

表3) 再体験の出現頻度

	度数	パーセント
なし	9	28.1
あり	23	71.9
合計	32	100.0

表4) 回避・麻痺の出現頻度

	度数	パーセント
なし	15	46.9
あり	17	53.1
合計	32	100.0

表5) 過覚醒の出現頻度

	度数	パーセント
なし	7	21.9
あり	25	78.1
合計	32	100.0

表6) ASDの出現頻度

	度数	パーセント
なし	25	78.1
あり	7	21.9
合計	32	100.0

表7) PTSDの出現頻度

	度数	パーセント
なし	26	81.3
あり	6	18.8
合計	32	100.0

トラウマ関連症状としては、睡眠障害、悪夢、分離不安、全般性不安、特定の恐怖、パニック、うつ、希死念慮、多動・衝動性、イライラ、気分易変性、興奮、食行動異常（食欲不振、過食など）、身体化症状（外傷や身体的根拠のない頭痛、腹痛、嘔吐、倦怠感など）、転換・解離、空想癖・没頭、知覚変容・幻覚、感覚過敏、不登校・登園拒否について調べたところ表8に示すとおりであった。

表8) 出来事の後に見られた症状（ケースによる重複あり）

症状	度数	%
睡眠障害	21	65.6
分離不安	16	50.0
身体化	16	50.0
抑うつ	15	46.9
イライラ	12	37.5
特定の不安・恐怖	8	25.0
全般性不安	8	25.0
多動・衝動性	8	25.0
不登校	7	21.9
気分易変性	7	21.9
知覚変容・幻覚	6	18.8
興奮	6	18.8
転換・解離	5	15.6
パニック	4	12.5
食行動異常	4	12.5
感覚過敏	4	12.5
空想・没頭	3	9.4
悪夢	3	9.4
希死念慮	1	3.1

以上の各要因全て（性別、トラウマとなった出来事、出来事に付随する状況、トラウマ関連症状の有無）について、ASDあるいはPTSDの出現に関与するか否かをカイ2乗検定を用いて解析したところ、ASDについては、裁判、取材のある群のほうがないものに比べて、また睡眠障害、分離不安、全般性不安、パニック、イライラ、感覚過敏のある群がない群に比べてASD発症が多かった（表9）。PTSDについては、本人身体的受傷が在ること、警察の関与、取調べ、裁判、取材のあることが発症を多くする要因であり、睡眠障害、悪夢、全般性不安、パニック、うつ、イライラ、知覚変容、不登校がPTSD群で多く見られた（表10）。なお、トラウマとなった出来事別にはASD、PTSDとも出現頻度に差はなかった。

表 9) ASD に関連する要因

		ASD		
		なし	あり	
裁判	なし	18	2	p < .05
	あり	4	4	
取材	なし	24	5	p < .05
	あり	1	2	
睡眠障害	なし	11	0	p < .05
	あり	14	7	
分離不安	なし	15	1	p < .05
	あり	10	6	
全般性不安	なし	22	2	p < .01
	あり	3	5	
パニック	なし	24	4	p < .05
	あり	1	3	
イライラ	なし	18	2	p < .01
	あり	7	5	
感覚過敏	なし	24	4	p < .01
	あり	1	3	

表 10) PTSD に関連する要因

		PTSD		
		なし	あり	
本人の身体的外傷	なし	18	1	p < .05
	あり	8	5	
警察	なし	15	0	p < .05
	あり	9	3	

取調べ	なし	17	1	p < .05
	あり	5	3	
裁判	なし	19	1	p < .05
	あり	5	3	
取材	なし	25	4	p < .05
	あり	1	2	
睡眠障害	なし	11	0	p < .05
	あり	15	6	
悪夢	なし	24	5	p < .05
	あり	2	1	
全般性不安	なし	23	1	p < .01
	あり	3	5	
パニック	なし	25	3	p < .01
	あり	1	3	
うつ	なし	16	1	p < .05
	あり	10	5	
イライラ	なし	19	1	p < .05
	あり	7	5	
知覚変容・幻覚	なし	23	3	p < .05
	あり	3	3	
不登校	なし	22	2	p < .05
	あり	4	3	

治療については、精神療法（ブリーフサイコセラピー、遊戯療法、個人精神療法を含む）を行ったもの24例（75.0%）、親ガイダンス30例（93.8%）、薬物療法4例（12.5%）であった。

転帰の評価は、受傷から0ヶ月～56ヶ月時点と幅があり、平均20.8±14.0ヶ月であるが、以下の基準に基づいて評価した。

治癒：トラウマ関連症状が消失し、全般的適応が良好

軽快傾向：ピーク時のトラウマ症状に比較して、症状は軽減され、全般的適応が良好

不変：トラウマ性の症状が変わらず、全般的適応も変わらない

慢性化：トラウマ性の症状が持続・遷延し、全般性適応も良好ではない

再燃・動揺：トラウマ症状が一旦軽快した後、再燃したり動揺傾向を示したもの

上記の基準で検討したところ、治癒4例（12.5%）、軽快傾向14例（43.8%）、不変3例（9.4%）、慢性化6例（18.8%）、再燃・動揺5例（15.6%）であった。これらの予後に関与した因子について、治癒、軽快傾向を予後良好群、不変、慢性化、再燃・動揺を予後不良群として比較検討した結果、受傷後12ヶ月以上の予後に影響した因子は、今回の症例群では、男子の方が女子よりも予後不良群が多く、多動衝動性のある方がないものに比べて予後不良であった（表11、12）。なお、トラウマとなった出来事別の比較、ASDやPTSDの出現の有無のよっては、長期予後に有意差はみられなかった。

表11) 長期予後に関連した要因1：性別

性別		長期予後	
		予後良好	予後不良
男	度数	2	6
女	度数	8	2

P<.05

表12) 長期予後に関連した要因2：多動衝動性

多動衝動性		長期予後	
		予後良好	予後不良
なし	度数	10	4
あり	度数	0	4

p<.05

#### D. 考察

単回性トラウマによって生じる子どもの精神的問題として、今回の症例群ではASDが生じる頻度は21.9%、PTSDは18.8%であり、こうむったトラウマの種別には関係なく生じることが示された。昨年度の調査では、トラウマ別の特徴として交通事故の転帰期間が長く、性被害では食行動異常が多く、転帰期間が短いなどの傾向がみられた<sup>1)</sup>が、今回、ASDとPTSDの出現頻度に差がなかったことは、病院を受診する臨床群ではある程度症状が出現している点を考慮しても、実際に生じたトラウマティックな出来事は何であれ、子どもにとって重大な心理的衝撃となりうることを示唆される。

トラウマの中核的症候群については、過覚醒の頻度が78.1%と最も高く、次いで再体験71.9%、回避・麻痺53.1%であった。昨年度の調査でも明らかであったが、子どもが睡眠障害や多動・衝動性を現すことは比較的多く、過覚醒は親にも気づかれやすいと思われる。一方、回避・麻痺については、子ども自身が時間的感覚や漠然とした感覚を十分に認知したり表現したりできない時期である場合、把握することは困難である点も考慮しなくてはならない。この点は、できればCAPS-CAのような構造化面接を行って評価することが望ましいと思われる。

