

6) がん患者の精神症状に対する心理社会的介入法の開発

35名がワークショップに参加した。また、384名(response rate: 96.6%)の病棟看護師からせん妄トレーニングプログラム前の質問票の回答が得られた。せん妄に関する知識としては、第一選択薬剤、意識障害の存在、早期発見に有用な症状、有病率、患者に与える影響などに関して誤りが多かった。せん妄患者のケアに関しての自信については、低いものから順に、必要な検査項目の列挙、薬物療法、精神病性疾患との鑑別等であり、全体として低いスコアであった。

せん妄の知識のスコアに関連する要因として、有意な要因は見出せなかった。

7) がんリハビリテーションプログラムの開発

有効回答は130施設から得られた。回答者の約70%は男性、年齢は40~50歳代が全体の約75%を占めていた。臨床経験は約50%が21年以上であった。リハビリテーションに対するイメージは、義手・義足の装着訓練が最も多く、続いてリンパ浮腫を含む上肢機能再建であった。リハビリテーション適応のPSは2~3が最も多く、全体の54%を占めていた。リハビリテーションの必要性を感じる場面は、「立って歩きたいという要求が患者からあつ

た時」「他人に頼らずトイレをしたいという要求が患者からあつた時」「寝たきり状態で移動に苦労している患者の動かし方を工夫したい時」が上位を占めていた。リハビリテーションを担当する職種はほとんどが作業療法士または理学療法士と考えており、ホスピス/緩和ケア病棟においてリハビリテーションスタッフが少ない理由としては、「経済的な裏付けがない」「リハビリテーション職員が不足している」をあげていた。リハビリテーション活動として望まれているのは、ADLの向上よりもむしろQOLの向上であった。

D. 考察

1) がん医療における患者-医師間のコミュニケーション

調査参加者は悪い知らせを伝えられる際に、現在の病状および治療選択肢について伝えられること、患者自身およびその家族の感情に配慮されることを強く望んでいた。また、教育歴やがんに対する心理的適応がコミュニケーションに対する意向と関連することが示唆された。そして、悪い知らせを伝えられる際のコミュニケーションに関する患者の意向は、「場の設定」、「悪い知らせの伝え方」、「伝える内容」、「情緒的サポート」という4要素で構成されている可能性が示唆された。最終的には、これらの結果を基に悪い知らせを伝える際の患者医師間のコミュニケーションを促進するための介入法を開発する予定である。

2) 脳画像の手法を用いたがん患者の精神症状の病態解明

乳がん生存者におけるがん診断後初発うつ病では扁桃体体積に差を認め、小さいという結果が得られた。前頭前野は形態差は認められなかった。しかし、本研究では扁桃体機能を測定していないため、認められた体積差と機能の関連については不明である。

本研究の限界として、1) 健常対照がないためがんそのものの影響を除外できないこと 2) 横断研究であるため因果関係がわからないことがあげられる。そこで、今後は新たに症例集積を始めた健常対照をおいた縦断研究症例を集積後、これらの解析を行う予定である。

また、がん診断後のうつ病の機序を解明のために、脳の形態(頭部3D-MRI)のみならず、脳代謝(^{18}F FDG-PET)または脳血流(functional-MRI)をも検討する必要がある。

3) がん生存に関する心理社会的リスクの同定

本研究で用いるデータベースは、これまで行われているがん患者のパーソナリティと予後に関する先行研究に比べて最大規模の解析対象数 (1,158 例) であり、統計学的に安定した結果が得られる可能性がある。また、尿中コルチゾールと予後に関する研究の対象数も 226 名と十分な症例数である。

4) がん患者の疼痛とその他の身体症状に対する支持療法の開発

モルヒネは本来 μ 、 κ 、 δ 受容体のいずれにも作用するが、 μ 受容体が欠損していると、モルヒネ全身投与による鎮痛は起こらないと考えられている。脊髄レベルにおいてはこれまで報告はなく、今回それを検証した。結果として μ 受容体欠損マウスにおいてもモルヒネは鎮痛効果をあらわしたが、その程度は減弱していた。 κ 受容体作動薬も同様であり、 δ に関しては鎮痛効果が認められなかった。このことから脊髄レベルでは、 μ と κ の状態の間には相互作用があることが判明した。現在使用されているオピオイドはモルヒネだけではなく、オキシコドン、フェンタニルも多く使用されている。特にオキシコドンは κ 受容体作動が中心であることが示唆されているが、全身での作用部位の検討とともに μ 、 κ 受容体の関連について検討することにより、難治性疼痛に対する鎮痛法の質の向上を期待することが可能である。

5) がん患者の QOL を向上させるための身体症状緩和プログラムの開発

わが国における終末期の quality of life の概念として、18 の領域が同定された。この多くは英語圏のものと同通しているが、特徴的と思われる項目があった。終末期の quality of life の概念は、非終末期の quality of life 研究では見られない多くの要素が抽出された。終末期の quality of life には、身体症状の緩和や医学的決定に関するものも含まれるが、心理・社会・実存的要素のものが非常に多かった。終末期の quality of life では、症状緩和のみならず、患者の生きる意味や価値を高めるためのケアが必須であることが示唆された。終末期の quality of life にはほとんどのものが希望するものと、個人によって重要視するかあまり重要でないかと考えるかに分かれるものがあった。すなわち、終末期の quality of life では個別性が高いことが予測され、個人によって重視する内容が異なることを理解したケアプログラムが必要であると考えられる。

6) がん患者の精神症状に対する心理社会的介入法の開発

せん妄に関する知識としては、基本となる薬物療法、病態、早期発見など、せん妄患者をケアするうえでの必須の知識に乏しいことが示唆された。また、せん妄患者のケアに関しての自信が総じて低いことが示された。さらに、せん妄の教育経験については、何らかの卒後教育経験が殆ど無いこと、およびせん妄に関しての知識との間に関連が認められなかったことより、今後、看護師に対する適切な教育を提供していくことの必要性が強く示唆された。

