

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16年度～18年度 総合研究報告書

主任研究者 内富 庸介

平成19（2007）年3月

## 目 次

I. 総合研究報告書	
QOL向上のための各種患者支援プログラムの開発研究 内富庸介	3
II. 研究成果の刊行に関する一覧表	31

# I 総合研究報告書

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）  
総合研究報告書

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)日本人にとっての終末期のQOLを概念化し、評価方法を確立した。2)満たされていない患者ニードへの介入が、精神的苦痛軽減および QOL 向上に有用である可能性が示唆された。3)患者、家族ともにリハビリテーションに満足していること、患者の感情の適切な把握・ケアと両者への十分な説明と関わりが満足度向上に必要であることが示された。4)悪い知らせを伝えられる際の患者－医師間のコミュニケーションに対する意向調査の結果に基づき、医師ががんに関連する悪い知らせを伝える際のコミュニケーションについてのガイドラインを作成し、本ガイドラインを学習するためのコミュニケーション技能訓練法プログラムを開発した。5)がん診断後の初発うつ病と扁桃体体積が関連することが示唆された。また、梁下野前帯状回の安静時部分脳糖代謝の上昇が関連することが示唆された。6)オピオイドの耐性形成に関しては NMDA 受容体が関与していること、また、 $\mu$ 受容体が欠損していても、 $\kappa$ 受容体を介する鎮痛機序が示唆された。臨床でのオピオイド使用にあたっての選択基準作成に貢献する可能性を導いた。7)日本のがん患者の心理社会的要因が予後に与える影響は小さいと考えられた。

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\*1 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

下山直人 国立がんセンター中央病院  
部長\*2

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  
助教授

岡村 仁 広島大学大学院保健学研究科  
教授

秋月伸哉\*3 国立がんセンター東病院  
臨床開発センター 室長

\*1 H17年9月31日まで国立がんセンター研  
究所支所 精神腫瘍学研究部 部長

H17年10月1日より現職

\*2 H18年3月31日まで医長

H18年4月1日より現職

\*3 H18年4月1日より

A. 研究目的

本研究では、わが国におけるがん患者の QOL の概念を明らかにし、QOL 向上のための各種患者支援プログラムを作成することを目的とする。日本人にとっての「望ましい生・死の過程・死」(終末期の QOL)についての質的研究を行い、議論を重ね、わが国における概念化を行ってきた。その結果をもとに調査を行い、QOL の向上を妨げている要因を解明し、ケアプログラムの提示を行う。また、がん患者のつらさおよびニーズに関して、身体・心理・スピリチュアルの多次元から全人的な調査を行い、評価法を開発する。続いて各種患者支援プログラムを開発する。同時に、文献の系統的レビューによるガイドラインの作成を行う。最終的に、QOL の概念と整合性を有する、4 つの次元に対する患者支援プログラムを体系化し、ガイドラインとあわせてがん患者包括的支援システムを開発し、全国的な均てんを図る。以下に分担研究項目ごとに本年度の成果を報告する。

## B. 研究方法

### 1) がん患者の心理社会的要因と予後の関連についての研究

以下の4つのデータベースを使用して検討を行った。

① 宮城県コホートデータ：1990年6-8月に、がん既往のない41,442名にパーソナリティ指標(Eysenck Personality Questionnaire-Revised: EPQ-R)及び生活習慣に関する質問票を配布した。

② デンマークコホートデータ：1976年にがん既往のない1,198名にパーソナリティ指標(Eysenck Personality Inventory: EPI-Q)及び生活習慣に関する質問票を配布した。1976年から2002年までに確認された新規がん罹患者189例を対象とした。

③ 国立がんセンター東病院治療後肺がんデータ：1996年6月から1999年4月まで国立がんセンター呼吸器外科で切除術を受けた非小細胞がん患者303例を対象とした。調査は、肺がん患者の生活習慣、医療記録のみならず、24時間蓄尿、うつ病(SCID-Depression)・抑うつ(Profile of Mood States)、婚姻状況(配偶者の有無)、社会的サポート(満足度)に関する評価を行っている。

④ 国立がんセンター東病院治療前肺がんデータ：1999年7月-2004年7月までに国立がんセンター東病院呼吸器科に受診した患者に肺がんデータベースプロジェクト(LCDP)に関する説明を行い、適格症例、同意者に関して、基本特性、心理指標、生活習慣に関する質問票を配布した。

(倫理面への配慮)

本研究は、東北大学大学院医学系研究科倫理委員会、デンマーク対がん協会倫理委員会、国立がんセンター倫理委員会の承認を既に得ている。

### 2) 難治性疼痛およびその他の身体的苦痛の緩和に関する研究

①SD ラット 200-300g 雄を用い、ハロセン吸入麻酔下にYakshらの方法によりPE-10カテーテルをラットの腰膨大部くも膜下に留置した。NMDAR1 antisense、Mismatch、salineのいずれかを1日に2回ずつ10日間投与した。6日目にモルヒネ10 $\mu$ gを3回ずつくも膜下投与し、一日ごとに倍量を投与し、3日目には40 $\mu$ g/3回/dayまで増量した群とsalineを投与した群で比較した。効果は6日

目(control)と10日目に行ったCumulative dose response(CDR)によるED50値の比較によった。

②C57BL/6 マウスで $\mu$ 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。 $\mu$ 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 $\mu$ 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 $\kappa$ 受容体作動薬はU50,488H、選択的 $\delta$ 受容体作動薬としてはDPDPE、SNC80を使用した。

③-I SD系ラット200-300gに対してsDALDAの全身投与(s.c.)3mg/kg、4mg/kg、4.5mg/kgを行ない、hot plate test(HP)とtail flick test(TF)を行った。対象として同様にモルヒネの全身投与150 $\mu$ g/kg、250 $\mu$ g/kgを行い、HPとTFを行った(図1)。いずれも%base lineとして評価した。

③-II sDALDAとモルヒネによる $\mu$ オピオイド受容体の占有率を、脊髄(spinal cord)、脳幹部(brain stem)、中脳部(midbrain-dienceph)において検討した。

### 3) わが国のがん医療における「終末期のquality of life」の概念化および評価方法の開発

①進行がん患者、家族、医師・看護師63名を対象とした質的研究により終末期のQOLの構成要件を抽出し、②宮城県・東京都・静岡県・広島県に在住する一般集団から層化2段階無作為抽出した4974人、同地域の緩和ケア病棟12施設のがん患者の遺族737人を対象とした質問紙調査によりQOL概念を探索的因子分析により概念化し、③がん拠点病院の一般病棟・緩和ケア病棟におけるがん患者の遺族333名を対象とした質問紙調査によりQOLを評価する尺度の信頼性・妥当性を検証した。

(倫理面への配慮)

本研究においては、対象の精神的負担に対する配慮を行い、調査内容は倫理委員会の承認を得て実施された。

### 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

①がん患者の抑うつ診療ガイドラインの作成

系統的レビューおよびエキスパートによる

コンセンサス法によりガイドラインを作成中である。現在進行がん患者の抑うつに対する精神療法の有用性についての系統的レビューをコクラン共同計画の PAIN, PALLIATIVE CARE AND SUPPORTIVE CARE GROUP (PAPAS) に参加して行っている。また、ガイドラインのワーキンググループが中心となり、がんの抑うつの疫学、診断、治療法を含めたガイドラインの原案を作成中である。