トラウマの周辺群の症状は多岐にわたる。睡眠障害、全般性不安、パニック、イライラが見られたら、ASDあるいはPTSDの頻度が高まるので注意を要する。また、PTSD群ではうつや不登校が多かったが、これらを合併した症例は、PTSD症状遷延の結果と考えられるものが多かった。たとえば、事故後身体的外傷は回復し、一旦は学校へ復帰したものの、しばしば不調を訴え断続的不登校あるいは学校不適応状態で長期欠席に

至っている学童期例 2 例や、被害後、当初は頑張って登校していたが、PTSD を発症し、受傷数ヵ月後から抑うつ、不登校に至った思春期症例 2 例などが含まれている。つまり、様々な症状が ASD や PTSD と関連して出現するのみならず、PTSD の結果生じる問題も、子どもの社会的適応に大きく影響する可能性があると考えられる。

予後に関しては、治癒 4 例 (12.5%)、軽快傾向 14 例 (43.8%) であり、過半数で予後良好であったが、不変 3 例 (9.4%)、慢性化 6 例 (18.8%)、再燃・動揺 5 例 (15.6%) の予後不良が 43.8%であった。中でも、一旦は軽快傾向と評価されていた症例で、1 年後に症状が再燃あるいはその間の動揺する症状の出没があったために案じた親が受診させた症例が 2 例、軽快傾向に至る前に経済的理由等で中断せざるをえなかった症例が 2 例あった。内 2 例は記念日反応と思われたが、他の 2 例は無関係に症状が動揺していた。このことは、子どもでも、トラウマティックな出来事の後に症状が軽快傾向に見えても精神症状は再燃・動揺する可能性があることに注意しなくてはならない点である。また、予後に関与した因子のうち、性別では男子により長期予後不良例が多かったことは、今回の症例群の特徴として、事件性の高い重大なトラウマ被害を受け PTSD を発症しているケースに男子が多いこと、女子例では性被害、交通事故などの被害後比較的早期に介入できたケースが多かったことなどが原因として考えられる。さらに、トラウマ後に生じた多動・衝動性は、子どもの場合過覚醒の一型とも考えられるし、場合によっては再体験症状のある時に落ち着かなくなってしまう場合もありうるが、これらが予後不良の要因であることは興味深いことである。先にも述べたように、子どもには内的体験を表現する力が限られているために、このような行動面で評価できる点は重要な所見と考える。

以上から、子どものトラウマティックな出来事に関連する精神症状を考える場合、単に ASD や PTSD の症状にとらわれることなく、広く継時的に精神的変化を追う必要があると考える。

#### E. 結論

子どもの単回性トラウマによって生じる ASD は 21.9%、PTSD は 18.8%であり、こうむったトラウマの種別に関係なく生じることが示された。トラウマ症状は、過覚醒 78.1%、再体験 71.9%、回避・麻痺は 53.1%にみられた。さらに、随伴症状として、睡眠障害、全般性不安、パニック、イライラが見られた場合、ASD あるいは PTSD の頻度が高まるので注意を要する。また、PTSD 群ではうつや不登校が多かったが、これらは PTSD の結果生じる問題とも考えられた。長期予後にはトラウマ別の差異や、ASD、PTSD の有無による差異はなく、子どものトラウマ反応を考える場合、広く継時的に精神的変化を追う必要があると考えられた。

#### F. 健康危険情報

特記すべき事項なし。

#### G. 研究発表

学会発表

1. 笠原麻里：トラウマに曝された子どものこころの発達過程—発達課題の乗り越えの重要性。第 5 回日本トラウマティック・ストレス学会，2006. 3. 10-11，神戸

#### H. 参考文献

奥山眞紀子、笠原麻里、細金奈奈、縄手満、木野内由美子、泉真由子、酒井裕一、本間靖啓：子どもの単回性トラウマによる心的外傷に関する研究。厚生労働科学研究費補助金（こころの健康科学研究事業）主任研究者金吉晴，分担研究報告

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** 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（1 年時調査）及びその後 2 年以上経過した時点（3 年時調査）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、症例集積が終了し、脳画像解析に着手した。乳がん生存者を対象にした症例集積の結果、105 名から 1 年時調査のデータが得られた。内、61 名が 3 年時調査に参加し、データが得られた。同様に同地域に在住の健常対照者の調査も二時点で行い、baseline 調査として 55 名、その内 37 名が follow-up 調査に参加し、データを得た。現在これらデータの背景要因、がんに関連する侵入性想起の有無についての解析及び部分脳体積の測定を行なっている。

**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。前年度に引き続き、術後 3-15 ヶ月経過した乳がん生存者に対する横断調査（baseline: 1 年時調査）及び、1 年時調査から 2 年以上経過した時点の調査（follow-up: 3 年時調査）を行い、縦断観察の症例集積を行なった。また、同一地域に在住の健常対照者についても調査を行なった。

**B. 研究方法**

対象者

対象者は 1998 年 5 月 19 日から 2002 年

12 月 28 日の間に国立がんセンター東病院乳腺外科外来においてリクルートを行った。初回乳がん手術（生検を除く）記録を元に、1998 年 2 月 18 日から 2001 年 9 月 28 日の間に手術を受けた全ての患者を選択し、初回乳がん術後 3 ヶ月以上 15 ヶ月未満の患者に対して調査を行った。取り込み基準は、1) 女性、2) リクルート可能期間内に 18 歳から 55 歳とした。性差による脳の違いを最小限にするために女性のみを選んだ。除外基準は、1) 過去のがん治療歴、二重がん、2) 同時性両側性乳がん、3) 明らかながんの残遺・転移及び再発、4) 化学療法また放射線治療中、5) 不安障害および感情障害以外の精神疾患・神経疾患の既往、意識消失を伴う頭部外傷の既往及び精神・神経に作用する疾患の既往、6) 過去 1 ヶ月以内の神経・精神に影響する薬の服用、7) 物質乱用や依存の既往、8) 第一または第二近親者の早発痴呆の既往、9) Eastern Cooperative Oncology Groups により定義された

Performance Status で評価した、日常生活に影響する程度の身体症状の存在、10) Mini-Mental State Examination 点数 23 点以下で定義した認知機能障害、11) がん診断前の大うつ病または PTSD の既往とした。

1 年時調査の後、3 年時調査として、更に 2 年以上経過した時点で再度対象者調査を行なった。

健常対照者の集積は、がんの診断・治療の経験のない、上記がん患者と同地区に在住の女性を、新聞広告、患者からの紹介により募集した。適格基準、除外基準は、乳がんがない以外は同様である。

