

表3 悪い知らせを伝えるコミュニケーション・スキル

起	面談までに準備する 次回は重要な面談であることを伝える 「1週間後に検査結果が出揃い、慎重に検討したうえで最終的な診断を10日後にお話しすることができます。次の面談は○月○日ではいかがでしょうか」 家族の同席について触れる 「次回は検査結果をお伝えする重要なお話がありますので、ご家族の方など、どなたかご一緒にいらしていただくこともできます」 場を準備する 静穏、プライバシー、十分な時間、電話
	面談を開始する 気がかりを知る 「暑い日が続いていますが、いかがですか？」 「前回から今日まで何かお変わりはありませんでしたか？」 経過を振り返り病気に対する患者の認識を知る 「その後、病気について何かお考えになりましたか？」 「ご家族にはどのようにご説明されましたか？」
承	悪い知らせを伝える 心の準備のための言葉をかける 「ご心配されていた結果かと思いますが…」 「大変申し上げにくいのですが…」 「残念なのですが…」 悪い知らせをわかりやすくはっきりと伝える 「癌」という言葉を用いる、写真、データ、紙に書く 気持ちを受け止める（沈黙、探索、保証、共感の言葉） 「……………（沈黙）…………… どうお感じになりました？」 「……………（沈黙）…………… 大丈夫ですか？ 皆さん、混乱されます」 「……………（沈黙）…………… とても驚かれたことでしょうか」 理解の確認 「これまでの話はご理解いただけましたか？」 「話の進め方は早くないですか？」
転	治療を含め今後のことについて話し合う 治療、セカンドオピニオン、生活面への影響など
結	面談をまとめる 要点をまとめる 理解の確認 「今日は○○についてお話ししました…」 「ご質問はありませんか？」 「わからないことがあれば、次回でもいつでもご質問ください」 患者の気持ちを支える言葉をかける 「私たちは最善を尽くします」 「一緒にやっていきましょう」

族に対しても患者同様の配慮をする。悪い知らせを伝えられる患者の精神的ストレスの大きさは知らせの内容だけでなく、患者の理解や期待と医学的現実とのギャップの大きさにも影響を受けるため、この段階で、患者が自身の病気に関する現在の状態についてどのように認識しているのか把握する。また、感情的に悪

い知らせを聞く準備ができているのか把握し、患者が使う言葉に注意を向けることにより、現実とのギャップの埋め方、何をどの程度伝えるかという戦略を立てることが可能となる。

**C. 承：悪い知らせを伝える**  
 悪い知らせを伝える段階では、warning signとなる言葉をかけるこ

とによって患者に心の準備を促す。そして、悪い知らせは明確に伝えることが大切である。例えば、癌を伝える際には「癌」という言葉をきちんと用いて伝える。ただし、1回の面談のなかで何度も「癌」という言葉を繰り返すことはせず、2回目以降は、患者が使う言葉に応じて、「あなたの病気」や「この腫瘍」など言葉を置き換える。

悪い知らせを伝えられると、多くの場合ネガティブな感情が誘起されるため、気持ちをいたわることもまた重要である。沈黙の時間をとり、患者の言葉を待つだけでも十分患者に共感的な態度を示すことになる。共感的な態度は、患者-医師間の信頼関係を促進する。信頼関係が構築されると、以降、さまざまな困難な局面に直面しても、円滑なコミュニケーションが期待できる。また、後々怒りなどの激しい感情を表出する患者のなかには信頼関係の構築が不十分なことが原因であるケースもある。

#### D. 転：今後のことを話し合う

悪い知らせを伝えた後には、今後の方針や仕事などの日常生活への病気の影響について話し合うことが求められる。患者は医師とさまざまな話をしたいと考えている。しかし、扱うことが難しい場合には、チームでのかかわりであることを伝え、たうえで専門家を紹介する。

#### E. 結：面談をまとめる

最後に、伝えた内容の要点をまとめ、伝えた内容への患者の理解を確認する。書いて説明した場合にはその用紙を患者に手渡す。そして何より責任をもって診療にあたること、患者、家族、医療者が一丸となり病気に取り組むことを伝えることが大切である。