7) がんリハビリテーションプログラムの開発

今回の調査結果より、ホスピス/緩和ケアにおいてもリハビリテーションニーズがあることが示された。しかし反面、現在は職員配置が少なく、経済的基盤を整備するとともに、ホスピス/緩和ケアで求められる、QOL 向上に対応可能な職員養成に取り組むことが必要であることが明らかとなった。

今後は今回の結果を踏まえ、一般病棟でのがんリハビリテーションの実態を調査するとともに、どのような病態・領域を対象としたリハビリテーションプログラムの作成を目指すのかを検討したいと考えている。

B. 結論

1) がん医療における患者-医師間のコミュニケーション

悪い知らせを伝えられる際のコミュニケーションに関する患者の意向は、「場の設定」、「悪い知らせの伝え方」、「伝える内容」、「情緒的サポート」という 4 要素で構成されている可能性が示唆された。

2) 脳画像の手法を用いたがん患者の精神症状の病態解明

がん診断後の初発うつ病では扁桃体体積が小さく、前頭前野の形態異常は示されなかった。

3) がん生存に関する心理社会的リスクの同定

がん患者のパーソナリティと予後に関連を認めなかった。また、ストレスの指標である 24 時間尿中コルチゾール値、うつ病、抑うつと予後に関連を認めなかった。

4) がん患者の疼痛とその他の身体症状に対する支持療法の開発

脊髄レベルでは、 μ オピオイド受容体がな

くてもモルヒネは有効であり、 μ と κ 受容体同士での相互作用があることが示された。

5) がん患者の QOL を向上させるための身体症状緩和プログラムの開発

わが国のがん医療における「終末期の quality of life」の概念化を行った。

6) がん患者の精神症状に対する心理社会的介入法の開発

看護師に対してせん妄に関する適切な教育を提供することの必要性が極めて高いことが示唆された。

7) がんリハビリテーションプログラムの開発

ホスピス／緩和ケア病棟におけるリハビリテーションにおいては、主として PS2-3 の患者に対し、起立・歩行、移動、あるいはトイレ問題にアプローチすることでの QOL 向上を期待されていることが示された。

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(外国語論文)

1. Akizuki N, Akechi T, 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
2. Fujimori M, Akechi T, Uchitomi Y, et al: Good communication with patients receiving bad news about cancer in Japan. Psycho-Oncology 14:1043-1051, 2005
3. Fukui T, Uchitomi Y, et al: Clinical effectiveness of evidence-based guidelines for pain management of terminal cancer patients in Japan. JMAJ 48:216-223, 2005
4. Iwasaki M, Akechi T, Uchitomi Y, et al: Cigarette smoking and completed suicide among middle-aged men; a population-based cohort study in Japan. Ann Epidemiol 15:286-292, 2005
5. Kobayakawa M, Akechi T, Uchitomi Y, et al: Levels of omega-3 fatty acid in serum phospholipids and depression in

patients with lung cancer. Br J Cancer 93:1329-1333, 2005

6. Kumano H, Uchitomi Y, Akechi T, et al: Harmony-seeking and the risk of prostate cancer; a prebioptic study. J Psychosom Res 59:167-174, 2005
7. Matsuoka Y, Akechi T, Uchitomi Y, et al: Biomedical and psychosocial determinants of posttraumatic intrusive recollections in breast cancer survivors. Psychosomatics 46:203-211, 2005
8. Morita T, Akechi T, Uchitomi Y, et al: Late referrals to specialized palliative care service in Japan. J Clin Oncol 23:2637-2644, 2005
9. Morita T, Uchitomi Y, et al: Development of a clinical guideline for palliative sedation therapy using the Delphi method. J Palliat Med 8:716-729, 2005
10. Morita T, Uchitomi Y, et al: Ethical validity of palliative sedation therapy; a multicenter, prospective, observational study conducted on specialized palliative care units in Japan. J Pain Symptom Manage 30:308-319, 2005
11. Morita T, Uchitomi Y, et al: Efficacy and safety of palliative sedation therapy; a multicenter, prospective, observational study conducted on specialized palliative care units in Japan. J Pain Symptom Manage 30:320-328, 2005
12. Morita T, Akechi T, Uchitomi Y, et al: Opioid rotation from morphine to fentanyl in delirious cancer patients; an open-label trial. J Pain Symptom Manage 30:96-103, 2005
13. 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 44:399-405, 2005
14. Nakaya N, Uchitomi Y, et al: Personality and cancer survival; the Miyagi cohort study. Br J Cancer 92:2089-2094, 2005
15. Okamura M, Akechi T, Uchitomi Y, et al:

- Psychiatric disorders following first breast cancer recurrence; prevalence, associated factors and relationship to quality of life. *Jpn J Clin Oncol* 35:302-309, 2005
16. Shimizu K, Akechi T, Uchitomi Y, et al: Usefulness of the nurse-assisted screening and psychiatric referral. *Cancer* 103:1949-1956, 2005
 17. Sugawara Y, Akechi T, Uchitomi Y, et al: Occurrence of fatigue and associated factors in disease-free breast cancer patients without depression. *Support Care Cancer* 13:628-636, 2005
 18. Yoshikawa E, Akechi T, Uchitomi Y, et al: No adverse effects of adjuvant chemotherapy on memory function and hippocampal volume in Japanese breast cancer survivors. *Breast Cancer Res Treat* 92:81-84, 2005
 19. Shimoyama M, Shimoyama N: Differential respiratory effects of [Dmt¹]DALDA and morphine in mice. *Eur J of Pharmacol* 511:199-206, 2005
 20. Shimoyama M, Shimoyama N: Change of dorsal horn neurochemistry in a mouse model of neuropathic cancer pain. *Pain* 114:221-230, 2005
 21. Shimoyama N, et al: An antisense oligonucleotide to the N-Methyl-D-Aspartate (NMDA) subunit, NMDAR1, attenuates NMDA-induced nociception, hyperalgesia and morphine tolerance. *J Pharmacol Exp Ther* 312:834-840, 2005
 22. Morita T, et al: Palliative care team: the first year audit in Japan. *J Pain Symptom Manage* 29:458-465, 2005
 23. Morita T, et al: Changes in medical and nursing care in cancer patients transferred from a palliative care team to a palliative care unit. *J Pain Symptom Manage* 29:595-602, 2005
 24. Tei Y, Morita T, et al: Lidocaine intoxication at very small doses in terminally ill cancer patients. *J Pain Symptom Manage* 30:6-7, 2005
 25. Morita T, et al: Trends toward earlier referrals to a palliative care team. *J Pain Symptom Manage* 30:204-205, 2005
 26. Matsuo N, Morita T: Intravenous infusion of midazolam and flunitrazepam for insomnia on Japanese palliative care units. *J Pain Symptom Manage* 30:301-302, 2005
 27. Shiozaki M, Morita T, et al: Why are bereaved family members dissatisfied with specialized inpatient palliative care service? A nationwide qualitative study. *Palliat Med* 19:319-327, 2005
 28. Kohara H, Morita T, et al: Sedation for terminally ill patients with cancer with uncontrollable physical distress. *J Palliat Med* 8:20-25, 2005
 29. Funaki Y, Okamura H, et al: Study on factors associated with changes in quality life of demented elderly persons in group homes. *Scand J Occup Ther* 12:4-9, 2005
 30. Chujo M, Okamura H, et al: A feasibility study of psychosocial group intervention for breast cancer patients with first recurrence. *Support Care Cancer* 13:503-514, 2005
 31. Ootani M, Okamura H, et al: Construction of a speed-feedback therapy system to improve cognitive impairment in elderly people with dementia; a preliminary report. *Dement Geriatr Cogn Disord* 20:105-111, 2005
 32. Yamaji H, Okamura H, et al: Effect of psychoeducation program on self-efficacy of schizophrenic patients utilizing psychiatric day care: a preliminary study. *J Health Sci Hiroshima Univ* 5:35-41, 2005
 33. Sato M, Okamura H, et al: Mobility rating scale for elderly people with dementia; preparation of the Japanese-language version of the Southampton Mobility Assessment. *Physiotherapy* 91:223-228, 2005
 34. Kaneko F, Okamura H: Study on the social maturity, self-perception, and associated factors, including motor coordination, of children with attention deficit hyperactivity disorder. *Phys Occup Ther Pediatr* 25:45-58, 2005
- 論文発表(日本語論文)

1. 嶋本正弥, 内富庸介, 他: がんとうつ. 心療内科 9:391-395, 2005
2. 嶋本正弥, 内富庸介, 他: 癌の進行に伴う精神症状; 診断と治療. 癌の臨床 51:205-211, 2005
3. 嶋本正弥, 内富庸介, 他: 向精神薬の使い方. 心療内科 9:101-106, 2005
4. 森田達也, 明智龍男, 内富庸介, 他: 緩和ケアについての改善点と不満足な点; 遺族からの示唆. 緩和ケア 15:251-258, 2005
5. 中谷直樹, 内富庸介, 他: がんと疫学. 心療内科 9:95-100, 2005
6. 下山直人, 他: 麻酔科医がペインクリニシャン、そして緩和ケア医となって. 日本臨床麻酔学会誌 26:18-24, 2005
7. 村上敏史, 下山直人: がん治療における緩和ケアチームの役割. 癌の臨床 51:781-786, 2005
8. 下山直人, 他: オピオイドスイッチングにおけるオキシコドン徐放錠の役割. がん患者と対症療法 16:33-38, 2005
9. 下山直人: 自分に影響を与えた痛みのエピソード. がん患者と対症療法 16:69-74, 2005
10. 下山直人: 骨転移治療の新たな展開 序. 緩和医療学 7:349-350, 2005
11. 村上敏史, 下山直人: 坐薬、口腔粘膜吸収薬、吸入薬; その他、最近の開発薬. Drug Delivery System 20:538-542, 2005
12. 高橋秀徳, 下山直人: 緩和医療. モダンフィジシャン 25:1289-1295, 2005
13. 下山直人, 他: モルヒネは現在でもがん性疼痛治療におけるスタンダードである. 日本臨床麻酔学会誌 25:526-532, 2005
14. 下山恵美, 下山直人: がん性疼痛のメカニズム. 呼吸器科 7:159-164, 2005
15. 下山直人, 他: 神経因性 (障害性) 疼痛治療法; 基礎と臨床. 癌の臨床 51:153-157, 2005
16. 下山直人, 他: 疼痛コントロール. 治療 87:1571-1574, 2005
17. 武田文和, 下山直人: がん疼痛緩和対策のアドバイス. がん患者と対症療法 16:69-71, 2005
18. 村上敏史, 下山直人: 突出痛とレスキュードーズ. 薬局別冊 56:17-24, 2005
19. 下山直人, 他: がんの Informed Consent の最近の変化. 癌と化学療法 32:152-155, 2005
20. 市田智彦, 下山直人: WHOラダー第2段階としての役割. 緩和医療学 7:32-38, 2005
21. 安達勇, 森田達也: 終末期における輸液療法. 癌の臨床 51:189-195, 2005
22. 森田達也: 苦痛緩和のための鎮静. 癌の臨床 51:197-204, 2005
23. 明智龍男, 他: 症状緩和のための治療とケア-希死念慮. 緩和医療学 7:256-266, 2005
24. 明智龍男, 他: 周術期の精神症状; とくにせん妄について. ICU と CCU 29:419-424, 2005
25. 明智龍男: サイコオンコロジー (精神腫瘍学). PROGRESS IN MEDICINE 25:2121-2126, 2005
26. 明智龍男, 他: 希死念慮を有するがん患者の治療およびケア. 総合病院精神医学 17:241-252, 2005
27. 明智龍男: サイコオンコロジー. 現代医学 53:59-65, 2005
28. 加藤知可子, 岡村 仁, 他: 統合失調症者の家族の情報への満足度と心理的負担との関連. 臨床精神医学 34:365-371, 2005
29. 篠原純子, 岡村 仁, 他: 脳梗塞患者の入院時における自尊感情と日常生活動作の関連. 広島大学保健学ジャーナル 5:28-34, 2005
30. 岡村 仁: 肺癌の緩和医療. サイコオンコロジー (精神腫瘍学) とは. 日本胸部臨床 64:49-55, 2005
31. 岡村 仁: リエゾン精神医学; がん患者の心のケア- がん患者への集団精神療法. 緩和医療学 7:159-163, 2005
32. 村上好恵, 岡村 仁, 他: 大腸癌のすべて: 遺伝性大腸癌; 遺伝カウンセリング. 消化器外科 28:609-613, 2005
33. 岡村 仁: がんをとりまく諸問題; がん告知とインフォームド・コンセント. medicina 42:1897-1899, 2005
34. 岡村 仁: 悪性腫瘍とリハビリテーション; 精神症状とリハビリテーション. Medical Rehabilitation 60:23-28, 2005
学会発表 (国際学会)
1. Akechi T, Uchitomi Y, et al: Screening for depression in terminally ill cancer patients in Japan. 52th Annual Meeting Academy of Psychosomatic Medicine. Poster Session. 2005. 11,