得られた全 MRI 画像を匿名化し、左海馬・扁桃体測定用画像（左画像）と同画像を左右反転させた右海馬・扁桃体測定用画像（右画像）を作成し、これら全ての画像に加え、評価者内測定信頼性、評価者間測定信頼性の指標としての級内相関値を算出するための画像をそれぞれ 30 画像ずつ（重複あり）追加し、606 画像の測定順をランダム化した後測定を開始した。

MRI の撮像は GE 社製、1.5 テスラ Signa scanner を用い、前後交連線に垂直な 1.5 ミリ厚の冠状断スライス 124 枚を撮像した。撮像条件は TR = 25 msec, TE = 5 msec, flip angle = 45 degree, number of excitations = 2, matrix = 256×256 pixels, field of view = 230mm の 3D SPGR シークエンスとした。画像解析ソフトは ANALYZE-PC ソフトウェア version 3.0 (Biomedical Imaging Resource, Mayo Foundation, Rochester, MN, USA) を用いた。海馬頭部と扁桃体、海馬尾部と視床後部の区別、扁桃体の前縁境界は、他の脳部位と区別が困難であるため、補助線や外的基準（海馬・扁桃体以外の特徴的な脳内構造物）を用い、ある部分は画一的に除外する方法を採用した。

記憶機能検査として Wechsler 記憶機能検査改訂版を実施した。本検査は拒否率が他調査項目よりも比較的高いと予想されたため、本項目を拒否しても MRI 撮像を含め他調査が可能であれば本研究の対象者として組み入れることとした。記憶機能検査の注意集中、即時性言語性記憶、即時性視覚性記憶、遅延再生それぞれの得点を年齢補正した指標を算出した。ただし、健常対照者の follow-up 調査時には記憶機能調査を

実施しなかった。

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 者間の診断の一致度は 1.0 であった。また、抑うつ不安尺度 Hospital Anxiety Depression Scale (HADS)、不安状態特性尺度 State Trait Anxiety Inventory (STAI)、性格傾向は 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、医学的要因として術後日数、病期、手術形式、化学療法の有無と使用レジメ、放射線治療の有無、それぞれの時期と期間、量、手術標本の病理学的報告、PS、がん罹患以前の心理的因子などを含め、診療録および構造化面接にて聴取した。

（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

期間中に初回乳がんの手術を受けた 603 名の内、適格基準を満たす対象者は 359 名で、カルテ情報から除外基準（過去のがん治療歴又は二重がん 4 名、両側性同時性乳がん例 9 名、残遺・転移 6 名、調査対象期間までに再発 1 名、調査期間中に化学療法中もしくは放射線治療中 11 名、服薬中 6 名）を満たさない 322 名に、他の除外基準についての確認、調査内容についての説明及び書面による同意確認のための予備面接を試みた。しかし、68 名は調査期間中にコンタクトを失敗し（その内 2 名は乳がん外来主治医の判断、9 名は本来の調査期間外に間違って調査施行、3 名は調査期間途中

に年齢が超過、10名は調査期間の途中で再発転移または他がん罹患、44名は外来受診が無い調査リストからの漏れ、もしくは理由不明のためコンタクトに失敗した)、119名は調査を拒否し、その結果、135名から研究参加の同意が得られた。予備調査の結果、過去1ヶ月の間の服薬で9名、精神神経疾患および頭部外傷、他疾患の既往で3名が除外された。123名にSCID及びMRIを施行した。MRI撮像の失敗のため3名、MRI画像上がんの脳転移のため1名が除外され、物質依存乱用又は不安障害・感情障害以外の精神疾患既往のある1名、がん前の大うつ病又はPTSDの既往が判明した13名(大うつ病10名、PTSD9名:重複あり)が除外された。その結果105名がbaseline調査を終了した。105名中、1年時調査までのがんに関連する侵入性想起の既往のあった患者は70名であった。

1年時調査の後、3年時調査として、上記調査時点から更に2年以上経過した時点で再度対象者調査を行なった。その期間中に、9名ががんの再発・転移、他がん罹患のために除外され、96名に再度2年後の追跡調査のためコンタクトを試みたが10名に会うことができず、18名が追跡調査を拒否し、1名がMRI撮像禁忌、6名がMRI撮像を失敗し、結果、61名からデータが得られた。61名中、1年時調査までにがんに関連する侵入性想起のあった患者は40名であった。3年時調査までのがんに関連する侵入性想起のあった患者は44名であった。

健常対照者集積の結果、適格条件を満たす健常対照者は109名応募があり、予備調査の結果、10名が過去1ヶ月以内の服薬、37名が精神疾患の既往、4名が神経疾患・頭部外傷・他身体疾患の既往、1名がMMSE24点未満、2名がMRI撮像の失敗で除外され55名がbaseline調査の解析対象者として選択された。このbaseline調査から2年以上経過した時点で再度follow-up調査を行なったが、6名がコンタクトミス、11名が調査参加拒否、1名がMRI撮像の失敗により除外され、最終的に37名が解析対照となった。

上記の結果をまとめると、1年時調査のがん患者は105名、それに対するbaseline健常対照者が55名、この調査から2年以上

経過した時点で行った3年時調査のがん患者は61名、対応するfollow-up健常対照者が37名という結果を得た。

上記の調査から得られた画像データを元に、マニュアルトレースによる海馬扁桃体体積測定を開始し、これまでに140例の測定が終了した。100例までの評価者内級内相関値は海馬では0.98、扁桃体では0.99であり、良好な結果を現在まで得ている。

#### D. 考察

今後、海馬・扁桃体の体積計測を継続すると共に、得られたデータから二次的に、voxel-based morphometryなどの手法を用いて、海馬・扁桃体を含めた前頭皮質、辺縁系の脳形態の比較等が可能である。

#### E. 結論

順調に症例集積が終了し、海馬・扁桃体体積の計測中である。今後、縦断的な解析を含めた、がんに関連する侵入的な想起と脳形態の関連の結果が得られる。

#### F. 健康危険情報

特記事項なし。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

1. 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
2. Fujimori M, 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, 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, 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, et al: Harmony-seeking and the risk of prostate cancer; a prebiopic study. *J Psychosom Res* 59:167-174, 2005
  7. Matsuoka Y, Uchitomi Y, et al: Biomedical and psychosocial determinants of posttraumatic intrusive recollections in breast cancer survivors. *Psychosomatics* 46:203-211, 2005
  8. Morita 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, 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, 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, Uchitomi Y, et al: Usefulness of the nurse-assisted screening and psychiatric referral. *Cancer* 103:1949-1956, 2005
  17. Sugawara Y, 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, 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. 森田達也, 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
  20. 嶋本正弥, 内富庸介, 他: がんとうつ. *心療内科* 9:391-395, 2005
  21. 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
  22. 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
  23. 中谷直樹, 内富庸介, 他: がんと疫学. *心療内科* 9:95-100, 2005
2. 学会発表
    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, 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, 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, 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, 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, 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。