#### おわりに

以上、コミュニケーション・スキルについて非常に簡単に述べた。難治癌の診断を伝える面談、再発を伝える面談、抗癌治療中止を伝える面談とそれぞれの面談で強調されるコミュニケーション・スキルは異なる。また、すべての患者が望むコミュニケーションが存在する一方で、患者ごとに意向が異なるコミュニケーションが存在するため、患者ごとの意向を把握するよう常に心がけ、意向に沿ったコミュニケーションを実践することが重要である。

#### ◎文献

- 1) Buckman R : Breaking bad news : Why is it still so difficult ? Br Med J 288 : 1597~9, 1984.
- 2) Fallowfield L, et al : Communication sad, bad, and difficult news in medicine. Lancet 363 : 312~9, 2004.
- 3) Fujimori M, et al : Good communication with patients receiving bad news about cancer in Japan. Psychooncology 14 : 1043~51, 2005.
- 4) Fujimori M, et al : Japanese cancer patients' communication style preferences when receiving bad news. Psychooncology 16 : 617~25, 2007.
- 5) Fujimori M, et al : Preferences of cancer patients regarding the disclosure of bad news. Psychooncology 16 : 573~81, 2007.
- 6) 内富庸介, 藤森麻衣子編 : がん医療におけるコミュニケーションスキル ; 悪い知らせをどう伝えるか, 医学書院, 東京, 2007.

「がん医療におけるコミュニケーション・スキル」 -実践集-

# がん医療におけるコミュニケーション・ スキル：SHAREとは

日本学術振興会特別研究員<sup>1)</sup>

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<sup>2)</sup>

藤森 麻衣子<sup>1), 2)</sup> 内富 庸介<sup>2)</sup>

医薬の門 第48巻 第3号 別刷

2008年6月25日発行

# がん医療におけるコミュニケーション・スキル：SHAREとは

日本学術振興会特別研究員<sup>1)</sup>

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<sup>2)</sup>

藤森 麻衣子<sup>1,2)</sup>、内富 庸介<sup>2)</sup>

## 1 はじめに

悪い知らせを伝える際の医師のコミュニケーション行動が患者のその後のストレスと関連することから、望ましいコミュニケーションの重要性が広く認識されている。

しかし、望ましいコミュニケーションとはどのようなものかということについては明らかではない。

そこで、わが国のがん患者は、悪い知らせを伝えられる際に医師に対してどのようなコミュニケーションを望んでいるのかを明らかにするために、42名のがん患者、7名のがん専門医を対象とした面接調査、および529名のがん患者を対象とした質問紙調査を行った。その結果、がん患者の悪い知らせを伝えられる際に望む、あるいは望まないコミュニケーションは、「Supportive environment (支持的な場の設定)」、「How to deliver the bad news (悪い知らせの伝え方)」、「Additional information (付加的情報)」、「Reassurance and Emotional support (安心感と情緒的サポート)」の4因子構造であることが示唆された。これら4つの構成要素をその頭文字からSHAREとまとめた(表1)。SHAREは、がん医療において、医師が患者に悪い知らせを伝える際の効果的なコミュニケーションを実践するための態度や行動を示している。

SHAREに含まれるコミュニケーション・スキルを面談でどのように使用するかに関して、面談の時系列に沿って概説する。

## 2 起：面談を準備する(患者が面談室に入るまで)(表2)

重要な面談の前には患者にとっても医療者にとっても心構え、心の準備が必要である。少なくとも、通常の面談とは異なり、次回は家族の同伴が必要な重要な面談であることを伝える。患者への説明例としては、「今回は検査結果が出る重要な面談ですから可能であればご家族と一緒においでください」等である。電話ではなく、直接会って伝えることは大前提である。面談の場の設定として、プライバシーが保たれる場所(例えば、大部屋のベッド・サイドやカーテンで仕切られているだけの外来はできるだけ避け、面談室を使う)や十分な時間(例えば、検査結果が出るような診察は外来の中でも遅い時間にする)を確保する。電話が鳴らないように他の医療者に院内PHSを預ける等面談が中断しないように配慮する。どうしても面談中に電話に出る際には患者、家族に一言断りを述べる。患者の医師に対する信頼感は医学的専門性だけではなく日常診療でのあいさつや表情、態度等からも構築されるため、身だしなみや時間を守る等基本的なコミュニケーションを念頭に置く。