#### ②「看護師のためのせん妄トレーニングプログラム」の開発研究

地域の某中核病院（808床、28診療科）の各病棟から選抜された「せん妄担当看護師」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、当該病棟の全看護師のうち了承が得られた者を対象として、ワークショップ前後で、せん妄患者のケアに対する自信についての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。

#### ③がん患者に対する新たな支援システム開発のためのニード調査

名古屋市立大学病院外来通院中の乳がん患者を無作為抽出し、自己記入式のニード調査票 The short-form Supportive Care Needs Survey (SCNS-SF34) 日本語版および Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS)、EORTC QLQC-30 を施行した。

#### （倫理面への配慮）

本研究への協力は個人の自由意思によるものとし、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を文書にて説明した。また、得られた結果は統計学的な処理に使用されるもので、個人のプライバシーは厳重に守られる旨を文書にて説明した。本研究への参加に同意が得られた場合は、同意書に参加者本人の署名を

してもらった。

#### 5) がんリハビリテーションプログラムの開発

##### ①がん患者および家族の視点からのリハビリテーションへの満足度および満足度に関する要因に関する検討

千葉県がんセンター病院、千葉県がんセンター緩和医療センターに入院中または外来通院中の患者で、調査期間中にリハビリテーション処方が出された者のうち、適格条件を満たした患者・家族それぞれ23名に対して、調査者による聞き取りおよび自己記入式調査票により調査を行った。

##### ②わが国におけるがんリハビリテーションの現状の調査

日本ホスピス・緩和ケア協会に加盟している206施設、および全国の医療機関のうち、2005年12月に財団法人日本医療機能評価機構の病院機能評価に認定された1693医療機関を対象に、がんリハビリテーションの実態について、郵送法によるアンケート調査を行った。

#### （倫理面への配慮）

①千葉県がんセンターの倫理審査委員会の承認を受けた後、研究計画書に基づき、文書にて同意が得られた対象者にのみ実施した。  
②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。

#### 6) がん診断後および治療開始後のストレスに対する支持療法に関する研究

##### ①-I がん医療における患者－医師間のコミュニケーション：質的研究

国立がんセンター東病院通院患者、および東病院各診療グループ医師を対象とした面接調査を実施した。面接において、患者は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意向を述べるよう求められた。医師は、患者が医師に対して望んでいるということについて意見を求められた。面接中の会話は録音され、文字に変換された後、内容分析が行われた。

##### ①-II がん医療における患者－医師間のコミュニケーション：量的研究

質的研究結果から 70 項目の質問票を作成し、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。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。

#### ①-III がん医療における患者-医師間のコミュニケーション：プログラムの開発

質的研究、及び量的研究結果から得られた 70 項目、4 因子のコミュニケーションについて、医師が学習可能な表現となるようディスカッションを行い、ガイドラインを作成した。参加者は、がん医療における患者-医師間のコミュニケーションに関する研究に従事する精神科医 2 名、臨床心理士 3 名、臨床腫瘍医 1 名であった。表現案について各参加者が表現に対する評価を行い、意見が分かれた場合には一致するまでディスカッションを行い、意見をまとめた。作成されたガイドラインを医師が学習するために、先行研究を参考に、上記参加者でディスカッションを行い、医師を対象としたコミュニケーション技能プログラムを開発した。

(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

②-I 初回乳がん手術を受けた患者の初発うつ病と脳海馬体積との関連についての検討

国立がんセンター東病院乳腺外科外来を受診した患者を対象に調査を行った。対象者は、乳がん手術記録を元に、調査時に手術から 3 年以上経過した患者を選択した。84 名に診断面接 (DSM-IV) を含む半構造化面接および MRI 撮像を行った。大うつ病の既往または MRI 撮像の失敗を除外した 68 名を対象として解析を行った。海馬体積は GE Signa scanner (1.5 テスラ) による東部 3D-MRI 検査施行後、画像解析ソフト ANALYZE-PC 上でペンタプレットを用いて海馬の境界をトレースし、境界内に含まれる voxel 数を計測し、体積に変換した。記憶機能は Wechsler 記憶機能スケール改訂版を用いて評価した。がん診断後の初発大う

つ病を認めた群 (大うつ病群) とうつ病の既往のない群 (非大うつ病群) の 2 群間で海馬体積および全脳体積を one-way analysis of variance を用い比較した。

②-II 初回乳がん手術を受けた患者の初発うつ病と脳扁桃体体積との関連についての検討

研究②-I のデータベースを使用して行われた。本研究では大うつ病と小うつ病を区別して解析を行うことを目的とし、がん体験前の大うつ病の既往に加え、小うつ病の既往のある患者も除外した。がん体験前の大うつ病または小うつ病の既往と MRI 撮像の失敗による除外の結果 51 名が解析対象者となった。半構造化診断面接、脳画像撮像、記憶機能検査は上記と同様に行った。扁桃体体積/頭蓋内容積の比を標準化扁桃体体積とし、ANOVA および年齢を共変量とした ANCOVA を用いて非うつ病群、小うつ病群、大うつ病群の 3 群間で比較を行った。また、大うつ病群と小うつ病群を合わせてうつ病群とし、非うつ病群との比較も行った。加えて、前頭前野、辺縁系を関心領域として SPM2 ソフトウェア上で、voxel-based morphometry 法を用い、部分脳体積差を 3 群間及び、非うつ病とうつ病群の 2 群間で比較を行った。年齢を共変量として投入した ANCOVA モデルにより解析を行った。FDR による多重検定補正後の  $P < 0.05$  を有意とした。

②-III 初回乳がん手術を受けたがん生存者における補助抗がん化学療法の経験と海馬体積の関連についての検討

研究②-I のデータベースを使用して行われた。75 名の解析対象者のうち、44 名が補助化学療法の経験があり (化学療法有り群)、31 名が経験が無かった (化学療法無し群)。本研究では大うつ病と小うつ病は除外せず解析対象者に含めた。海馬体積の測定法も研究②-I と同様に行った。海馬体積を、左右別々に絶対値、全脳体積比、左右を合わせた絶対値、全脳体積比として ANOVA および、年齢と有意な差を認めた背景要因を共変量に投入した ANCOVA モデルにより補助化学療法有り群と無し群の間で比較した。記憶機能も上述の方法で測定し、群間で比較した。