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

SSRI によるヒト脳内シグマ-1 受容体の占拠率に関する PET 研究

分担研究者 橋本謙二（千葉大学社会精神保健教育研究センター）  
研究協力者 石川雅智、伊豫雅臣（千葉大学大学院医学研究院精神医学）  
石井賢二、織田圭一、木村祐一、石渡喜一  
（東京都老人医療センター・ポジトロン医学研究施設）

**研究要旨** PTSD などの重度ストレス障害の治療には、選択的セロトニン再取り込み阻害薬（SSRI）などが使用されている。我が国で使用されている SSRI であるフルボキサミンとパロキセチンを比較した場合、フルボキサミンは脳内シグマ-1 受容体に親和性を示すが、パロキセチンはシグマ-1 受容体に親和性が弱いことが報告されている。今回、PET を用いた研究により、フルボキサミンはヒト脳内シグマ-1 受容体に結合するが、パロキセチンは結合しないことを明らかにした。本研究結果より、フルボキサミンの作用にはセロトニン再取り込み阻害作用以外に、シグマ-1 受容体への作用が寄与している可能性が示唆された。

**A. 研究目的**

PTSD などの重度ストレス障害の治療には、選択的セロトニン再取り込み阻害薬（SSRI）が使用されており、我が国ではフルボキサミンとパロキセチンの二つの SSRI が臨床で使用されている。

シグマ受容体のサブタイプの一つであるシグマ-1 受容体は統合失調症、うつ病、不安障害などの精神疾患の病態に関与していることが示唆されている。我々は、三環系抗うつ薬や SSRI がシグマ-1 受容体に対して高い親和性あるいは中程度の親和性を有することを報告した。抗うつ薬の中で、フルボキサミンがシグマ-1 受容体に対して最も高い親和性を示したが、パロキセチンは非常に弱かった。この結果は、フルボキサミンの作用メカニズムにシグマ-1 受容体に関与している可能性を示唆している。

今回、ヒト脳内シグマ-1 受容体への SSRI の作用を明らかにする目的で、シグマ-1 受容体に対する選択的なトレーサー [C-11]SA4503 を用いて脳内シグマ-1 受容体に対するこれら二つの SSRI の占拠率の違いを PET を用いて調べた。

**B. 研究方法**

健常被験者（男性）をフルボキサミン投与群とパロキセチン投与群の 2 群に分け、フルボキサミン群についてはフルボキサミ

ン 50mg、100mg、150mg、もしくは 200mg 服用前後に PET 検査を施行する。パロキセチン群についてはパロキセチン 20mg 服用前後に PET 検査を施行する。検査方法は、東京都老人医療センター・ポジトロン医学研究施設附属診療所において診察目的で行われている PET 検査と同様に行った。検査に使用する放射性薬剤は、[C-11]SA4503 で、短寿命放射性薬剤臨床利用委員会で承認を得、品質管理基準を満たした薬剤を臨床利用指針に従って用いた。検査においては、プロトコールに従ってこの薬剤を静脈注射によって投与し、ポジトロン断層装置で撮影した。薬剤内服時には採血をし、それぞれの薬剤の血中濃度を測定した。測定値の定量化のため、被験者の橈骨動脈に留置したカテーテルより撮影と同時に採血を行い、血液中の放射能および代謝物を測定した。データの解析は当施設のコンピューターシステムで行い、脳シグマ-1 受容体結合能とフルボキサミン・パロキセチンによる占拠率を算出した。解剖学的に詳細な情報を必要とする場合は MRI 撮影を合わせて行い、コンピューター上で PET 画像とともに解析した。MRI 検査は東京都老人医療センターに研究用として依頼した。

（倫理面への配慮）

本研究は千葉大学大学院医学研究院および東京都老人医療センターの倫理委員会

承認後、被験者には文書による同意を得て行なった。

### C. 研究結果

フルボキサミン (50mg) の服用 5 時間後、脳内シグマ-1 受容体への放射能の集積は服用前と比較して著明に減少した (図)。フルボキサミン (100mg-200mg) の服用も同様に、シグマ-1 受容体を占拠することがわかった。

しかしながらパロキセチン (20mg) の服用は、ヒト脳内シグマ-1 受容体への占拠は確認されなかった (図)。

### D. 考察

今回の PET 研究により、フルボキサミンはヒト脳内シグマ-1 受容体に作用するが、パロキセチンはヒト脳内シグマ-1 受容体に作用しないことが示唆された。また今回の結果は、以前ラット脳膜ホモジネートで報告した結果と同様であった。

ヒト脳内シグマ-1 受容体の結合脳 (Binding Potential) とシグマ-1 受容体への占拠率 (%) に関しては、現在、解析中である。さらに今後、薬物の血液中濃度と脳内シグマ-1 受容体の占拠率の関係を調べる予定である。

今回の結果より、フルボキサミンの作用にはセロトニン再取り込み阻害作用以外に、脳内シグマ-1 受容体への作用が関与している可能性が示唆された。さらに、「C-11」SA4503 を用いたヒト脳内シグマ-1 受容体の PET 研究は、PTSD などの精神疾患の研究に応用できるものと思われる。

### E. 結論

「C-11」SA4503 を用いたヒト脳内シグマ-1 受容体の PET 研究により、SSRI の一つであるフルボキサミンはヒト脳内シグマ-1 受容体に作用することが明らかになった。

### 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

1. 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. and Iyo, M. Association study of the brain-derived neurotrophic factor gene polymorphisms and methamphetamine abusers in Japan. *Am. J. Med. Genet.* 132B: 70-73, 2005.
2. Okamoto, H., Shimizu, E., Ozawa, K., Hashimoto, K. and Iyo, M. Lithium augmentation in milnacipran-refractory depression for the prevention of relapse following electroconvulsive therapy. *Aust. N.Z. J. Psychiatry* 39: 108, 2005.
3. Hashimoto, K., Engberg, G., Shimizu, E., Nordin, C., Lindstrom, L.H. and Iyo, M. Elevated glutamine/glutamate ratio in cerebrospinal fluid of first episode and drug naive schizophrenic patients. *BMC Psychiatry* 5: 6, 2005.
4. Koike, K., Hashimoto, K., Fukami, G., Okamura, N., Zhang, L., Ohgake, S., Koizumi, H., Matsuzawa, D., Kawamura, N., Shimizu, E. and Iyo, M. The immunophilin ligand FK506 protects against methamphetamine-induced dopaminergic neurotoxicity in mouse striatum. *Neuropharmacology* 48: 391-397, 2005.
5. Tatsumi, R., Fujio, M., Satoh, H., Katayama, J., Takahashi, S., Hashimoto, K. and Tanaka, H. Discovery of the  $\alpha 7$  nicotinic acetylcholine receptor agonists. (R)-3'-(chlorothiophen-2-yl)spiro-1-azabicyclo[2.2.2]octane-3,5'-[1',3']-oxazolidin-2'-one as a novel, potent, selective, and orally bioavailable ligand. *J. Med. Chem.* 48: 2678-2686, 2005.
6. 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. and Iyo, M. A functional glutathione-S-transferase P1 polymorphism is associated with methamphetamine-induced psychosis in Japanese population. *Am. J. Med. Genet.* 135B: 5-9, 2005.
7. Koizumi, H., Hashimoto, K., Shimizu, E., Iyo, M., Mashimo, Y. and Hata, A. Further analysis of microsatellite in the BDNF gene. *Am. J. Med. Genet.* 135B: 103, 2005.
8. Hashimoto, K., Koizumi, H., Nakazato, M., Shimizu, E. and Iyo, M. Role of brain-derived neurotrophic factor in eating