- New Mexico, USA
2. Shimizu K, Akechi T, Uchitomi Y, et al: Usefulness of the nurse-assisted screening and psychiatric referral program. 52th Annual Meeting Academy of Psychosomatic Medicine. Poster Session. 2005. 11, New Mexico, USA
 3. Shimoyama N: A multi-center study to determine the efficacy and safety of strontium (⁸⁹Sr) chloride for palliation of painful bony metastases in cancer patients. 11th World Congress on Pain International Association for the Study of Pain. 2005. 8, Sydney, Australia
 4. Okuyama T, Akechi T, et al: Mental health literacy in Japanese cancer patients: ability to recognize depression and their preferences of the treatments-comparison with Japanese general population. 52th Annual Meeting of the Academy of Psychosomatic Medicine. Poster Session. 2005. 11, New Mexico, USA
- 学会発表 (国内学会)
1. 明智龍男, 内富庸介, 他: 終末期がん患者の適応障害、うつ病、外傷後ストレス障害の関連要因および予測要因. 第10回日本緩和医療学会総会第18回日本サイコオンコロジー学会総会合同大会. 一般演題. 2005. 6, 横浜
 2. 小早川誠, 明智龍男, 内富庸介, 他: 肺がん患者におけるうつ病と血清リン脂質オメガ3系脂肪酸の関連. 第24回躁うつ病の薬理・生化学的研究懇話会. 一般演題. 2005. 6, 熱海
 3. 秋月伸哉, 明智龍男, 内富庸介, 他: がん患者の適応障害と大うつ病の簡便なスクリーニングの開発; つらさと支障の寒暖計. 第18回日本総合病院精神医学会総会. 一般演題. 2005. 11, 島根
 4. 清水研, 明智龍男, 内富庸介, 他: 看護師と精神科による抑うつ病の早期発見、治療の取り組み; 実施可能性と有用性の検討. 第18回日本総合病院精神医学会総会. 一般演題. 2005. 11, 島根
 5. 岡村優子, 明智龍男, 内富庸介, 他: 乳がん初再発後の精神疾患; 有病率、関連因子、生活の質との関係. 第18回日本総合病院精神医学会総会. 一般演題. 2005. 11, 島根
 6. 下山直人: がん治療に於ける支持療法の意義; がん治療における緩和ケアチームの役割. 第3回日本臨床腫瘍学会. シンポジウム. 2005. 3, 横浜
 7. 下山直人: トランスレーショナルリサーチと薬理学の役割; EBMに基づく緩和医療実践のためのトランスレーショナルリサーチ. 第78回日本薬理学会年会. シンポジウム. 2005. 3, 横浜
 8. 下山直人: がん疼痛対策の科学; 現場で活かす基礎と臨床の進歩; オピオイドの選択 いつ・どのように・なぜ. 第43回日本癌治療学会総会. シンポジウム. 2005. 10, 名古屋
 9. 森田達也: 治療抵抗性の精神的苦悩に対する鎮静. 第10回日本緩和医療学会総会第18回日本サイコオンコロジー学会総会合同大会. 2005. 7, 横浜
 10. 森田達也: 聖隷三方原病院における緩和ケアチームの活動報告. 第10回日本緩和医療学会総会第18回日本サイコオンコロジー学会総会合同大会. 2005. 7, 横浜
 11. 島田哲, 森田達也, 他: 高Ca血症をどこまで治療すべきなのか? 緩和医療に携わる医師への意識調査. 第10回日本緩和医療学会総会第18回日本サイコオンコロジー学会総会合同大会. 2005. 6, 横浜
 12. 藤本亘史, 森田達也, 他: 癌治療と共に行なう緩和ケア 緩和ケアチームの活動報告. 第10回日本緩和医療学会総会第18回日本サイコオンコロジー学会総会合同大会. 2005. 6, 横浜
 13. 難波美貴, 森田達也, 他: 終末期せん妄における家族の体験と支援. 第10回日本緩和医療学会総会第18回日本サイコオンコロジー学会総会合同大会. 2005. 6, 横浜
 14. 鄭陽, 森田達也, 他: 症状緩和薬物によって生じた重篤な合併症が回復した4症例. 第10回日本緩和医療学会総会第18回日本サイコオンコロジー学会総会合同大会. 2005. 6, 横浜
 15. 塩崎麻里子, 森田達也, 他: ホスピス緩和ケア病棟に対する遺族の不満要因; 全国面接調査による探索的検討. 第10回日本緩和医療学会総会第18回日本サイコオンコロジー学会総会合同大会. 2005. 7, 横浜
 16. 明智龍男: がん治療と心の健康. 第43