また、悪い知らせを患者に伝えることを家族が反対する場合もある。その場合には、まず、家族が患者に悪い知らせを聞かせたくない理由(多くは悪い知らせの後の患者の気持ちを気遣って、あるいは患者への対処に自信が持てないという家族の心配や不安があると思われる)に対し

表1 患者が望むコミュニケーションの4要素：SHARE

Supportive environment (支持的な環境)
<ul style="list-style-type: none"> <li>十分な時間を設定する</li> <li>プライバシーが保たれた、落ち着いた環境を設定する</li> <li>面談が中断しないように配慮する</li> <li>家族の同席を勧める</li> </ul>
How to deliver the bad news (悪い知らせの伝え方)
<ul style="list-style-type: none"> <li>正直に、わかりやすく、丁寧に伝える</li> <li>患者の納得が得られるように説明をする</li> <li>はっきりと伝えるが「がん」という言葉を繰り返さない</li> <li>言葉は注意深く選択し、適切に感情的な表現を用いる</li> <li>質問を促し、その質問に答える</li> </ul>
Additional information (付加的な情報)
<ul style="list-style-type: none"> <li>今後の治療方針を話し合う</li> <li>患者個人の日常生活への病気の影響について話し合う</li> <li>患者が相談や気がかりを話すよう促す</li> <li>患者の希望があれば、代替療法やセカンド・オピニオン、予命等の話題を取り上げる</li> </ul>
Reassurance and Emotional support (安心感と情緒的サポート)
<ul style="list-style-type: none"> <li>優しさと思いやりを示す</li> <li>患者に感情表出を促し、患者が感情を表出したら受け止める (例：沈黙、「どのようなお気持ちですか?」、うなづく)</li> <li>家族に対しても患者同様配慮する</li> <li>患者の希望を維持する</li> <li>「一緒に取り組みましょうね」と言葉进行をかける</li> </ul>

て十分共感を示す。そして、患者に伝えることで想定される利益と不利益について話し合う。患者の意向という点から考えると、家族と一緒に伝えられたという意向が多く、次いで一人で聞きたいという意見が多かった。家族だけに伝えてほしいと考えている患者は極めて少ない。もちろん難渋する場合もあるが、あきらめずに話し合いを重ね、患者と家族一緒に場で情報を共有できるように、予め場を設定する準備をしていく努力が大切である。

### 3 起：面談を開始する(患者が面談室に入ってから悪い知らせを伝えるまで)(表3)

面談のはじめから、いきなり悪い知らせを伝えるのではなく、聴くスキル(オープン・クエスチョン、アイコンタクト、患者の話を遮らない、患者の言葉を繰り返す等)を用いることによって、患者の話を積極的に聴く態度を示すと共に、患者の緊張を和らげ、患者の話を促進する。そ

表2 面談を準備する際(患者が面談室に入るまで)のコミュニケーション・スキルのポイント

<p>今回の面談が重要であることを患者に伝える 「今回は検査結果をお伝えし、今後の治療についてご相談する大切な面談です。」 「今回は重要なお話をしますので、」</p> <p>家族等他の人が同席できることを伝える 「今回は検査結果をお伝えする重要な面談です。ご都合が付けば是非、ご家族と一緒に来てください。」 「お一人でも結構ですが、心細いようであればご家族に同席していただいても構いませんので…」</p> <p>家族から患者に伝えないでほしいと依頼されたときには、家族が患者に悪い知らせを聞かせたくない理由を聞き、心配や不安に対して十分共感を示す 「ご家族も心配のことと思います。」 「〇〇さん(患者)のことを思うと伝えないほうが良いのではないかと考えなのですね。」「それはどういう理由からでしょうか。」「それでは〇〇さんにどのように伝えたら良いか一緒に考えていただけませんか。」「多くのご家族がはじめは□□さん(家族)のようにお感じになるのですが、〇〇さんと一緒に話をしたあとには伝えて良かったと思われるようです。」</p> <p>面談する環境を整える(面談室を準備する、面談が中断されないように配慮する、身だしなみを整える)</p>
--