②-IV すい臓がん患者のうつ病と安静時部分脳糖代謝との関連についての検討

国立がんセンター東病院にて膵がんの診断を受け、病期の診断目的に F18-fluorodeoxyglucose をリガンドとした

Positron Emission Tomography: FDG PET による全身検査を受けたがん患者のうち、適格基準を満たし文書による同意が得られた 21 名を対象とした。うつ病エピソードの有無は PET 撮影前 2 日以内に行われた DSM-IV に基づく構造化面接により評価した。がん診断後の初発うつ病エピソード有り群と無し群において、安静時脳内糖代謝の比較を行った。除外基準は 18 歳未満、神経疾患の既往、気分障害および不安障害以外の DSM-IV による精神疾患 I 軸診断の既往、頭蓋内占拠病変、血糖値 120 mg/dl 以上、血糖降下剤使用中、日常生活に影響する程度の身体状況、認知機能障害とした。安静時部分脳糖代謝は 18F-FDG-PET により行った。脳画像の解析は SPM2 ソフトを用いて、小うつ病と大うつ病を合わせたうつ病群と、非うつ病群との間で前頭前野、辺縁系に関心領域を設定し、その中の voxel について  $p < 0.005$  で行った。

(倫理面への配慮)

②-I から IV までの研究は、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、書面にて同意を得た。

## C. 研究結果

### 1) がん患者の心理社会的要因と予後の関連についての研究

① 宮城県コホートデータ：1993 年 1 月から 1997 年 12 月末までに確認された新規がん罹患者 890 例を対象とした。2001 年 12 月末までの追跡により、356 例の死亡例を確認した。日本人の新規がん罹患者における病前に評価した EPQ-R の下位尺度である「神経症傾向」は、予後と関連しなかった。さらに、がん部位別に解析においても、予後との関連は示されなかった。

② デンマークコホートデータ：2005 年までの追跡により、82 例の死亡例を確認した。デンマーク人の新規がん罹患者における病前に評価した EPI-Q の下位尺度である「神経症傾向」は、スコアが高くなるにつれ有意に死亡リスクが高くなった。またその関連は女性において顕著に示された。

③ 国立がんセンター東病院治療後肺がんデータ：2004 年 1 月末までの追跡調査により、56 例の死亡例を確認した。24 時間蓄尿によるコルチゾール量、治療後 3 ヶ月時に評価した SCID-Depression によるうつ病の有無（大うつ病+小うつ病）、POMS の下位尺度である「抑

うつ-落胆」のスコア、肺がん患者における治療後 1 ヶ月時に評価した配偶者の有無及び社会的サポートに関する満足度は予後と関連しなかった。さらに、ステージ別（IA-IIIB、IIIA 以上）に解析を行ったが、予後との関連は示されなかった

④ 国立がんセンター東病院治療前肺がんデータ：本研究参加同意者は 1,995 例であった。2004 年 12 月までの追跡調査の結果、1,051 例（53%）が死亡し、44 例（2%）が追跡不能例であった。国立がんセンター東病院治療前肺がんデータに関するデザインペーパーを作成した。現在、がん患者の神経症傾向、無力感-絶望感、抑うつと予後に関する解析を継続している

### 2) 難治性疼痛およびその他の身体的苦痛の緩和に関する研究

① Mismatch と saline の全投与を行った群でモルヒネ投与による CDR を行った群では、モルヒネの ED50 はそれぞれ 22.7  $\mu\text{g}/\text{rat}$ 、30.3  $\mu\text{g}/\text{rat}$  と有意に増大し ( $P < 0.05$ )、モルヒネに対する耐性が確認された。これに対してモルヒネ投与と NMDAR1 antisense を併行して投与した群では、ED50 の値は 8.1  $\mu\text{g}/\text{rat}$  と有意に低下したが ( $P < 0.05$ )、モルヒネを投与しなかった群の 1.3 に比べると有意な増加を示していた。このことは NMDAR1 antisense のくも膜下投与は、モルヒネ投与による耐性を部分的に抑制することが判明した。

② 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。 $\kappa$  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、 $\kappa$  受容体拮抗薬によって拮抗された。 $\delta$  受容体作動薬は鎮痛には影響しなかった。

③-I モルヒネ群、sDALDA 群ともに HP、TF test の双方において用量依存性に latency の増加がみられた。しかし、等鎮痛量においてモルヒネに比較して sDALDA 群の TF test に対する反応性が少ないことが有意であった。

③-II  $\mu$  受容体は、モルヒネにおいて spinal cord、brain stem、midbrain-diencephal のどの領域においても有意差なく一様に占有されていた。一方、sDALDA においては、spinal

cordにおいてはモルヒネとほぼ同様に占有されていたが、brainstem、midbrain になるに従って、占有率が低下することが判明した。Spinal cord と midbrain-dienceph においては占有率において有意な差が見られ、sDALDA は spinal cord に有意に接合し、中脳以上の上位中枢には接合しにくいことが判明した

### 3) わが国のがん医療における「終末期の quality of life」の概念化および評価方法の開発

#### ①質的研究

63名の対象者に面接を実施し、計94.5時間に相当する逐語録を得た。内容分析の結果、終末期の quality of life の構成要素として、58項目が抽出された。

#### ②量的研究 (1)概念化

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(「苦痛がない」「望んだ場所で過ごす」「家族とのよい関係が保たれる」「医療者とのよい関係」「自立している」「負担にならない」「明るさを失わず過ごす」「尊重される、尊厳が保たれる」「心の残りが少ない」「静かに、眠るように死を迎える」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(「残された時間を知って準備ができる」「信仰やなにかに守られている」「死に対する心の準備ができる」「できる限りの治療を受け、治療に納得できる」「死を意識しないで過ごせる」「役割を果たせる」「自然に近いかたちで死を迎える」「他人に弱った姿を見せない)があった。

#### ②量的研究 (2)評価法の開発

遺族 333名のうち 192名から質問表を回収した (57%)。遺族の評価による終末期がん患者の QOL 尺度の 70項目に対し、探索的因子分析により項目の削減を行い、最終的に 18ドメイン 54項目による「遺族による終末期がん患者の QOL 尺度」を確定した。尺度はコアドメインとして「人生を全うしたと感じられること」「希望をもって生きること」「望んだ場所で過ごすこと」「自立していること」「身体的心理的苦痛がないこと」「他者の負担にならないこと」「家族との良好な関係」「医療スタッフとの良好な関係」「人として尊重されること」の 10ドメイン、オプションドメインと

して、「信仰に支えられること」「納得するまでがんと闘うこと」「残された時間を知り準備ができること」「役割を果たせること」「死を意識しないで過ごすこと」「自尊心を保つこと」「自然なかたちで亡くなること」「他者に感謝し心の準備ができること」の 8ドメインから構成された。

終末期がん患者の QOL 尺度の各ドメインと CES との Pearson の相関係数は -0.25~0.44 であり、また、遺族の終末期ケアに対する満足度との Pearson の相関係数は -0.14~0.57 であり、構成概念妥当性が検証された。各ドメインの内的一貫性の指標である Cronbach の  $\alpha$  係数は 0.74~0.95 であり、高い内的一貫性が検証された。再調査法による信頼性の指標である級内相関係数は 0.38~0.72 であった。