- disorders: Recent findings and its pathophysiological implications. *Prog. Neuropharmacol. Biol. Psychiatry* 29: 499-504, 2005.
9. Salama, R.H., Muramatsu, H., Shimizu, E., Hashimoto, K., Ohgake, S., Watanabe, H., Komatsu, N., Okamura, N., Koike, K., Shinoda, N., Okada, S., Iyo, M. and Muramatsu, T. Increased midkine levels in sera from patients with Alzheimer's disease. *Prog. Neuropharmacol. Biol. Psychiatry* 29: 611-616, 2005.
  10. Hashimoto, K., Shimizu, E. and Iyo, M. Dysfunction of glia-neuron communication in pathophysiology of schizophrenia. *Curr. Psychiatry Rev.* 1: 151-163, 2005.
  11. Koike, K., Hashimoto, K., Takai, N., Shimizu, E., Komatsu, N., Watanabe, H., Nakazato, M., Okamura, N., Stevens, K.E., Freedman, R. and Iyo, M. Tropicisetron improves deficits in auditory P50 suppression in schizophrenia. *Schizophrenia Res.* 76: 67-72, 2005.
  12. \*Yamada, K., \*Ohnishi, T., \*Hashimoto, K., Ohba, H., Iwayama-Shigeno, Y., Takao, H., Toyota, T., Minabe, Y., Nakamura, K., Shimizu, E., Itokawa, M., Mori, N., Iyo, M. and Yoshikawa, T. Identification of multiple serine racemase (SRR) mRNA isoforms and genetic analyses of SRR and DAO in schizophrenia and D-serine levels. *Biol. Psychiatry* 57: 1493-1503, 2005. (\*equal contribution)
  13. Kobayashi, K., Shimizu, E., Hashimoto, K., Koizumi, H., Ohgake, S., Okamura, N., Koike, K., Matsuzawa, D., Nakazato, M. and Iyo, M. Serum brain-derived neurotrophic factor (BDNF) levels in patients with panic disorder: as a biological predictor of response to group cognitive behavioural therapy. *Prog. Neuropharmacol. Biol. Psychiatry* 29: 658-663, 2005.
  14. Shimizu, E., Hashimoto, K., Itoh, K., Kobayashi, K., Mitsumori, M., Koizumi, H., Ohgake, S., Okamura, N., Koike, K., Matsuzawa, D., Kumakiri, C., Nakazato, M., Komatsu, N. and Iyo, M. No association of the brain-derived neurotrophic factor (BDNF) gene polymorphisms with panic disorder. *Prog. Neuropharmacol. Biol. Psychiatry* 29: 708-712, 2005.
  15. Hashimoto, K., Engberg, G., Shimizu, E., Nordin, C., Lindstrom, L.H. and Iyo, M. Reduced D-serine to total serine ratio in the cerebrospinal fluid of drug naive schizophrenic patients. *Prog. Neuropharmacol. Biol. Psychiatry* 29: 767-769, 2005.
  16. Matsuzawa, D., Hashimoto, K., Shimizu, E., Fujisaki, M. and Iyo, M. Functional polymorphism of the glutathione peroxidase 1 gene is associated with personality traits in healthy subjects. *Neuropsychobiology* 52: 68-70, 2005.
  17. 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. and Iyo, M. Functional polymorphism of the NQO2 gene is associated with methamphetamine psychosis. *Addiction Biol.* 10: 145-148, 2005.
  18. Hashimoto, K., Shimizu, E., Komatsu, N., Watanabe, H., Shinoda, N., Nakazato, M., Kumakiri, C., Okada, S., Takei, N. and Iyo, M. No changes in serum epidermal growth factor levels in patients with schizophrenia. *Psychiatry Res.* 135: 257-260, 2005.
  19. Hashimoto, K., Koike, K., Shimizu, E. and Iyo, M.  $\alpha 7$  Nicotinic receptor agonists as potential therapeutic drugs for schizophrenia. *Curr. Med. Chem. - CNS Agents* 5: 171-184, 2005.
  20. Hashimoto, K., Fujita, Y., Shimizu, E. and Iyo, M. Phencyclidine-induced cognitive deficits in mice are improved by subsequent subchronic administration of clozapine, but not haloperidol. *Eur. J. Pharmacol.* 519: 114-117, 2005.
  21. Yamamoto, T., Sakakibara, R., Hashimoto, K., Nakazawa, K., Uchiyama, T., Liu, Z., Ito, T. and Hattori, T. Striatal dopamine level increases in the urinary storage phase in cats: An *in vivo* microdialysis study. *Neuroscience* 135: 299-303, 2005.
  22. Hashimoto, K., Iyo, M., Freedman, R. and Stevens, K.E. Tropicisetron improves deficient inhibitory auditory processing in DBA/2 mice: role of  $\alpha 7$  nicotinic acetylcholine receptors. *Psychopharmacol.* 183: 13-19, 2005.
  23. Hashimoto, K. Neonatal signs following exposure to SSRIs. *Hum.*