- 回日本癌治療学会総会. パネルディスカッション. 2005. 10, 名古屋
17. 明智龍男, 他: 進行・終末期がん患者に対する精神療法: そのエビデンスと state of the art. 第 18 回日本総合病院精神医学会総会. シンポジウム. 2005. 11, 松江
 18. 奥山徹, 明智龍男, 他: がん患者における精神的負担及びその対処法の認識に関する研究: 一般市民との比較. 第 18 回日本総合病院精神医学会総会. 一般演題. 2005. 11, 松江
 19. 萬谷智之, 岡村 仁, 他: 進行非小細胞肺癌が家族におよぼす心理的影響に関する研究. 第 10 回日本緩和医療学会総会第 18 回日本サイコオンコロジー学会総会合同大会. 一般演題. 2005. 6, 横浜
 20. 佐伯俊成, 岡村 仁, 他: 早期乳がん患者におけるコーピングスタイルの変化と家族機能の関連. 第 10 回日本緩和医療学会総会第 18 回日本サイコオンコロジー学会総会合同大会. 一般演題. 2005. 6, 横浜
 21. 大園秀一, 岡村 仁, 他: 小児がん経験者の両親が長期にわたり抱える外傷後ストレス症状と関連要因. 第 10 回日本緩和医療学会総会第 18 回日本サイコオンコロジー学会総会合同大会. 一般演題. 2005. 6, 横浜

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
なし。

Ⅱ. 分担研究報告書

厚生労働科学研究費補助金（第3次対がん総合戦略研究事業）
分担研究報告書

がん患者に対する包括的支援システムの開発

分担研究者 内富庸介 国立がんセンター東病院臨床開発センター
精神腫瘍学開発部 部長

研究要旨 以下の3つの研究を行った。(1)がん医療における患者-医師間のコミュニケーション：529名のがん患者を対象に、コミュニケーションに関する70項目の意向について質問紙法により調査した。1.場の設定、2.伝える内容、3.伝え方、4.感情的サポートの4つの要因を確認した。(2)脳画像の手法を用いたがん患者の精神症状の病態解明：乳がん患者51名を対象として、うつ病（小うつ病、大うつ病）の有る群は無い群と比較して、ストレス中枢である扁桃体の体積が有意に小さいという結果を得た。二次解析から、小うつ病の扁桃体は有意に非うつ病と比較して小さく、大うつ病も小さい傾向であった。内側前頭前野の形態に差を認めなかった。(3)がん生存に関する心理社会的リスクの同定：一般地域住民を対象とした前向きコホートをを用いて、がん患者のパーソナリティと生存期間の関連を検討したが、有意な関連は認められなかった。また、術前の肺がん患者を対象に、ストレス指標である24時間尿中コルチゾール値、うつ病の有無、抑うつの程度と生存期間との関連を検討したが、有意な関連は認められなかった。

A. 研究目的

インフォームドコンセントを前提としたがん医療において、患者は多くの絶望的ニュースを経験し、一部の患者は精神症状を呈する。がん患者への包括的支援として精神症状への支援を中心とした以下の研究を行った。

(1) がん医療における患者-医師間のコミュニケーション：

医学の進歩や社会の情報化に伴い、医師が患者に進行がんや再発であること、積極的抗がん治療の中止などの悪い知らせを伝えることは避けられない。悪い知らせは患者、家族にとって衝撃的であり、またその直後には重要な意思決定が必要とされるなど手厚い支援が必要な状態である一方で、悪い知らせに関する患者-医師間のコミュニケーションのあり方への理解は未だ不足している。本研究は、悪い知らせを伝えられる際に患者は何をどのように伝えられたいと感じているかという「コミュニケーションに対する意向」を明らかにすることを目的とした。前年度までの質的研究を踏まえ、量的研究を行なった。

(2) 脳画像の手法を用いたがん患者の精神症状の病態解明：

がん患者におけるうつ病は反応性で病相期間が短く、がん診断後初めてうつ病を経験する症例が多いなどの特徴を持つ。しかし、このような、がん診断後の初発うつ病の病態はほとんどわかっていない。前年度までに、がん患者の初発うつ病の病態を明らかにするため、乳がん生存患者を対象としてがん診断後初発大うつ病と記憶の中枢である海馬の体積および記憶機能に関して、予備的検討を行ない、がん後初発大うつ病のある群はない群と比較して海馬体積に有意な差を認めず、記憶機能にも差を認めなかった。本年度は情動中枢である扁桃体の体積と前頭前野の体積をうつ病と非うつ病患者の間で比較を行なうと共に、縦断研究のための症例集積の継続を行なった。

(3) がん生存に関する心理社会的リスクの同定：

これまで、心理社会的要因、特にパーソナリティががんの発症や予後に影響することが報告されてきた。がん患者のパーソナリティが予後に与える影響に関しては、これまで4つの前向きコホート研究が行われ、2件でパーソナリティ（内向性傾向および社会的望ま

しさ)が、がん患者の予後を悪化させる可能性を示唆した。しかし、先行研究では、喫煙・飲酒等の交絡要因を考慮していない点、がん患者に対するパーソナリティ指標の調査をがん診断後に行っており、がん診断、がん治療の影響を考慮していない点が問題であった。本研究では、一般地域住民を対象とした前向きコホートデータベースを用い、パーソナリティとがん患者の予後の関連を明らかにすることを目的とした。更に、手術適応のある術前非小細胞肺癌患者を対象とした前向きコホート研究から、24時間尿中コルチゾール量をストレス反応の指標とし、予後の関連を検討した。

B. 研究方法

(1) 国立がんセンター東病院各診療グループ外来通院のがん患者 529 名を対象とした質問紙調査を行なった。質問紙は、前年度に行なった質的研究による内容分析の結果から得られた 70 項目について、悪い知らせを伝えられる際のコミュニケーションに対する患者の意向を調査した。得られた結果の統計値の記述を行なうと共に、患者によって意向が異なるコミュニケーションについて多変量解析により関連要因を検討した。さらに因子分析を行い、質的研究で得られた概念的枠組みの確認を行なった。ここで得られた結果は、今後の医師を対象としたコミュニケーションスキルトレーニングプログラム作成のための資料とする予定である。