して、患者の気がかりを聞き出す。患者の気がかりは病気そのものについてかもしれないし、病気によって変化した日常生活についてかもしれない。患者の気がかりをまず話題にすることによって、信頼関係を築く助けとなり、治療計画を立てる際にも有益な参考材料となる。

また、患者の希望に合わせて家族の同席を促し、家族に対しても患者同様の配慮をすることが望ましい。この段階で、患者が自身の病気に関する現在の状態についてどのように認識しているのかを把握する。悪い知らせを伝えられる患者の精神的ストレスの大きさは知らせの内容だけで決まるのではなく、患者の理解や期待と医学的現実とのギャップの大きさにも影響を受ける。ギャップがある場合には、まずは現在の状況について再度説明する。さらに、ギャップを埋めるために、検査や治療に伴った苦勞をねぎらいながら、今一度、臨床経過と一緒に振り返る。その上で、悪い知らせを聞く心の準備、心構えができていのかを確認する。患者が使う言葉に注意を向けることによって、現実とのギャップの埋め方、何をどの程度伝えるかという戦略を立てる。

表3 面談を準備する際(患者が面談室に入ってから悪い知らせを伝えるまで)のコミュニケーション・スキルのポイント

<p>礼儀正しく患者に接する</p> <p>面談室に患者が入ってきたら目を合わせて挨拶をする</p> <p>初対面の時には立ち上がり挨拶し、自己紹介をする</p> <p>患者の目や顔を見て接する</p>
<p>患者の質問にいららした様子で対応しない</p> <p>患者の言葉を途中で遮らない</p> <p>貧乏ゆすりしない</p> <p>ペンを握さない</p> <p>不必要にマウスをいじらない</p>
<p>大事な話の前には患者は緊張するので、患者の気持ちを和らげる言葉をかける</p> <p>身近なことや時候の挨拶、患者の個人的な関心事等について一言触れる</p> <p>表情(微笑む)、姿勢といったノンバーバル・コミュニケーションを用いる</p> <p>「最近寒い日が続いていますか?体調はいかがですか?」</p> <p>「暑い日が続いていますか?夜はよく眠れていますか?」</p> <p>「ずいぶん長らくお待たせしました。」</p>
<p>気がかりや懸念を聞く</p> <p>「今一番心配なことは何でしょうか?」</p> <p>「何か気がかりなことはありますか?それはどのようなことですか?」</p>
<p>患者の病気に對する認識を確認する</p> <p>「前の病院の先生からはどのような説明を受けましたか?」</p> <p>「病気に對してどのように考えていますか?」</p> <p>「前回来ていただいたときの話について、その後何かお考えになりましたか?」</p> <p>「前回の話について、ご自宅でのんびりお感じになりましたか?」</p> <p>「ご家族にはどのようにお話ししましたか?」</p> <p>「治療効果について、ご自分ではどのように感じていますか?」</p>
<p>悪い知らせと患者の認識にギャップがある場合には、ギャップを埋める</p> <p>病状、これまでの経過、検査の目的を振り返る</p> <p>「…という症状があることから、がんが疑われるということによって検査を行い、今日はその結果をお話しすることによって来ていただきました。」</p> <p>「がんといっても種類や大きさ、深さ等は人それぞれ異なります。それらを考慮し、がんの進行具合を4段階で考えます。進行具合によって治療も異なります。」</p>
<p>患者に質問を促し、その質問に十分答える</p> <p>「ご質問はありますか?」</p>
<p>家族に対しても患者と同じように配慮する</p> <p>患者とともに家族に対しても目や顔に向けて接する</p> <p>患者には、家族への配慮を患者に認識してもらうことが重要</p>
<p>家族の発言に十分対応できないときには、後で十分答える準備があることを伝える</p> <p>「ご家族のお話も伺いたいのですが、まずは〇〇さん(患者)にお話を伺って、それからでもよろしいでしょうか?」</p>
<p>他の医療者(例えば、他の医師や看護師)を同席させる場合は、同席の目的を伝え、患者の了承を得る</p> <p>「〇〇さん(患者)と今後一緒に治療に取り組む看護師の△△です。同席させていただいてもよろしいでしょうか?面談後にわからないことや相談があれば、どんなことでも結構ですので、私か△△にお話しください。」</p>