### 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

①プロトコール作成、臨床研究の検索および選択、臨床研究の質の評価、データの抽出まで終了した。ガイドラインは、抑うつ、疫学、診断の項まで原案が完成した。

②病棟看護師 (n=359) のせん妄患者に対するケアの自信が有意に向上した。

③219名から有効なデータが得られた (response rate 99.1%)。満たされていないニードが存在する割合は、医学的な情報で最も高く 44.5%であり、続いて心理的側面 38.5%、患者ケアや援助 23.3%、身体状態および日常生活 21.5%、性的問題 7.3%であった。全体の 52.1%に何らかの満たされていないニードが存在していた。ニードと HADS、QOL との関連については、以下のように、性的問題に対してのニードと QOL 以外では全てに有意な関連が認められた。

### 5) がんリハビリテーションプログラムの開発

①患者および家族のリハビリテーションに対する満足度では、患者の平均値が 8.6点 (0-10)、家族の平均値が 7.7点 (0-10)といずれも高い値を示し、がん患者・家族ともリハビリテーションに満足していることが明らかとなった。また、リハビリテーションアプローチが身体面・精神面への効果として患者や家族に認識されていることが示された。

患者や家族の満足度に関連する要因について検討を行った結果、患者の満足度には「家族参加回数」「リハビリテーションの認識

(後)」「意欲・感情状態(前後)」「スタッフとの交流」「リハビリテーションの効果」の8項目が、家族の満足度には、患者の「感情状態(前・変化)」、家族の「リハビリテーションの認識(後)」「感情状態(変化)」「スタッフとの交流」の5項目がそれぞれ有意に関連していた。

②日本ホスピス・緩和ケア協会に対する調査では、有効回答が130施設(63.1%)から得られた。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った時」「他人に頼らずトイレをしたいという要求が患者からあった時」「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。

日本医療機能評価機構の病院機能評価に認定された医療機関を対象に行った調査では、1045施設(62.0%)から調査票の有効回答を得た。その結果、2005年度にがん患者に対してリハビリテーションを実施していた施設は864施設(82.7%)であり、実施内容は歩行訓練(92.1%)、筋力増強訓練(88.9%)、関節可動域訓練(85.6%)の身体機能に関する内容で高い割合が示された。また、日常生活動作指導・訓練(73.6%)にも高い実施割合が示された。リハビリテーションを実施しているがん患者の病期については、再発・進行期を含め、いずれの病期においても高い実施割合が示された。しかし、がんに特化したリハビリテーションプログラムにおいては普及していないことが明らかとなった。がん患者に対するリハビリテーションを実施していなかった181施設のうち、171施設(94.5%)ががん患者に対するリハビリテーションの必要性を感じていると回答した。

#### 6) がん診断後および治療開始後のストレスに対する支持療法に関する研究

①-I, II がん医療における患者-医師間のコミュニケーション: 質的および量的研究  
面接に参加した42人の患者、および7人の医師から得られた619の発言ユニットは、71の意見にまとめられた。内容分析を行った結

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)。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、の質的研究結果同様の4つのカテゴリーが抽出された。

#### ①-III がん医療における患者-医師間のコミュニケーション: プログラムの開発

作成されたガイドラインは「サポートティブな環境設定(Supportive environment)」、「悪い知らせの伝え方(How to deliver the bad news)」、「付加的情報(Additional information)」、「安心感と情緒的サポート(Reassurance and Emotional support)」の4つ因子の頭文字からSHAREとまとめた。作成されたコミュニケーション技能訓練プログラムは、参加者4名、ファシリテーター2名、模擬患者2名を1グループとして、主に講義とロール・プレイ(2日間、12時間)で構成された。

#### ②-I 初回乳がん手術を受けた患者の初発うつ病と脳海馬体積との関連についての検討

68名の内17名(25%)にがん診断後の初発大うつ病の既往を認めた。非うつ病群の左海馬体積は3,123mm<sup>3</sup>(SD=370)、うつ病群は3,071mm<sup>3</sup>(SD=246)、非うつ病群の右海馬体積は3,290mm<sup>3</sup>(SD=292)、うつ病群は3,233mm<sup>3</sup>(SD=253)であった。ANOVAの結果、左海馬(F=0.28, p=0.60)、右海馬(F=0.51, p=0.48)ともに群間に有意な差を認めなかった。また、全脳体積は非うつ病群で1,096,117mm<sup>3</sup>

(SD=82,001)、うつ病群で 1,098,165mm<sup>3</sup> (SD=74,143) であり、群間に有意な差を認めなかった (F=0.01, p=0.93)。ANCOVA モデルによる比較でも左海馬 (F=0.66, p=0.42)、右海馬 (F=1.17, p=0.28) とも群間に差を認めなかった。記憶機能は、注意/集中度指数は非うつ病群で 97.6、うつ病群で 95.7、視覚記憶指数はそれぞれ 102.0、101.6、言語記憶指数は 97.7、94.4、遅延再生指数は 102.3、99.9 といずれも群間に有意な差を認めなかった。遅延再生/即時記憶の比も非うつ病群、うつ病群それぞれ 72.7 (SD=5.9)、72.7 (SD=4.0) であり、有意な差を認めなかった (F<0.01, p=1.0)。

②-II 初回乳がん手術を受けた患者の初発うつ病と扁桃腺体積との関連についての検討

11名に小うつ病の既往を認め(小うつ病群)、他11名に大うつ病の既往を認めた(大うつ病群)。非うつ病群、小うつ病群、大うつ病群それぞれの扁桃腺体積/頭蓋内容積比×10<sup>-3</sup>は1.05 (SD=0.11), 0.97 (SD=0.09), 0.99 (SD=0.10)であった。それぞれの扁桃腺体積/頭蓋内容積比×10<sup>-3</sup>は1.09 (SD=0.14), 1.06 (SD=0.07), 1.06 (SD=0.12)であった。大うつ病と小うつ病を合わせたうつ病群の扁桃腺体積/頭蓋内容積比×10<sup>-3</sup>は0.98 (SD=0.09)、扁桃腺体積/頭蓋内容積比×10<sup>-3</sup>は1.06 (SD=0.99)であった。

ANOVA モデルによる解析の結果、扁桃腺体積比に3群間に有意な差を認めなかったが (p=0.054)、非うつ病群とうつ病群の間での比較では有意な差を認めた (p=0.02)。扁桃腺体積比は三群間では有意な差を認めず (p=0.69)、非うつ病群とうつ病群の2群間でも有意な差を認めなかった (p=0.69)。

VBM による解析からは、前頭前野、辺縁系を含む関心領域内に有意な体積差を認めなかった。

②-III 初回乳がん手術を受けたがん生存者における補助抗がん化学療法の経験と海馬体積の関連についての検討

補助化学療法有り群および無し群の左海馬体積は 3,121 mm<sup>3</sup> (SD=342)、3,120 mm<sup>3</sup> (SD=346) であり、有意な差を認めなかった (F=0.02, p=0.99)。右海馬はそれぞれ 3,308 mm<sup>3</sup> (SD=286)、3,273 mm<sup>3</sup> (SD=283) で、有意な差を認めなかった (F=0.28, p=0.60)。左海馬体積/全脳体積比、右海馬体積/全脳体積比とも、群間に有意な差を認めなかった。ANCOVA