- Psychopharmacol. 20: 522, 2005.
24. Hashimoto, K. Glycine transporter inhibitors as therapeutic agents for schizophrenia. *Recent Patents on CNS Drug Discovery* 1: 43-53, 2006.
  25. Shimizu, E., Hashimoto, K., Ohgake, S., Koizumi, H., Okamura, N., Koike, K., Fujisaki, M. and Iyo, M. Association between angiotensin I-converting enzyme insertion/deletion gene functional polymorphism and novelty seeking personality in healthy females. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry* 30: 99-103, 2006.
  26. Iwayama, Y., Hashimoto, K., Nakajima, M., Toyota, T., Yamada, K., Shimizu, E., Itokawa, M., Hoshika, A., Iyo, M. and Yoshikawa, T. Analysis of correlation between serum D-serine levels and functional promoter polymorphisms of GRIN2A and GRIN2B genes. *Neurosci. Lett.* 394: 101-104, 2006.
  27. Ozawa, K., Hashimoto, K., Kishimoto, T., Shimizu, E., Ishikura, H. and Iyo, M. Immune activation during pregnancy in mice leads to dopaminergic hyperfunction and cognitive impairment in the offspring: a neurodevelopmental animal model of schizophrenia. *Biol. Psychiatry* in press.
  28. Hashimoto, K. and Ishiwata, K. Sigma receptor ligands: Possible applications as therapeutic drugs and as radiopharmaceuticals. *Curr. Pharm. Des.* in press.
  29. Shimizu, E., Hashimoto, K., Ochi, S., Fukami, G., Fujisaki, M., Okamura, N., Koike, K., Watanabe, H., Nakazato, M., Shinoda, N., Komatsu, N., Morita, F. and Iyo, M. Posterior cingulate metabolite changes may reflect cognitive deficits in schizophrenia, more than the left and right medial temporal lobes: a proton magnetic resonance spectroscopy investigation. *J. Psychiatry Res.* in press.
  30. Hashimoto, K., Fujita, Y. and Iyo, M. Phencyclidine-induced cognitive deficits in mice are improved by subsequent subchronic administration of fluvoxamine: Role of sigma-1 receptors. *Neuropsychopharmacology* in press.
  31. Hayashi, Y., Ishibashi, H., Hashimoto, K., Nakanishi, H. Potentiation of NMDA receptor-mediated responses through activation of the glycine site by microglia secreting soluble factor. *Glia* in press.
  32. 橋本謙二: 脳由来神経栄養因子 (BDNF). *心身医学* 9(1): 30-34, 2005.
  33. 橋本謙二: SSRIの作用機序に関する最新の知見. *トラウマチック・ストレス*: 3: 77-81, 2005.
  34. 橋本謙二: うつ病および不安障害におけるシグマ受容体の役割. *臨床精神薬理* 8: 1623-1629, 2005.
  35. 橋本謙二: 統合失調症の治療薬と分子医学. *細胞* 37: 569-572, 2005.
  36. 橋本謙二、伊豫雅臣: グルタミン酸受容体拮抗薬の神経保護作用: mGluR Group II 作動薬の神経保護作用. *Clinical Neuroscience* 24 (2): 197-199, 2006.
  37. 橋本謙二: 脳由来神経栄養因子 (BDNF) とうつ病. *脳* 21 9: 14-18, 2006.
  38. 橋本謙二: 社会不安障害の治療薬におけるシグマ-1受容体アゴニストの役割. *臨床精神薬理* 印刷中.
  39. 橋本謙二: うつ病と脳由来神経栄養因子 (BDNF). *日本薬理学雑誌* 印刷中.
2. 学会発表
1. Hashimoto, K., Hikida, T., Sawa, A. and Iyo, M. (2005) Levels of D-serine, L-serine, glutamate, glutamine, and glycine in postmortem brain of schizophrenia, bipolar disorder and major depression. The 35th Annual Meeting of Society for Neuroscience, Washington DC, USA. November 12-16, 2005.
  2. Okamura, N., Reinscheid, R.K., Civelli, O., Ohgake, S., Iyo, M. and Hashimoto, K. (2005) Protective effect of neuropeptide S on dizocilpine-induced psychosis and neurotoxicity. The 35th Annual Meeting of Society for Neuroscience, Washington DC, USA. November 12-16, 2005.
  3. Matsuzawa, D., Hashimoto, K., Shimizu, E., Maeda, K., Suzuki, Y., Mashimo, Y., Sekine, Y., Inada, T., Ozaki, N., Iwata, N., Harano, M., Komiyama, T., Yamada, M., Sora, I., Ujike, H., Hata, A., Sawa, A. and Iyo, M. (2005) Haplotype analysis of PICK1 gene polymorphisms and association with methamphetamine abusers in Japanese subjects. The 35th Annual Meeting of Society for Neuroscience, Washington DC, USA.

- November 12-16, 2005.
4. Zhang, L., Hashimoto, K., Shimizu, E. and Iyo, M. (2005) Protective effect of minocycline on behavioral changes and neurotoxicity in mice after administration of methamphetamine. The 35th Annual Meeting of Society for Neuroscience, Washington DC, USA. November 12-16, 2005.
  5. Stevens, K.E., Iyo, M., Freedman, R. and Hashimoto, K. (2005) Tropicisetron, a 5-HT<sub>3</sub> receptor antagonist and  $\alpha$ 7 nicotinic receptor agonist, improves sensory inhibition in DBA/2 mice. The 35th Annual Meeting of Society for Neuroscience, Washington DC, USA. November 12-16, 2005.
  6. Ohgake, S., Shimizu, E., Hashimoto, K., Okamura, N., Koike, K., Koizumi, H., Muramatsu, H., Muramatsu, T. and Iyo, M. (2005) Abnormal sensory motor gating and social interaction in midkine-deficient mice and the effects of antipsychotic treatment. The 35th Annual Meeting of Society for Neuroscience, Washington DC, USA. November 12-16, 2005.
  7. 張 琳、橋本謙二、清水英司、伊豫雅臣：覚醒剤による行動異常およびドパミン神経系の障害におけるミノサイクリンの効果。第32回日本脳科学会，2005。
  8. 橋本佐、橋本謙二、松澤大輔、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、氏家寛、伊豫雅臣：覚醒剤精神病とGlutathione S-transferase P1機能的遺伝子多型との関連について。第32回日本脳科学会，2005。
  9. 小池香、橋本謙二、高井信幸、清水栄司、小松尚也、渡邊博幸、中里道子、岡村斉恵、Karen E. Stevens, Robert Freedman, 伊豫雅臣：統合失調症の聴覚誘発電位P50の抑制障害に対するトロピセトロンの効果。第32回日本脳科学会，2005。
  10. 橋本謙二：統合失調症の病態におけるグリア細胞の関与。第32回日本脳科学会，2005。
  11. 橋本謙二、山田和男、大西哲生、大羽尚子、茂野佳美、鷹尾 瞳、豊田倫子、三辺義雄、中村和彦、清水栄司、糸川昌成、森 則夫、吉川武男、伊豫雅：統合失調症患者におけるセリンラセマーゼ遺伝子の解析。第35回日本神経精神薬理学会・第27回日本生物学的精神医学会合同年会、2005。
  12. 小池香、橋本謙二、高井信幸、清水栄司、小松尚也、渡邊博幸、中里道子、岡村斉恵、Karen Stevens, Robert Freedman, 伊豫雅臣：統合失調症の聴覚誘発電位P50の抑制障害に対するトロピセトロンの効果。第35回日本神経精神薬理学会・第27回日本生物学的精神医学会合同年会、2005。
  13. 大掛真太郎、清水栄司、橋本謙二、岡村斉恵、小池 香、小泉裕紀、松澤大輔、橋本 佐、張 琳、伊豫雅臣：ミッドカイン遺伝子多型と統合失調症との関連研究。第35回日本神経精神薬理学会・第27回日本生物学的精神医学会合同年会、2005。
  14. 橋本謙二、藤田有子、小池 香、清水栄司、伊豫雅臣：PCP誘発認知機能障害におけるフルボキサミンの改善作用：シグマ-1受容体の関与。第35回日本神経精神薬理学会・第27回日本生物学的精神医学会合同年会、2005。
  15. 小澤公良、橋本謙二、清水栄司、伊豫雅臣、岸本 充、石倉 浩：妊娠マウスにおける免疫活性化が仔の神経発達に与える影響。第35回日本神経精神薬理学会・第27回日本生物学的精神医学会合同年会、2005。
  16. 清水栄司、Ragaa salama H.M., 村松寿子、橋本謙二、大掛真太郎、渡邊博幸、小松尚也、岡村斉恵、小池 香、篠田直之、岡田真一、伊豫雅臣、村松 喬：アルツハイマー病患者における血清ミッドカインの上昇。第35回日本神経精神薬理学会・第27回日本生物学的精神医学会合同年会、2005。
  17. 橋本佐、橋本謙二、松澤大輔、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、氏家寛、伊豫雅臣：覚醒剤精神病とGlutathione S-transferase T1 (GSTT1) 遺伝子多型との関連について。第35回日本神経精

神薬理学会・第27回日本生物学的精神医学会合同年会、2005.