#### 4 承:悪い知らせを伝える(表4)

悪い知らせを伝える段階では、Warning sign(警告)となる言葉をかけることによって、悪い知らせの衝撃を緩和するための心の準備を患者に促すことが可能となる。不意に伝えられるとそれだけ心の衝撃は大きくなる。そのため、間を計りながら「それでは検査の結果をお伝えします。非常に残念なのですが…(沈黙)…」等十分な前置きをする。そして、悪い知らせは明確に伝えることが大切である。例えば、がんを伝える際には、初めにきちんと「がん」という言葉を用いて伝える。あいまいに伝えられることを望んでいる患者は少ない。ただし、1回の面談の中で何度も「がん」という言葉を繰り返すことは適切ではない。患者がもし「病気」や「腫瘍」等「がん」以外の言葉を用いていたら、2回目以降は、「あなたの病気」や「この腫瘍」等言葉を置き換えることが望まれている。つまり、「悪性腫瘍」等の言葉では「がん」と捉えられない場合も少なからずある一方で、患者にとって「がん」という言葉は、未だに「死」を連想されることもあり、侵襲的であることから、一度明確に悪い知らせを伝えた後は、適切に婉曲的な表現を用いる。

悪い知らせを伝えられると、患者には多種多様な感情が惹起される。多くの場合ネガティブな感情である。そのような悪い知らせによって生じた気持ちをいたわることもまた重要である。悪い知らせの衝撃が強い場合には、患者は頭が真っ白になり、その後の説明を何一つ覚えていないこともある。そのため、まずはしっかりと気持ちを落ち着ける時間をとることが大切であり、結果的に時間の節約になることもある。気持ちへの配慮としては、沈黙の時間を取り、患者の言葉を待つだけでも十分示すことが可能である。目の前の患者の人となりや家族構成等から患者の人生や置かれた立場を考慮し、患者の気持ちを想像することが期待される。共感的な態度は、患者-医師間の信頼関係を促進する。信頼関係が構築されると、それ以降、さまざまな困難な局面に直面しても、円滑なコミュニケーションが期待できる。また、後々怒り等の激

表4 悪い知らせを伝える際のコミュニケーション・スキルのポイント

悪い知らせを伝える前に、患者が心の準備をできるような言葉をかける

「大切なお話です。」  
 「心配されていた結果になると思いますが…」  
 「少し残念なお話をしなければならぬのですが…」  
 「気になっている結果をお話します。」  
 「一番心配されていたことをこれからお話しします。」  
 「少し覚悟をして聞いていただかなければならぬのですが…」  
 「今日は重要なお話ですのでご家族にも一緒に来ていただきましたが…」

悪い知らせをわかりやすく明確に伝える

「がん」、「再発」等明確な言葉を用いる  
 実際の写真や検査データを用いて説明する  
 専門用語を用いた際には患者が理解しているか尋ねる  
 紙に書いて説明する

患者が感情を表に出しても受け止める

沈黙の時間をとる  
 患者の反応(視線の動く、言葉を発する等)を待つ  
 気持ちを確認  
 「…(沈黙)…大丈夫ですか？」  
 「…(沈黙)…驚かれたことでしょうか。」  
 「…(沈黙)…混乱されたのでしょうか。」  
 「…(沈黙)…私も残念です。」