(2) 国立がんセンター東病院にて初発乳がんの手術を受け、術後 3 年以上経過した女性患者のうち、55 歳以下で文書による同意が得られたものを対象に連続サンプリングによる面接調査を行った。残遺がんやがんの再発、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、向精神薬服用中、物質依存の既往、がん罹患以前にうつ病(大うつ病または小うつ病)の既往のあるものは除外した。がん診断後の初発うつ病は DSM-IV に基づく半構造化診断面接により評価した。扁桃体積は GE Signa scanner (1.5 テスラ) による頭部 3D-MRI 検査施行後、画像解析ソフト Analyze を用いて測定した。前頭前野形態の差は Matlab ソフトウェア上で Statistical Parametric Mapping Software 99 を用いて Voxel-based morphometry 法を用いて群間で比較した。

調査時期以外は、上記適格除外条件と同様

の条件で新たなコホートを作成し症例の集積を行なった。本コホートでは調査時期を術後 3-15 ヶ月以内とその 2 年後年の 2 時点で調査を行なうこととした。また、同一地域に在住の健常対照者をがんの罹患以外の基準は同じ適格除外条件を用いて、新聞広告を用いて募集し、baseline 調査とその 2 年後の調査を行なった。

(3) 1990 年 6 月に宮城県内 14 町村に居住する 40 歳から 64 歳の男女 51,921 名を対象に、生活習慣およびパーソナリティに関する質問票を配布した。パーソナリティの評価に用いられた Eysenck Personality Questionnaire - Revised (EPQ-R) は、Psychoticism 尺度(非協調性)、Extraversion 尺度(外向性傾向)、Neuroticism 尺度(神経症傾向)、Lie 尺度(虚構性)の 4 つの下位尺度から構成された質問票である。本研究では、1990 年から 1997 年末までに確認された新規がん罹患例について、がん罹患日を追跡開始日とし、2001 年末を調査終了日とした前向きコホートデータベースを作成した。性、年齢、医学的背景(臨床進行度、治療の有無、他疾患既往歴)、生活習慣(喫煙、飲酒、食物摂取頻度)、がん発見動機を共変量として解析した。

また、国立がんセンター東病院を受診した手術適応のある術前非小細胞性肺癌患者を対象としたコホートを用いて、24 時間尿中コルチゾール量と予後との関連を検討するため、226 例の対象者のコルチゾール値を測定した。得られたコルチゾール値を基準に対象症例数が均等になるように症例をコルチゾール値低値群、中等値群、高値群の 3 群に分けた。最大 5 年間の追跡調査中に死亡した症例を確認し、Cox 比例ハザードモデルを用いて関連の検討を行なった。性、年齢、医学的背景(臨床進行度、治療の有無、他疾患既往歴)、生活習慣(喫煙、飲酒)を共変量として解析した。

また、同様の対象症例 299 例を対象とし、面接によるうつ病および自記アンケート POMS による抑うつ得点を測定し、最大 5 年間追跡による死亡との関連を検討した。同様に Cox 比例ハザードモデルを用いて関連の検討を行なった。性、年齢、医学的背景(臨床進行度、治療の有無、他疾患既往歴)、生活習慣(喫煙、飲酒)を共変量として解析した。

(倫理面への配慮)

いずれの研究も、研究参加は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

(1) 調査に参加した患者の90%以上は、現在の病状および治療選択肢について医師と話し、患者自身およびその家族の感情に配慮することを望んだ。半数は余命に関する情報を得ることを望んだが、30%は望まなかった。このような患者によって意向が異なるコミュニケーションの関連要因を検討するために多変量解析を行った結果、教育歴およびがんに対する心的適応が関連要因として示唆された。因子分析の結果、悪い知らせを伝えられる際のコミュニケーションに関する患者の意向の構成要素として、以下の4つのカテゴリーが抽出された。1) 場の設定（静かで快適なプライバシーが保たれた部屋と十分な時間など）、2) 悪い知らせの伝え方（明確に、わかりやすくなど）、3) 伝える内容（治療、予後、日常生活への影響、代替療法など）、4) 情緒的サポート（感情の受容、希望の維持、家族への配慮など）。

(2) 51例から有用なデータが得られた。11名が小うつ病の既往があり、11名が大うつ病の既往、29名は大うつ病小うつ病共に既往を認めなかった。各群の平均年齢は47.5歳、48.5歳、48.6歳、教育年数は各群とも12.6年、大うつ病群と非うつ病群に左利きが各1名ずつ、閉経の人数は6名、5名、12名であった。リンパ節転移陽性例は5名、4名、9名、臨床病期I-IIが9名、5名、18名、乳房全摘術は10名、7名、20名、ホルモン療法の経験は5名、6名、11名であり、がん体験後初発大うつ病・小うつ病の有無と背景要因の間には有意な差は認められなかった。

全脳体積に占める扁桃体体積は、左扁桃体は小うつ病群で平均 0.98×10^{-3} 、大うつ病群で 0.99×10^{-3} 、非うつ病群で 1.05×10^{-3} であり、大うつ病と小うつ病を合わせてうつ病群とし、非うつ病群と比較すると有意 ($p = 0.02$) な差を認めた。三群間では、ANOVA を

用いた解析では $p=0.056$ 、post hoc 解析では小うつ病群は非うつ病群に比較して有意 ($p=0.03$) な差を認めた。大うつ病群は非うつ病群と比較して差のある傾向 ($p=0.09$) であった。

VBM 解析では灰白質、白質とも仮説した前頭前野を含め、群間に有意な差を認めなかった。

(3) 890名の新規がん罹患患者を対象として、最大5年の追跡期間中に356例の死亡を確認した。神経症性傾向スコアと死亡の間には有意な関連は認められなかった（性・年齢補正相対危険度： p for trend=0.32；多変量補正相対危険度： p for trend=0.24）。

術前肺がん患者のコホートから226名を選び出し、最大5年の追跡により56名の死亡を確認した。性・年齢補正相対危険度は p for trend=0.58、多変量補正相対危険度 p for trend=0.17 と有意な関連を認めなかった。

同様に、術前肺がん患者のコホートから229名を選択し、最大5年の追跡により55例の死亡を確認した。うつ病有無間で死亡数を比較したところ有意な差を認めなかった ($p=0.14$)。また、POMSの抑うつ・落胆のスコアを元に3群に分けた後、Cox 比例ハザードモデルを用いて関連を検討した結果、 p for trend=0.0502 と有意な関連を認めなかった。