モデルにおいても有意な差を認めなかった。

②-IV すい臓がん患者のうつ病と安静時部分脳糖代謝との関連についての検討

関心領域内で、うつ病群では梁下野前帯状回 (MNI 脳座標で-8 32 -10) の部分脳糖代謝が、非うつ病群と比較して高かった (t=0.89, uncorrected p=0.002)。

#### D. 考察

1) がん患者の心理社会的要因と予後の関連についての研究

本研究結果から、日本のがん患者を対象とした前向きコホート研究により、心理社会的要因 (神経症傾向、うつ病・抑うつ、婚姻状況・ソーシャルサポートの満足度) が予後に与える影響は認められなかった。しかし、本研究対象者は、がん部位、がんの臨床進行度、Performance Status 等が限られた集団のみの検討であったため、これらの要因の影響を検討するために、多様な対象集団における検討が必要である。また、デンマークのがん患者を対象とした前向きコホート研究により、神経症傾向のスコアが高い者では高い死亡リスクが示された。このコホート対象人数、イベント数は小さいため偶然による結果の可能性は否定できない。今後、文化的背景の相違等も考慮した検討も必要と考えられる。

2) 難治性疼痛およびその他の身体的苦痛の緩和に関する研究

① これまでに NMDA 受容体拮抗薬として、ケタミン、MK-801 など用い、NMDA 受容体の作用を拮抗することにより、NMDA 受容体がオピオイド耐性に関わっていることが報告されていた。今回は、NMDAR1 antisense を用い、NMDA 受容体蛋白の発現を直接的にブロックし、NMDA 受容体数の減少を起こすことにより、モルヒネ耐性の抑制を起こすことができた。このことはこれまでの研究に比べ、より直接的な NMDA 受容体のブロックとなる。また、ケタミン、MK-801 などのように組織障害性がある薬剤に比べ、NMDAR1 antisense は組織障害性が低く、組織障害による因子を除外できる利点がある。NMDAR1 antisense は高価であり、臨床応用にはこの点を改善する必要があるが、オピオイド耐性だけでなく、オピオイドの鎮痛効果の増強にもつながる可能性がある。

② モルヒネは本来  $\mu$ 、 $\kappa$ 、 $\delta$  受容体のいずれにも作用するが、 $\mu$  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 $\mu$ 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。 $\kappa$ 受容体作動薬も同様であり、 $\delta$ 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、 $\mu$ と $\kappa$ 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 $\kappa$ 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 $\mu$ 、 $\kappa$ 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。

③ TFテストは末梢性の鎮痛機序を反映し、HPは上位中枢における鎮痛機序を反映すると言われている。本研究1.の結果から、sDALDAはモルヒネに比べ、上位中枢を介した鎮痛効果が低いことが示唆された。また、 $\mu$ オピオイド受容体との結合率を検討した研究2からは、sDALDAの作用部位は中脳以上の上位中枢よりもspinal cord有意であることが示唆されている。sDALDAはdermorphineの関連物質であり、+3の電荷による極性を持っているため、局所へ止まり移動が少ないことが報告されている。この性質によって、作用部位はspinal cordに比較的特化している可能性が考えられる。中枢性への影響が少ないことは、オピオイドペプチドによる呼吸抑制の可能性も少なくなり、臨床的にも有用であることがいえる。

### 3) わが国のがん医療における「終末期のquality of life」の概念化および評価方法の開発

① 日本人にとっての終末期のQOL  
わが国の終末期のQOLとは、「人生を全うしたと感ぜられること」「希望をもって生きること」「望んだ場所で過ごすこと」「自立していること」「身体的・心理的苦痛がないこと」「他者の負担にならないこと」「家族との良好な関係」「医療スタッフとの良好な関係」「人として尊重されること」の10ドメインをコアドメイン、「信仰に支えられること」「納得するまでがんと闘うこと」「残された時間を知り準備ができること」「役割を果たせること」「死を意識しないで過ごすこと」「自尊心を保つこと」「自然なかたちで亡くなるこ

と」「他者に感謝し心の準備ができること」の8ドメインをオプションドメインとして概念化でき、これを達成することが終末期医療の目的であると考えられる。

② 18ドメイン、54項目から成る「終末期がん患者のQOL尺度」は高い因子妥当性、構成概念妥当性、内的一貫性を有しており、再調査法による信頼性も妥当である。本尺度により終末期のQOLの達成状態を測定することが可能になった。

③ 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、より、心理・社会・実存的要素のもの（「人生を全うしたと感ぜられる」「希望をもって生きる」「自立している」「他者の負担にならない」「人として尊重される」など）が非常に重要であることが確認された。したがって、来年度以降、1)「人生を全うしたと感ぜられる」「希望をもって生きる」「自立している」「他者の負担にならない」「人として尊重される」ことを達成するためのケアプログラムを開発し、あわせて、2)死亡直前の包括的緩和ケアの標準化パス、3)緩和ケアニードのスクリーニングシステムを開発する。

### 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

① 今回の系統的レビューにより、現時点における、治癒が望めないがん患者の抑うつに対しての精神療法の有用性がはじめて示されることになる。今後、可能な限り実証的根拠に基づくガイドライン作成を推進していく予定である。

② 今回開発した「看護師のためのせん妄トレーニングプログラム」は、看護師のせん妄患者のケアの向上に寄与する可能性が示唆された。

③ わが国の外来通院中の乳がん患者においては、半数以上の患者に何らかの満たされていないニードが存在することが示された。中でも情報、精神的ケアに対するニードが高いことが示されたことから、今後わが国のがん医療において、これらのニードを満たすような取り組み、および介入方法の開発が必要であることが示された。加えて、ニードの高さは精神的苦痛、QOLの低下と有意な関連が認められることから、ニードに対する介入法が開発が、精神的苦痛軽減およびQOL向上に有用である可能性が示唆された。

#### 5) がんリハビリテーションプログラムの開発

本研究結果より、がん患者・家族ともリハビリテーションに期待を寄せていること、またリハビリテーションアプローチが身体面・精神面への効果として患者や家族に認識されていることが示された。さらに、患者・家族の満足度を高めるためには、患者および家族の感情状態の把握とケア、リハビリテーションの認識・意欲を高めるための十分な説明と積極的な関わりが重要であることが示唆された。

さらに、がんリハビリテーションの実態調査からは、日本の医療機関におけるがんリハビリテーションの実施率は高く、その必要性が高いこと、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が、反面、その実施体制は不十分で、がんに特化したプログラムも存在しないことが明らかとなった。今後は今回の結果を踏まえ、PS 3-4 患者を対象とした、起立、歩行、移動に焦点を当てた多職種からなるリハビリテーションプログラムの作成とその普及を目指した取り組みが必要であると考えられた。

#### 6) がん診断後および治療開始後のストレスに対する支持療法に関する研究

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。

意向調査の結果から作成されたガイドラインをこれまで報告されている欧米のガイドラインと比較すると、情緒的サポート因子を強調したガイドラインとした。これは、意向調査の因子分析の結果を反映したものである。また、家族への配慮が強調される点も欧米とは異なる点である。そのため、模擬患者も家族役を同席する。また、他の医療者を同席させる場合にはその理由を述べる、患者の手や肩に触れることは避ける、医師のペースで話すことを望む患者がいることなど欧米の患者とは異なる意向を反映したガイドラインとな