患者に理解度を確認しながら伝える

「ご理解いただけましたか？」

いつでも質問できることを伝える

「わからないことがありましたら後からでも結構ですからご質問ください。」  
 「後で看護師に聞いていただいてもかまいませんよ。」

今の話の進み具合でよいか尋ねる

「話の進みは速くないですか？」  
 「私の話し方は少し早口になっていないでしょうか？」  
 「速いと感じたらいつでもおっしゃってください。」

病状(例えば、進行度、症状、症状の原因、転移の場所等)について伝える

質問や相談があるかどうか尋ねる

「何かご質問はありますか？」  
 「気になることはありませんか？」

しい感情を表出する患者の多くはこのような信頼関係の構築に失敗していたり、不十分なことが原因であるケースもあるため特段の配慮が必要である。

表5 今後のことについて話し合う際のコミュニケーション・スキルのポイント

患者の今後の標準的な治療方針、選択肢、治療の危険性や有効性を説明した上で、推奨する治療法を伝える

がんの治る見込みを伝える

「治療は非常に難しい状況です。今の目標は〇〇さん(患者)らしい生活を如何に保つていくかということです。」

患者が他のがん専門医にも相談できること(セカンド・オピニオン)について説明をする

誰が治療選択に関わることを望むか尋ねる

患者本人が一人で決める  
 医師にまかせる  
 家族、医師と一緒に決める

患者が希望を持てるように、「できないこと」だけでなく「できること」を伝える

「がんをやっつける治療よりも、今は痛みをとる治療に重点をおきましょう。」  
 「できるだけ良い状態で家で過ごせるように一緒に考えながら治療していきましょう。」

患者のこれからの日常生活や仕事について話し合う

「日常生活やお仕事のこと等、病状以外のことも含めて気がかりはありますか？」

患者が利用できるサービスやサポート(例えば、医療相談、高額医療負担、訪問看護、ソーシャル・ワーカー、カウンセラー)に関する情報を提供する

## 5 転: 今後のことについて話し合う(表5)

悪い知らせを伝えた後には、必然的に今後の方針が話し合われるが、ここで重要なことは、患者の視点で話し合うことである。病気を治すことが真のアウトカムではない。治療の最終的な目的は、自分らしく人生を全うすることであろう。その点を常に心に留め、治療について、そして、仕事等の日常生活への病気の影響について話し合う。病気の進行に伴い、ますますこの点は重要となる。患者は医師とさまざまな話をしたいと考えている。しかし現実には難しい場合には、チーム医療を説明し、専門家を紹介することも有効である。初診の際には、セカンド・オピニオンについて積極的に説明することが望ましいが、長期の治療関係を軽た場合には見捨てられる感じがしてあまり望まれない。また、余命に関する情報提供は未だコンセンサスが得られていない領域ではあるが、ここでも大切なことは、どれくらい生きられるかということよりも、

その質問の背景を探ることである。先の見通しが立たないことによる漠然とした不安かもしれない。そのような場合には、不安な気持ちに対応することが求められる。あるいは、娘の結婚式に出席できるかどうか、川舟に墓参りに行けるかどうか、いつまでに会社を片付けなければならないか等、やらなければならないことができるかどうかを知りたいのかもしれない。そのような疑問への回答は、限られた体力や時間の中で目的が達成可能かどうかであろう。

## 6 結：面談をまとめる(表6)

面談の最後に伝えた内容を箇条にまとめることにより、伝えた内容への患者の理解を確認することが可能となる。書いて説明した場合にはその用紙を患者に手渡す。そして、何より責任を持って、患者、家族と共に治療に臨むことを伝えることが大切である。また、患者、家族は家にいる間に身体状態が悪化するに対する不安があるため、その対応方法について説明しておくことも安心感につながる。

## 7 おわりに

全ての患者が望むコミュニケーションが存在する一方で、患者ごとに意向が異なるコミュニケーションが存在する。また、面談ごとに強調されるコミュニケーション・スキルも異なる。そのため、個々の患者の意向を把握し、意向に合ったコミュニケーションを実践することを常に心がけることが大切である。コミュニケーションは頭で理解できても、行動に移すにはギャップがある。初めはしっくりこないこともあるし、上手いかわからないこともある。しかし、続けていくうちに、自分の言葉、態度が自然に出てくるようになるため、常にコミュニケーション・スキルを念頭に置いて準備をし、一つでも多く実践に移すことが望まれる。

表6 面談をまとめる際のコミュニケーション・スキルのポイント

今後も責任を持って診療にあたることを伝える  
「私たち診療チームはあなたが良くなるように努力し続けます」  
「今後も責任を持って診療にあたります」

患者の気持ちを支える言葉をかける  
「一緒にやってみましょうね」  
「大丈夫ですよ」

身体状態が悪化したときの対応方法を話し合う  
「家にいるときに痛みが増した際には、まずこの薬を飲んでいただき、それでも治まらないときには、病院にお電話ください。」

## 文 献

- 1) Fujimori M, Akechi T, Akizuki N, et al: Good communication with patients receiving bad news about cancer in Japan. *Psychooncology* 2005; 14: 1043-51.
- 2) Fujimori M, Akechi T, Morita T, et al: Preferences of cancer patients regarding the disclosure of bad news. *Psychooncology* 2007; 16: 573-81.
- 3) 内宮剛介, 藤森麻衣子編: がん医療におけるコミュニケーション・スキル—悪い知らせをどう伝えるか, 医学書院, 2007.