D. 考察

(1) 調査参加者は悪い知らせを伝えられる際に、現在の病状および治療選択肢について伝えられること、患者自身およびその家族の感情に配慮されることを強く望んでいた。また、教育歴やがんに対する心理的適応がコミュニケーションに対する意向と関連することが示唆された。そして、悪い知らせを伝えられる際のコミュニケーションに関する患者の意向は、「場の設定」、「悪い知らせの伝え方」、「伝える内容」、「情緒的サポート」という4要素で構成されている可能性が示唆された。最終的には、これらの結果を基に悪い知らせを伝える際の患者医師間のコミュニケーションを促進するための介入法を開発する予定である。

(2) 本結果から、乳がん生存者におけるがん診断後初発うつ病では扁桃体体積に差を認め、小さいという結果が得られた。前頭前野は形態差は認められなかった。しかし、本研究では扁桃体機能を測定していないため、認められた体積差と機能の関連については不明であ

る。

本研究の限界として、1) 健常対照がないためがんそのものの影響を除外できないこと
2) 横断研究であるため因果関係がわからないことがあげられる。そこで、今後は新たに症例集積を始めた健常対照をおいた縦断研究症例を集積後、これらの解析を行う予定である。

また、がん診断後のうつ病の機序を解明のために、脳の形態(頭部 3D-MRI)のみならず、脳代謝 (^{18}F FDG-PET) および脳血流 (functional-MRI) をも検討する必要がある。
(3) : 本研究で用いるデータベースは、これまで行われているがん患者のパーソナリティと予後に関する先行研究に比べて最大規模の解析対象数 (1,158 例) であり、統計学的に安定した結果が得られる可能性がある。また、尿中コルチゾールと予後に関する研究の対象数も 226 名と十分な症例数である。

E. 結論

(1) 悪い知らせを伝えられる際のコミュニケーションに関する患者の意向は、「場の設定」、「悪い知らせの伝え方」、「伝える内容」、「情緒的サポート」という 4 要素で構成されている可能性が示唆された。

(2) がん診断後の初発うつ病では扁桃体体積が小さく、前頭前野の形態異常は示されなかった。

(3) がん患者の神経症性傾向と予後に関連を認めなかった。また、ストレスの指標である 24 時間尿中コルチゾール値、うつ病、抑うつと予後に関連を認めなかった。

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. Akizuki N, Akechi T, 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
2. Fujimori M, Akechi T, Uchitomi Y, et al: Good communication with patients receiving bad news about cancer in Japan. *Psycho-Oncology* 14:1043-1051, 2005
3. Fukui T, Uchitomi Y, et al: Clinical effectiveness of evidence-based guidelines for pain management of terminal cancer patients in Japan. *JMAJ* 48:216-223, 2005
4. Iwasaki M, Akechi T, Uchitomi Y, et al: Cigarette smoking and completed suicide among middle-aged men; a population-based cohort study in Japan. *Ann Epidemiol* 15:286-292, 2005
5. Kobayakawa M, Akechi T, Uchitomi Y, et al: Levels of omega-3 fatty acid in serum phospholipids and depression in patients with lung cancer. *Br J Cancer* 93:1329-1333, 2005
6. Kumano H, Uchitomi Y, Akechi T, et al: Harmony-seeking and the risk of prostate cancer; a prebioptic study. *J Psychosom Res* 59:167-174, 2005
7. Matsuoka Y, Akechi T, Uchitomi Y, et al: Biomedical and psychosocial determinants of posttraumatic intrusive recollections in breast cancer survivors. *Psychosomatics* 46:203-211, 2005
8. Morita T, Akechi T, Uchitomi Y, et al: Late referrals to specialized palliative care service in Japan. *J Clin Oncol* 23:2637-2644, 2005
9. Morita T, Uchitomi Y, et al: Development of a clinical guideline for palliative sedation therapy using the Delphi method. *J Palliat Med* 8:716-729, 2005
10. Morita T, Uchitomi Y, et al: Ethical validity of palliative sedation therapy; a multicenter, prospective, observational study conducted on specialized palliative care units in Japan. *J Pain Symptom Manage* 30:308-319, 2005
11. Morita T, Uchitomi Y, et al: Efficacy and safety of palliative sedation therapy; a multicenter, prospective, observational study conducted on specialized palliative care units in Japan. *J Pain Symptom Manage* 30:320-328, 2005
12. Morita T, Akechi T, Uchitomi Y, et al:

- Opioid rotation from morphine to fentanyl in delirious cancer patients; an open-label trial. *J Pain Symptom Manage* 30:96-103, 2005
13. 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* 44:399-405, 2005
 14. Nakaya N, Uchitomi Y, et al: Personality and cancer survival; the Miyagi cohort study. *Br J Cancer* 92:2089-2094, 2005
 15. Okamura M, Akechi T, Uchitomi Y, et al: Psychiatric disorders following first breast cancer recurrence; prevalence, associated factors and relationship to quality of life. *Jpn J Clin Oncol* 35:302-309, 2005
 16. Shimizu K, Akechi T, Uchitomi Y, et al: Usefulness of the nurse-assisted screening and psychiatric referral. *Cancer* 103:1949-1956, 2005
 17. Sugawara Y, Akechi T, Uchitomi Y, et al: Occurrence of fatigue and associated factors in disease-free breast cancer patients without depression. *Support Care Cancer* 13:628-636, 2005
 18. Yoshikawa E, Akechi T, Uchitomi Y, et al: No adverse effects of adjuvant chemotherapy on memory function and hippocampal volume in Japanese breast cancer survivors. *Breast Cancer Res Treat* 92:81-84, 2005
 19. 嶋本正弥, 内富庸介, 他: がんとうつ. *心療内科* 9:391-395, 2005
 20. 嶋本正弥, 内富庸介, 他: 癌の進行に伴う精神症状; 診断と治療. *癌の臨床* 51:205-211, 2005
 21. 嶋本正弥, 内富庸介, 他: 向精神薬の使い方. *心療内科* 9:101-106, 2005
 22. 中谷直樹, 内富庸介, 他: がんとうつ. *心療内科* 9:95-100, 2005
 23. 森田達也, 明智龍男, 内富庸介, 他: 緩和ケアについての改善点と不満足な点; 遺族からの示唆. *緩和ケア* 15:251-258, 2005
 1. Akechi T, Uchitomi Y, et al: Screening for depression in terminally ill cancer patients in Japan. 52th Annual Meeting Academy of Psychosomatic Medicine. Poster Session. 2005. 11, New Mexico, USA
 2. Shimizu K, Akechi T, Uchitomi Y, et al: Usefulness of the nurse-assisted screening and psychiatric referral program. 52th Annual Meeting Academy of Psychosomatic Medicine. Poster Session. 2005. 11, New Mexico, USA
 3. 明智龍男, 内富庸介, 他: 終末期がん患者の適応障害、うつ病、外傷後ストレス障害の関連要因および予測要因. 第10回日本緩和医療学会総会第18回日本サイコオンコロジー学会総会合同大会. 一般演題. 2005. 6, 横浜
 4. 小早川誠, 明智龍男, 内富庸介, 他: 肺がん患者におけるうつ病と血清リン脂質オメガ3系脂肪酸の関連. 第24回躁うつ病の薬理・生化学的研究懇話会. 一般演題. 2005. 6, 熱海
 5. 秋月伸哉, 明智龍男, 内富庸介, 他: がん患者の適応障害と大うつ病の簡便なスクリーニングの開発; つらさと支障の寒暖計. 第18回日本総合病院精神医学会総会. 一般演題. 2005. 11, 島根
 6. 清水研, 明智龍男, 内富庸介, 他: 看護師と精神科による抑うつの早期発見、治療の取り組み; 実施可能性と有用性の検討. 第18回日本総合病院精神医学会総会. 一般演題. 2005. 11, 島根
 7. 岡村優子, 明智龍男, 内富庸介, 他: 乳がん初再発後の精神疾患; 有病率、関連因子、生活の質との関係. 第18回日本総合病院精神医学会総会. 一般演題. 2005. 11, 島根
- 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
なし。

学会発表

厚生労働科学研究費補助金（第3次対がん総合戦略研究事業）
分担研究報告書

がん患者の疼痛とその他の身体症状に対する支持療法の開発

分担研究者 下山直人 国立がんセンター中央病院麻酔・緩和ケア科医長

研究要旨：「目的および方法」これまでの報告では、全身投与されたモルヒネは μ 受容体がないと鎮痛効果がなく、モルヒネの鎮痛作用はオピオイドの κ 、 δ 受容体にも結合するが μ 受容体を中心であると言われてきた。これを確認するため、 μ 受容体欠損マウスを用い、モルヒネをくも膜下投与し脊髄レベルでの鎮痛効果を確認した。「結果」モルヒネの量は、野生種に比べ多い量が必要であったが、 μ 受容体欠損マウスにおいてもモルヒネのくも膜下投与は鎮痛効果をあらわし、全身投与とは異なる結果となった。 κ 受容体は鎮痛効果を表したが、野生種に比べて効果は多少減弱した。 δ 受容体作動薬は野生種でも欠損マウスでも鎮痛効果は認められなかった。「考察」脊髄レベルでは、 μ 受容体がなくともモルヒネは鎮痛効果を表し、その作用は κ 受容体を介するものと考えられた。 κ 受容体の作用が減弱していることから、脊髄レベルでの μ と κ 受容体の相互作用が示唆された。この結果から、脊髄レベルでの κ 受容体作動薬と μ 受容体作動薬との相互作用を利用した鎮痛法の可能性が検討されるべきである。

A. 研究目的

モルヒネの全身投与による鎮痛効果、脊髄レベルでの鎮痛効果が異なるかどうか検討し、異なる場合にはその受容体との関係を検討する。それを利用し難治性の疼痛に対する脊髄レベルでの新しい鎮痛法の開発に結びつける。

B. 研究方法

C57BL/6 マウスで μ 受容体欠損マウスと野生種をコントロールとして比較した。 μ オピオイド受容体欠損マウス (C57BL/6) 70 匹を用いた。コントロールとして wild type C57BL/6J マウス 58 匹を用いた。脊髄への薬剤の投与は 3-5 μ l の量で 30G 針で投与した。痛みの評価は tail-flick test (熱刺激) を行った。選択的な κ 受容体作動薬は U50,488H、選択的 δ 受容体作動薬としては DPDPE、SNC80 を使用した。

(倫理面への配慮)

動物を使用する場合には該当する施設の動物実験に関する倫理委員会の承認のもとに行う。人間に対しての研究に関しては、当該施設の倫理委員会承認のもとに行う。

C. 研究結果

Tail-flick による latency は、欠損マウス、野

生種でそれぞれ $3.00 \pm 0.26s$ 、 $2.93 \pm 0.26s$ であり、変わらなかった。いずれもモルヒネの投与によって鎮痛効果の発現が見られたが、欠損マウスの方が同じ鎮痛効果を得るためには高用量が必要であった。 κ 受容体アゴニストである U50,488H を投与したが、いずれも鎮痛効果の発現が見られたものの同様に必要量に差が見られた。その作用は、 κ 受容体拮抗薬によって拮抗された。 δ 受容体作動薬は鎮痛には影響しなかった。

D. 考察

モルヒネは本来 μ 、 κ 、 δ 受容体のいずれにも作用するが、 μ 受容体が欠損していると、モルヒネ全身投与による鎮痛は起こらないと考えられている。脊髄レベルにおいてはこれまで報告はなく、今回それを検証した。結果として μ 受容体欠損マウスにおいてもモルヒネは鎮痛効果をあらわしたが、その程度は減弱していた。 κ 受容体作動薬も同様であり、 δ に関しては鎮痛効果が認められなかった。このことから脊髄レベルでは、 μ と κ の状態の間には相互作用があることが判明した。現在使用されているオピオイドはモルヒネだけではなく、オキシコドン、フェンタニルも多く使用されている。特にオキシコドンは κ 受