っている。また、日常生活への病気の影響や代替療法について話し合うなどこれまで扱われていないコミュニケーションについても触れている。

本プログラムを用いて、SHARE を学習することによって、患者それぞれの意向を探索し、その意向に副った医療の提供が可能となることが期待される。

#### ②-I 初回乳がん手術を受けた患者の初発うつ病と脳海馬体積との関連についての検討

これまでのがん以外のうつ病と海馬体積の研究では、病相期間が長期の慢性再発性うつ病では海馬が小さいが、病相期間が短い初発うつ病では認めないというメタアナリシスの結果があり、本結果と一致する。

#### ②-II 初回乳がん手術を受けた患者の初発うつ病と脳扁桃体体積との関連についての検討

今回乳がん患者の初発うつ病に関して認められた小さな扁桃体の因果関係は不明であり、今後縦断研究が必要である。また、扁桃体の機能についても不明であり、機能画像による研究が有用と考えられる。扁桃体が情動中枢であることを考慮すると、がん患者の初発うつ病の病態への関与が強く示唆される。今後は、扁桃体と神経ネットワークを形成する他脳部位の機能についても検討を行い、扁桃体をキーに病態解明に迫ることが可能と考えられる。

#### ②-III 初回乳がん手術を受けたがん生存者における補助抗がん化学療法の経験と海馬体積の関連についての検討

神経可塑性、神経新生が報告されている、記憶の中核である海馬体積に対する補助化学療法の影響は観察されなかった。長期生存者においても認知機能障害を認めたという報告もあるが、補助化学療法終了後、年数とともに認知機能障害からの回復が観察されていることを考慮すると、本研究で海馬体積差が認められなかった理由のひとつとして、補助化学療法から数年以上経過した対象者であり、既に回復した後である可能性は捨てきれない。化学療法前および化学療法直後の調査を含めた縦断研究が必要である。また、海馬以外の脳部位についての検討も必要である。

#### ②-IV すい臓がん患者のうつ病と安静時部分脳糖代謝との関連についての検討

がん以外のうつ病における部分脳糖代謝に関する研究では、全てが一致した結果ではな

いが、梁下野前帯状回部位の低い代謝が認められている。それに対し、PTSDなどの不安障害ではこの近傍脳部位で高い代謝が認められたという報告もある。うつ病とPTSDの合併率が高いという以前の報告を考慮すると、本研究で認められたうつ病の病態は、不安障害と類似した病態を含むのかもしれない。梁下野前帯状回は情動を関連するほか脳部位とも密接な接続を持つことから、本研究で認められたこの部位の代謝異常は理にかなっている。安静時のみでなく、情動刺激時の脳活動を観察する必要がある。

#### E. 結論

##### 1) がん患者の心理社会的要因と予後の関連についての研究

日本のがん患者の心理社会的要因が予後に与える影響は小さいと考えられた。

##### 2) 難治性疼痛およびその他の身体的苦痛の緩和に関する研究

①オピオイド耐性は、NMDA受容体の発現の抑制によって減弱するためNMDA受容体が深く関わっていることが示唆された。NMDAR1 antisense という高価であるが組織障害性が少ない方法は、臨床的にもオピオイド耐性の抑制に有用である可能性がある。

②脊髄レベルでは、 $\mu$ オピオイド受容体がなくてもモルヒネは有効であり、 $\mu$ と $\kappa$ 受容体同士での相互作用がある。脊髄レベルでの $\mu$ と $\kappa$ 受容体の相互作用を利用した新たな鎮痛法を検討することが出来る。

③sDALDAは、モルヒネに匹敵する強力なオピオイド鎮痛薬であり、主な作用部位はspinal cordであることが示唆された。

##### 3) わが国のがん医療における「終末期のquality of life」の概念化および評価方法の開発

日本人にとっての終末期のQOLを概念化し、評価方法を確立した。来年度以降、概念化したQOLを最大化するためのケア方法の開発・普及に取り組むたい。

##### 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

本結果から、満たされていない患者ニードへの介入が、精神的苦痛軽減およびQOL向上に有用である可能性が示唆された。今後、本知見に基づき、患者ニードを標的とした介入

方法を開発していく予定である。

##### 5) がんリハビリテーションプログラムの開発

患者、家族ともにリハビリテーションに満足していること、患者の感情の適切な把握・ケアと両者への十分な説明と関わりが満足度向上に必要であることが示された。また、今後はPS 3-4患者を対象とした、起立、歩行、移動に焦点を当てた多職種からなるリハビリテーションプログラムの作成とその普及を目指した取り組みが必要であると考えられた。

##### 6) がん診断後および治療開始後のストレスに対する支持療法に関する研究

①悪い知らせを伝えられる際の患者-医師間のコミュニケーションに対する意向調査の結果に基づき、医師ががんに関連する悪い知らせを伝える際のコミュニケーションについてのガイドライン SHARE を作成し、本ガイドラインを学習するためのコミュニケーション技能訓練法プログラムを開発した。

②がん診断後の初発うつ病と扁桃腺体積が関連することが示唆された。また、梁下野前帯状回の安静時部分脳糖代謝の上昇が関連することが示唆された。

#### F. 健康危険情報

特記すべきことなし。

#### G. 研究発表

##### 論文発表(外国語論文)

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, Akechi T, 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, Akechi 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, Akechi 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, Akechi 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, Akechi 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, Okamura H, Akechi T, 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, Akechi 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, Akechi T, 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. Morita T, et al: Desire for death and requests to hasten death of Japanese terminally ill cancer patients receiving specialized inpatient palliative care. *J Pain Symptom Manage* 27:44-52, 2004
  13. Morita T, et al: Family-perceived distress from delirium-related symptoms of terminally ill cancer patients. *Psychosomatics* 45:107-113, 2004
  14. Morita T, et al: Chlorpheniramine Maleate as an Alternative to Antiemetic Cyclizine. *J Pain Symptom Manage* 27:389-390, 2004
  15. Kohara H, Morita T, et al: Combined modality treatment of aromatherapy, footsoak, and reflexology relieves fatigue in patients with cancer. *J Palliat Med* 7:791-796, 2004
  16. Morita T, et al: Neuroleptic malignant syndrome after haloperidol and fentanyl infusion in a patient with cancer with severe mineral imbalance. *J Palliat Med* 7:861-864, 2004
  17. Morita T, et al: Measuring the quality of structure and process in end-of-life care from the bereaved family perspectives. *J Pain Symptom Manage* 27:492-501, 2004
  18. Morita T, et al: Incidence and underlying etiologies of bronchial secretion in terminally ill cancer patients: a multi-center prospective observation study. *J Pain Symptom Manage* 27:533-539, 2004
  19. Morita T, et al: Physician- and nurse-reported effects of intravenous hydration therapy on symptoms of terminally ill cancer patients. *J Palliat Med* 7:683-693, 2004
  20. Morita T, et al: Emotional burden of nurses in palliative sedation therapy. *Palliat Med* 18:550-557, 2004
  21. Morita T: Differences in physician-reported practice in palliative sedation therapy. *Support Care Cancer* 12: 584-592, 2004
  22. Morita T, et al: Chlorpheniramine maleate as an alternative to antiemetic cyclizine. *J Pain Symptom Manage* 27:389-390, 2004
  23. Morita T, et al: Olanzapine-induced delirium in a terminally ill cancer patients. *J Pain Symptom Manage* 28:102-103, 2004
  24. Morita T: Palliative sedation to relieve psycho-existential suffering of terminally ill cancer patients. *J Pain Symptom Manage* 28:445-450, 2004
  25. Morita T, et al: Family experience with