著者連絡先  
〒277-8577 千葉県柏市柏の葉6-5-1  
TEL: 04-7134-7013  
FAX: 04-7134-7026  
E-mail: mfujimor@east.ncc.go.jp



特集

疲労と精神障害—ストレス・疲労・精神障害について

# がん患者の倦怠感(がんに関連する倦怠感)\*

稲垣正俊<sup>1,2)</sup> 内富庸介<sup>3)</sup>

## Key words

Cancer, Fatigue, Pain, Depression, Cytokine, Intervention

## はじめに

倦怠感のがん患者の経験する最も一般的で苦痛な症状の1つであり、がんに関連する倦怠感(cancer-related fatigue; CRF)は疲労感、虚弱、エネルギーの欠乏感で特徴づけられ、休息や睡眠により回復する一般的な疲れとは区別される。CRFはさまざまながんで認められ、日常生活への障害も大きい。抗がん治療中だけでなく治療後にも認められる。がん自体からの影響もあれば抗

がん治療の影響としても生じ、時として倦怠感のために抗がん治療を中止せざるを得ない場合もある。近年、CRFの重要性が認識され始め、国際疾病分類第10版修正版—臨床的修正(ICD-10-CM, 2007年7月発表)においても新生物(悪性)に関連する倦怠感[R53.0, Neoplastic (malignant) related fatigue]として分類されている。

本稿では、①がん患者に認められる倦怠感と関連する他の症状について概観し(symptom cluster)、その後、②定義・頻度・程度、③評価法、④病態機序、⑤治療法について述べる。病態機序については特に免疫系との関連について注目し記述する。

## Symptom cluster

倦怠感、疼痛、うつ病と並び、がん患者に認められる一般的な苦痛な症状である。これらの症状をsymptom clusterとして扱いマネジメントを行うべきだと考えられ始めた。Clusterという概念は、これらの症状は機序・病態が重なり合い、症状の重症度が互いに関連し、同時に複数の症状が生じることにより単一症状の出現と比較してその後の経過が異なる、などの知見や想定のようになされている<sup>19)</sup>。特に、うつ病とは病態の類似性も指摘されており、うつ病と倦怠感は独立し

\* Fatigue in Patients with Cancer (Cancer-related fatigue)

- 1) 国立精神・神経センター精神保健研究所 自殺予防総合対策センター適応障害研究室(〒187-8553 小平市小川東町4-1-1), INAGAKI Masatoshi: Section of Medical Research for Suicide, Center for Suicide Prevention, National Institute of Mental Health, National Center of Neurology and Psychiatry, Kodaira, Japan
- 2) 国立精神・神経センター精神保健研究所 老人精神保健部, Department of Psychogeriatrics, National Institute of Mental Health, National Center of Neurology and Psychiatry
- 3) 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, UCHITOMI Yosuke: Psycho-Oncology Division, Research Center for Innovative Oncology, National Cancer Center Hospital East

表1 ICD-10-CMによる、がんに関連する倦怠感の診断規準<sup>10)</sup>

ここ1か月のうちの連続した2週間の間、毎日またはほぼ毎日、以下に挙げる症状がみられる。

- A. 著明な倦怠感、エネルギーの減退、もしくは休息の必要性の増加があり、最近の活動レベルの変化に不釣り合いがある。
- B. 上記Aに加えて下記の5項目以上が当てはまる。
1. 全身の脱力または四肢の重さの訴え
  2. 集中力または注意の低下
  3. 日常活動に対する動機または興味の減退
  4. 不眠または過眠
  5. 睡眠により気力または体力が回復しない
  6. 不活発の克服に対して苦悶する必要性を自覚
  7. 倦怠感に対する顕著な感情的な反応(たとえば、悲哀、欲求不満またはイライラする)
  8. 倦怠感のために日常の仕事の達成が困難
  9. 短期記憶の問題を自覚
  10. 数時間継続する労作後の疲労
- C. これらの症状のために、社会的、職業的またはその他の重要な領域の機能において臨床的に著明な苦痛または障害が生じる。
- D. 病歴、身体診察または検査所見から、これらの症状ががんまたはがんに関連する治療の結果であるという根拠がある。
- E. これらの症状は、主として、大うつ病、身体化障害、身体表現性障害またはせん妄といった合併する精神疾患の結果ではない。