18. 深見悟郎、橋本佐、清水栄司、伊豫雅臣、橋本謙二：EtizolamおよびEthyl loflazepate が事象関連電位P300に及ぼす影響. 第17回日本アルコール精神医学会、2005.
19. 清水栄司、成田 都、渡邊博幸、小島尚、宮武亮輔、藤崎美久、橋本謙二、伊豫雅臣：methylone急性中毒：脱法ドラッグ単回使用により、一過性緊張状態を呈した一例. 第17回日本アルコー

ル精神医学会、2005.

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。

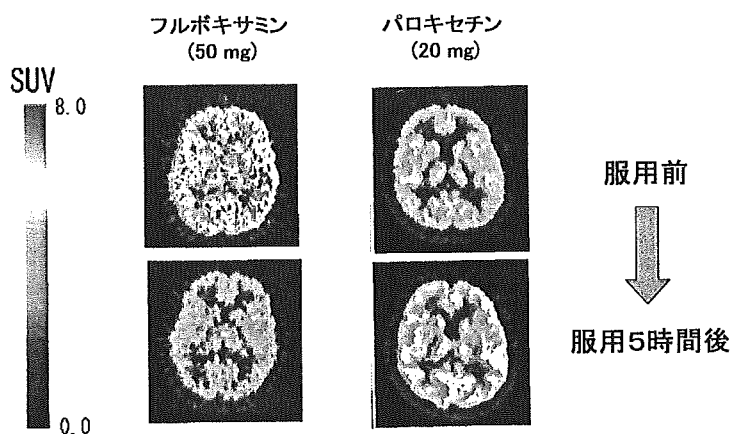


図1. フルボキサミン(50mg)あるいはパロキセチン(20mg)服用前後の脳内シグマ-1受容体分布

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  
認知機能に関する疫学研究

分担研究者 松岡 豊 国立精神・神経センター精神保健研究所・室長  
研究協力者 山田幸恵 早稲田大学人間科学学術院 助手  
石東嘉和 横浜市立みなと赤十字病院 精神科部長

**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。東京都東村山市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。適格者 497 名のうち、調査に同意した利用者は 318 名、有効回答 243 名であった。243 名中 86 名（35%）が認知機能低下を呈していることが示された。また、243 名中 90 名（37%）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

米国国立精神衛生疫学的医療圏研究所によると、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。高齢者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。

近年、高齢者のうつ病を中心とした精神障害の疫学研究が欧米を中心に多数行われてきているが、一致した結果は出ていない（Beekman, et al, 1999）。さらにこれらの研究対象者は、そのほとんどが地域在住の高齢者であり、施設入所高齢者の精神保健研究は少ない（Migita et al, 2005）。

わが国では、老人福祉法（昭和 38 年法律第 133 号）に規定する老人ホームとして、養護老人ホーム、特別養護老人ホーム、軽費老人ホームの 3 種類と、法律下でない有

料の老人ホームがある。その中で養護老人ホームは、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、であり、これらの高齢者の生活援助をしている。しかし、養護老人ホーム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、聾啞者、理解不足あるいは会話困難のもの、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、生活における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 B 棟の調査を行い、すべての利用者の調査を終了した。平成 16 年 9 月時点の老人ホーム全利用者は 697 名であった。入院していた利用者 63 名を除く 634 名を母集団とし、難聴もしくは聾啞のもの 66 名と、職員から接触の了解が得られなかった（精神疾患に罹患しているものを含む）35 名、理解不足あるいは会話困難なもの 28 名、調査終了までに接触できなかった 6 名、接触到ミスがあった 2 名を除く 497 名（男性：252 名、女性：245 名）が適格基準を満たした。調査に同意した利用者は 318 名（63.98%、男性：152 名、女性：166 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、243 名（48.89%）であった。

#### 1. 参加者背景

回答者の性別は、男性が 111 名（45.68%）、女性が 132 名（54.32%）であった。年齢は、

63～97 歳であり、60 代が 12 名（4.94%）、70 代が 111 名（45.68%）、80 代が 98 名（40.33%）、90 代が 22 名（9.05%）であった。男性の平均年齢は 76.40 歳（SD=5.80）、女性の平均年齢は 82.79 歳（SD=6.49）、全体の平均年齢は 79.87 歳（SD=9.95）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。

定期的に病院へ通院し投薬を受けているものは 204 名（83.95%）、通院をしていないものは 39 名（16.05%）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 6.97 時間（SD=1.90、範囲 1～15 時間）であった。生活におけるストレスがあると回答したものは 80 名（32.92）であり、そのストレスの程度の平均値は 6.22（SD=2.13）であった。

#### 2. 認知機能

MMSE の平均値は 24.41 点（SD=4.44、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 157 名（64.61%）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 86 名（35.39%）であった。男女別では、男性の平均値が 24.81（SD=4.72）、24 点以上のものは 78 名（70.27%）、23 点以下のものは 33 名（29.73%）であった。女性の平均値が 24.07（SD=4.18）、24 点以上のものは 79 名（59.85%）、23 点以下のものは 53 名（40.15%）であった。

なお、認知障害がないと考えられる対象者群と認知障害を有していると考えられる対象者群の年齢について t 検定を行ったところ、認知障害を有していると考えられる対象者群の年齢が有意に高かった（ $t = -3.01, p < .01$ ）。

#### 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 6.61 点（SD=6.13、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 90 名（37.04%）、健常とされる 7 点以下のものが 153 名（62.96%）であった。男女別に検討すると、男性の平均値は 6.99（SD=6.24）であり、8 点以上のものは 44 名（39.64%）、7 点以下

のものは 67 名 (60.36%) であった。女性の平均値は 6.30 (SD=6.05), 8 点以上のものは 46 名 (34.85%), 7 点以下のものは 86 名 (65.15%) であった。