- palliative sedation therapy for terminally ill cancer patients. *J Pain Symptom Manage* 28:557-565, 2004
26. Tei Y, Morita T, et al: Torsades de pointes caused by small dose of risperidone in a terminally ill cancer patients. *Psychosomatics* 45:450-451, 2004
  27. Morita T, et al: Neuroleptic malignant syndrome after haloperidol and fentanyl infusion in a terminally ill cancer patients with severe hypophosphataemia, hypocalcaemia, and hypomagnesaemia. *J Palliat Med* 9: 861-864, 2004
  28. Hanaoka H, Okamura H: Study on effects of life review activities on the quality of life of the elderly: a randomized controlled trial. *Psychother Psychosom* 73: 302-311, 2004
  29. 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
  30. 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
  31. 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
  32. 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
  33. 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
  34. Kumano H, Uchitomi Y, Akechi T, et al: Harmony-seeking and the risk of prostate cancer; a prebiopic study. *J Psychosom Res* 59:167-174, 2005
  35. 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
  36. Morita T, Akechi T, Uchitomi Y, et al: Late referrals to specialized palliative care service in Japan. *J Clin Oncol* 23:2637-2644, 2005
  37. 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
  38. 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
  39. 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
  40. 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
  41. 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
  42. Nakaya N, Uchitomi Y, et al: Personality and cancer survival; the Miyagi cohort study. *Br J Cancer* 92:2089-2094, 2005
  43. 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
44. Shimizu K, Akechi T, Uchitomi Y, et al: Usefulness of the nurse-assisted screening and psychiatric referral. *Cancer* 103:1949-1956, 2005
  45. 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
  46. 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
  47. Shimoyama M, Shimoyama N: Differential respiratory effects of [Dmt<sup>1</sup>]DALDA and morphine in mice. *Eur J of Pharmacol* 511:199-206, 2005
  48. Shimoyama M, Shimoyama N: Change of dorsal horn neurochemistry in a mouse model of neuropathic cancer pain. *Pain* 114:221-230, 2005
  49. 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
  50. Morita T, et al: Palliative care team: the first year audit in Japan. *J Pain Symptom Manage* 29:458-465, 2005
  51. 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
  52. 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
  53. Morita T, et al: Trends toward earlier referrals to a palliative care team. *J Pain Symptom Manage* 30:204-205, 2005
  54. 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
  55. 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
  56. Kohara H, Morita T, et al: Sedation for terminally ill patients with cancer with uncontrollable physical distress. *J Palliat Med* 8:20-25, 2005
  57. 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
  58. 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
  59. 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
  60. 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
  61. 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
  62. 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
  63. Nakaya N, Uchitomi Y, et al, Personality traits and cancer survival: a Danish cohort study, *Br J Cancer*, 95, 146-152, 2006
  64. Saito-Nakaya K, Akizuki N, Uchitomi Y,

- et al, Marital status, social support and survival after curative resection in non-small-cell lung cancer, *Cancer Sci*, 97, 206-213, 2006
65. Nakaya N, Akechi T, Uchitomi Y, et al, The Lung Cancer Database Project at the National Cancer Center, Japan: Study Design, Corresponding Rate and Profiles of Cohort, *Jpn J Clin Oncol*, 36, 280-284, 2006
  66. Akechi T, Akizuki N, Uchitomi Y, et al, Psychological Distress Experienced by Families of Cancer Patients: Preliminary Findings from Psychiatric Consultation of a Cancer Center Hospital, *Jpn J Clin Oncol*, 36, 629-332, 2006
  67. Yoshikawa E, Akechi T, Akizuki N, Uchitomi Y, et al, Prefrontal Cortex and Amygdala Volume in First Minor or Major Depressive Episode After Cancer Diagnosis, *Biol Psychiatry*, 59, 707-712, 2006
  68. Akechi T, Uchitomi Y, et al, Alcohol consumption and suicide among middle-aged men in Japan, *Br J Psychiatry*, 188, 231-236, 2006
  69. Morita T, Akechi T, Uchitomi Y, et al, Knowledge and beliefs about end-of-life care and the effects of specialized palliative care: a population-based survey in Japan, *J Pain Symptom Manage*, 31, 306-316, 2006
  70. Hirai K, Morita T, Uchitomi Y, et al, Good Death in Japanese Cancer Care: A Qualitative Study, *J Pain Symptom Manage*, 31, 140-147, 2006
  71. Akechi T, Uchitomi Y, et al, Screening for depression in terminally ill cancer patients in Japan, *J Pain Symptom Manage*, 31, 5-12, 2006
  72. Nakaya N, Akizuki N, Uchitomi Y, et al, Depression and survival in patients with non-small cell lung cancer after curative resection: a preliminary study, *Cancer Sci*, 97, 199-205, 2006
  73. Akechi T, Akizuki N, Uchitomi Y, et al, Course of psychological distress and its predictors in advanced non-small cell lung cancer patients, *Psychooncology*, 15, 463-473, 2006
  74. Matsuoka Y, Akechi T, Uchitomi Y, et al, Cavum septi pellucidi and intrusive recollections in cancer survivors, *Neurosci Res*, 56, 344-346, 2006
  75. Morita T, Akechi T, et al, Artificial hydration therapy, laboratory findings, and fluid balance in terminally ill patients with abdominal malignancies, *J Pain Symptom Manage*, 31, 130-139, 2006
  76. Fujimori M, Uchitomi Y, et al, Psychometric properties of the Japanese version of the quality of life-Cancer Survivors Instrument, *Quality of Life Research*, 15, 1633-1638, 2006
  77. Yamada H, Shimoyama N, et al., Morphine can produce analgesia via spinal kappa opioid receptors in the absence of mu opioid receptors, *Brain Research*, 1083, 61-69, 2006
  78. Matsuda Y, Morita T, et al, What is palliative care performed in certified palliative care units in Japan?, *J Pain Symptom Manage*, 31, 380-382, 2006
  79. Morita T, et al, Nontraumatic subcutaneous emphysema from rectal cancer perforation completely resolved after intensive pain control., *J Pain Symptom Manage*, 32, 3-4, 2006
  80. Morita T, et al, Skin reaction to both morphine and fentanyl attenuated by steroids and antihistaminics., *J Pain Symptom Manage*, 32, 100-101, 2006
  81. Ogawa M, Morita T, et al, Uncommon underlying etiologies of reversible delirium in terminally ill cancer patients., *J Pain Symptom Manage*, 32, 205-207, 2006
  82. Morita T, et al, Self-reported practice, confidence, and knowledge about palliative care of nurses in a Japanese regional cancer center: Longitudinal study after 1-year activity of palliative care team., *Am J Hosp Palliat Care*, 23, 385-91, 2006
  83. Murata H, Morita T, Conceptualization

- of psycho-existential suffering by the Japanese task force: The first step of a nationwide project., Palliat Support Care, 4, 279-285, 2006
84. Fujita A, Akechi T, et al, Memory, attention, and executive functions before and after sine and pulse wave electroconvulsive therapies for treatment-resistant major depression., J Ect, 22, 107-112, 2006
  85. Sato D, Okamura H, et al, Reliability and validity of the Japanese-language version of the Physical Performance Test (PPT) Battery in chronic pain patients., Disabil Rehabil, 28, 397-405, 2006
  86. Inoue M, Okamura H, et al, Psychological impact of verbal abuse and violence by patients on nurses working in psychiatric departments., Psychiat Clin Neurosci, 60, 29-36, 2006
  87. Ueno K, Okamura H, et al, Factors associated with the self-efficacy of terminally ill cancer patients: focusing on nurses' response., J Hospice Palliat Nurs, 8, 147-154, 2006
- 論文発表(日本語論文)
1. 吉川栄省, 明智龍男, 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, 明智龍男, 内富庸介, 他: 薬物療法. Depression Frontier 2:21-25, 2004
  3. 秋月伸哉, 明智龍男, 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, 明智龍男, 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. 総合臨牀 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, 明智龍男, 内富庸介: 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, 明智龍男, 内富庸介: 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. 内富庸介: サイコオンコロジーと緩和医学の現状と将来; シンポジウムによせて. 精神神経学雑誌 106:762-763, 2004
  14. 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
  15. 明智龍男, 森田達也, 内富庸介: 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
  16. 明智龍男, 内富庸介, 他: 緩和医療における精神症状への対応. 臨牀消化器内科 19:59-66, 2004
  17. 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
  18. 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
  19. 下山直人, 他: 緩和医療の現状と今後の展望. 日本呼吸管理学会誌、14(2):218-222, 2004
  20. 下山直人: 学際領域の診療緩和医療、日本産科婦人科学会雑誌、56(11):414-419, 2004
  21. 下山直人: 緒言にかえて—日本における緩和ケアチームの現状と今後の方向性、がん患者と対症療法、15(2):6-11, 2004
  22. 下山直人, 他: 婦人科がん進行例の緩和医療、日本臨床、62増刊号10:627-631, 2004
  23. 下山直人, 他: がん性疼痛治療の現状と

- 今後の展望、今月の治療、12(9):45-48, 2004
24. 高橋秀徳、下山直人:小児のがん性疼痛、今月の治療、12(9):82-84, 2004
  25. 下山直人、他: 痛みの治療; 薬物療法について、小児看護 27(7):832-839, 2004
  26. 下山直人、他: 癌性疼痛、Molecular Medicine、41(6):736-740, 2004
  27. 下山直人、他: がん疼痛治療の今後、Journal of Japanese Society of Hospital Pharmacists、40(5):525-526, 2004
  28. 下山直人: 緩和ケア医の立場から、ターミナルケア、14(3):247-249, 2004
  29. 高橋秀徳、下山直人: 鎮痛補助薬の適応と使用方法、看護技術、50(4):32-36, 2004
  30. 下山直人: 鎮痛薬の特徴と使用法、東京都医師会雑誌、57(3):231-236, 2004
  31. 下山直人、他: がん疼痛治療の今後、日本病院薬剤師会雑誌 40(5):525-526, 2004
  32. 下山直人、他: 鎮痛補助薬の使い方、臨床麻酔 28(3):555-563, 2004
  33. 森田達也: 終末がん患者に対する輸液療法。現代医療 36:1287-1293, 2004
  34. 森田達也: 苦痛緩和のための鎮静。癌治療と宿主 7:253-263, 2004
  35. 森田達也: 終末がん患者への輸液療法: 現状と課題 医師の考え方と態度に関する全国調査から。緩和医療学 4:99-106, 2004
  36. 森田達也: 終末がん患者に対する輸液療法: 身体症状への影響。緩和医学 4:130-139, 2004
  37. 森田達也: 緩和医学からサイコオンコロジーへの期待: 緩和医学における未解決の精神医学的問題—モルヒネによるせん妄と治療抵抗性の精神的苦痛の緩和—。精神神経学雑誌 106:782-785, 2004
  38. 森田達也: 苦痛緩和のための鎮静。癌治療と宿主 16:253-263, 2004
  39. 森田達也: がん患者の精神的苦痛。臨床精神学 33:559-565, 2004
  40. 森田達也、他: 進行・緩和ケア—霊的・実存的苦痛に対するケア—。精神科治療学 19 増刊:267-274, 2004
  41. 森田達也、他: 緩和ケア病棟のある総合病院における緩和ケアチームの活動。がん患者と対症療法 15:267-274, 2004
  42. 明智龍男: 進行・終末期がん患者の精神症状: 分子精神医学 4, 102, 2004
  43. 明智龍男: サイコオンコロジー。現代医療 36: 129-133, 2004
  44. 小原泉, 明智龍男, 他: 抗悪性腫瘍薬第 I 相試験に参加する患者に対する心のケアと CRC の役割。血液・腫瘍科 48: 539-543, 2004
  45. 明智龍男: 緩和ケアチームにおける精神科医の役割。がん患者と対症療法 15: 18-22, 2004
  46. 明智龍男: 重症患者と生の終わりについて話し合いを始める。ギア・チェンジ; 緩和医療を学ぶ二十一会, 池永昌之, 木澤義之編集, 医学書院, 東京, pp2-13, 2004
  47. 明智龍男: コンサルテーション・リエゾン精神医療における支持的精神療法。精神科リエゾンガイドライン「精神科治療学」編集委員会編集, 星和書店, 東京, pp142-145, 2004
  48. 石川陽子, 岡村 仁: 入院統合失調症者における集団の作業療法に対する認識とその関連要因に関する研究。精神科治療学 19: 347-355, 2004
  49. 石橋照子, 岡村 仁, 他: 精神疾患患者の悪性腫瘍に気づくための観察ポイント。島根県立看護短期大学紀要 10: 27-34, 2004
  50. 岡村 仁, 他: 癌に伴う精神症状への対処 心理・社会的リハビリテーション。癌治療と宿主 16: 65-70 2004
  51. 岡村 仁: サイコオンコロジーの現状と展望 VIII. トピックス がんの遺伝カウンセリング。臨床精神医学 33: 693-697, 2004
  52. 嶋本正弥, 内富庸介, 他: がんとうつ。心療内科 9:391-395, 2005
  53. 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
  54. 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
  55. 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
  56. 中谷直樹, 内富庸介, 他: がんと疫学。心療内科 9:95-100, 2005
  57. 下山直人、他: がんの Informed Consent の最近の変化、癌と化学療法、32(2):152-155, 2005-2
  58. 下山直人、他: 麻酔科医がペインクリニ