認知障害がないと考えられる対象者の GHQ-30 得点の平均値は, 6.11 点 (SD=6.09, 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 51 名 (32.48%), 健常とされる 7 点以下のものが 106 名 (67.52%) であった。男女別に検討すると, 男性の平均値は 6.10 (SD=5.66) であり, 8 点以上のものは 27 名 (34.62%), 7 点以下のものは 51 名 (65.38%) であった。女性の平均値は 6.13 (SD=6.52), 8 点以上のものは 24 名 (30.38%), 7 点以下のものは 55 名 (69.62%) であった。

なお、生活におけるストレスの程度と GHQ-30 の関連を検討するため、ピアソンの積率相関係数を求めたところ、有意な相関 ( $r = .40$ ) が認められた。

精神的健康度が低い対象者群と健常とされる対象者群の年齢について t 検定を行ったところ、有意差は認められなかった。

#### 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。養護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。高齢者においては、身体的健康とうつが高い相関関係を有している (Blazer & Williams, 1980) ことが示されていることから、対象者の精神的健康の保持・増進のためにも、身体疾患へのきめこまやかな治療が必要であるこ

とが示唆された。

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、約 7 時間であった。アメリカで行われた調査において、毎日 7 時間の睡眠を取っていたものが最も長命であるという結果が示されており (Klauber, et al, 2002), 興味深い所見であった。

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。さらにストレスと精神的健康度に相関が認められたことから、強いストレスを感じているものは精神的健康が低下していることが示された。また、施設入所高齢者のストレスは、施設の立地や部屋の狭さなどのハード面との関連がある (Migita et al, 2005) ことから、住環境の改善も検討する余地があるかもしれない。

MMSE の得点から、約 35%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 35%ということである。適格者を抽出する段階で理解不能あるいは会話困難なものを除いているが、これらのものの多くは知的障害や痴呆と考えられる対象者であったことから、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、認知機能の保持・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、37%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。つまり、精神的健康度が低く、何らかの精神障害の可能性のある利用者が 37%存在するということである。これは、川本ら (2004) が在宅高齢者を対象として行った調査の結果 (21%) と比較して高い割合である。青木 (2000) は、高齢者の精神的健康と家族のソーシャルサポー

トの関連を示している。本研究の対象者は施設に入所しており、家族のソーシャルサポートを受けにくい環境にあることから、このような結果になったことも考えられる。いずれにしても、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、利用者に対する精神的な支援の必要性が示唆された。また、女性より男性の精神的健康度が低かった。このことは、他者や自己への言語表出をストレスコーピングとすることが多い女性 (Tamres, et al, 2002) の方が、集団生活の中でストレス解消を上手にできている可能性を推測できる。なお、精神的に健康であるか否かにおいて年齢に差が認められなかったことから、高齢期において加齢により精神的健康が低下するわけではないことが示された。

今年度の調査の結果、養護老人ホーム利用者の認知機能と精神的健康度の実態が明らかになった。次年度は、対象者の背景因子の収集と分析を行い、精神的健康度に関連する因子を検討する予定である。

#### E. 結論

養護老人ホーム利用者の35%が認知機能低下を、そして37%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科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

論文発表

1. Matsuoka Y, Inagaki M, Sugawara Y, Imoto S, Akechi T, Uchitomi Y: Biomedical and psychosocial determinants of intrusive recollections in breast cancer survivors. *Psychosomatics* 2005;46:203-211
2. Yoshikawa E, Matsuoka Y, Inagaki M, Nakano T, Akechi T, Kobayakawa M, Fujimori M, Nakaya N, Akizuki N, Imoto S, Murakami K, Uchitomi Y: No adverse effects of adjuvant chemotherapy on hippocampal volume in Japanese breast cancer survivors. *Breast Cancer Research and Treatment* 2005; 92:81-84
3. Sugawara Y, Akechi T, Okuyama T, Matsuoka Y, Nakano T, Inagaki M, Imoto S, Hosaka T, Uchitomi Y: Occurrence of fatigue and associated factors in disease-free breast cancer patients without depression. *Supportive Care in Cancer*. 2005;13:628-636
4. Nishi D, Matsuoka Y, Kawase E, Nakajima S, Kim Y: The magnitude of mental health service in a Japanese medical center emergency department. *Emergency Medicine Journal* (in press)
5. Yoshikawa E, Matsuoka Y, Yamasue H, Inagaki M, Nakano T, Akechi T, Kobayakawa M, Fujimori M, Nakaya N, Akizuki N, Imoto S, Murakami K, Kasai K, Uchitomi Y: Prefrontal cortex and amygdala volume in first minor or major depressive episode after cancer diagnosis. *Biol Psychiatry* (in press)
6. 松岡 豊, 稲垣 正俊, 吉川 栄省, 中野 智仁, 菅原 ゆり子, 小早川 誠, 明智 龍男, 内富 庸介: がん患者における精神的苦痛に関する脳画像研究. *精神保健研究* 51:33-38, 2005
7. 松岡 豊, 吉川 栄省: サイコオンコロジーにおける脳画像. *臨床脳波* 47(12):748-752, 2005
8. 西 大輔, 川瀬 英理, 松岡 豊: がん患者のPTSD症状とその対応. *緩和医療学* 7(2): 12-20, 2005
9. 川瀬 英理, 松岡 豊, 中島 聡美, 西 大輔, 大友 康裕, 金 吉晴: 三次救急医療における精神医学的問題の検討. *精神保健研究* 51:65-70, 2005
10. 川瀬 英理, 下津 咲絵, 今里 栄枝, 唐澤 久美子, 伊藤 佳菜, 斉藤 アンナ優子, 松岡 豊, 堀川 直史: がん患者の抑うつに対する簡易スクリーニング法の開発—1 質問法と 2 質問法の有用性の検討. *精神医学* 47(5):531-536, 2005

#### 書籍

1. Matsuoka Y, Nagamine M, Uchitomi Y: Intrusion in women with breast cancer. In: Kato N, Kawata M, Pitman RK (Eds) PTSD: Brain Mechanism and Clinical Implications, pp 169-178, Springer-Verlag,

Tokyo, 2006

2. Matsuoka Y: Delirium. In Albrecht G. (Eds.) Encyclopedia of Disability, pp377, Sage Publications, Thousand Oaks, CA, 2005
3. 広常 秀人, 松岡 豊: 交通事故. 心的トラウマの理解とケア第2版. 金吉晴編. じほう. 東京, 印刷中

#### 学会発表

1. 松岡 豊: がんのことを繰り返し思い出す人についての科学. 第5回先端医科学へのアプローチ研究会. 2005/5/14-15 (群馬・水上町)
2. 河野 裕太, 丸山 道生, 松岡 豊, 松下 年子, 松島 栄介: 消化器がん患者の退院後の心理的苦痛とセルフエフィカシー. 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. 2005/6/30-7/2 (横浜)
3. 松岡 豊, 内富 庸介: がん患者における侵入性想起の関連因子に関する検討. 第5回日本トラウマティックストレス学会. 2006/3/10-11 (神戸)

#### 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  
特になし.