※注意 WHOによるICD-10を基にNational Center for Health Statisticsがアメリカでの使用を目的として修正した版である。また、この表1は1つの診断基準を例として紹介することを目的として改変のうえ、一部のみを提示したもので、正確な内容については原著<sup>10)</sup>を確認ください。臨床的な使用を保証するものではない。

たものか否かについての議論がなされてきた。うつ病のために倦怠感が増強し、逆に、倦怠感のためにうつ病が生じる可能性がいわれている。縦断的経過を検討した研究では、気分障害と独立して出現する倦怠感も、関連して出現する倦怠感も両方認められたとする結果が報告されている<sup>9)</sup>。また、倦怠感のある患者の7割以上で孤立・孤独感、落胆を感じており、半数以上が意欲や興味の低下、倦怠感に対する物悲しさや焦燥感、精神的な消耗を感じていた<sup>11)</sup>。貧血を伴う肺がん患者の調査では、倦怠感の改善と抑うつや不安の改善が有意に関連しており、倦怠感に対する治療が心理的苦痛の軽減にも効果がある可能性が示された<sup>12)</sup>。

## 定義、頻度および程度

NCCNでは、CRFを、日常生活機能に影響する、最近の活動の程度に比例しない、がんまたはがん治療に関連する、持続する身体、感情、認知

面の主観的な疲れと消耗と定義している<sup>20)</sup>。また、ICD-10-CMでは、表1のように定義している。

CRFは抗がん治療において最も多く予想される有害事象の1つである。倦怠感の頻度はがんの種類、治療法により異なり、肺がんでは37～78%、乳がんでは28～91%、前立腺がんでは15%と幅がある。がんの種類により倦怠感の出現する期間の長さや、生活への影響の程度も異なる<sup>14)</sup>。

がんの診断後では、抗がん治療中、治療後、治療終了後数か月から数年後にも倦怠感が報告されており、乳がん生存者を対象とした研究では、治療終了後5～10年でも約3割目の生存者に倦怠感を認めたとする報告がなされている。

CRFは、がんに関連する苦痛な症状(疼痛、うつ病、悪心など)と比較しても日常生活機能や生活の質(QOL)に及ぼす影響が大きいことが報告されている。影響の範囲も広く、化学療法を受け

たことのあるがん生存者に対する調査では、倦怠感のある患者のほとんどがそのために日常生活が障害され、日常の生活が変わったと感じると答えた。

## 評価法

さまざまな評価法が存在し、単次元から多次元の評価法まで存在する。単次元の評価法は多項目からなる既存の評価法の中の1項目を取り出したものが多い [MD Anderson Symptoms Inventory (<http://pod.ncc.go.jp/index.html>), European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30 (EORTC QLQ-C30), The 36-item short form of the Medical Outcomes Study questionnaire (SF-36) など]。Visual Analogue Scale (VAS) のような1問の質問もあれば、Brief Fatigue Inventory (<http://pod.ncc.go.jp/index.html>) のような多項目からなる単次元評価法もある。これに対して、多次元評価法は、CRFは行動、認知、身体、感情などの多次元に影響する症状から構成される、という概念に基づき作成されており、わが国では奥山らが開発した Cancer Fatigue Scale が利用可能である (<http://pod.ncc.go.jp/index.html>)<sup>27)</sup>。この Cancer Fatigue Scale はがんに関連する倦怠感を測定するための自己記入式尺度で、日本語版の信頼性、妥当性ががん患者を対象として確認されている。15項目の質問からなり、身体面、感情面、認知面の倦怠感がサブスケールとして測定可能である。それぞれの項目は「いいえ」の1点から「とても」の5点までの中から現在の状態に最も近いものを患者が選択する。得点範囲は0~60点で、得点が高いほど倦怠感が強い。

多くの評価法が存在するが、それぞれ異なる仮説に基づき作成されており、得られた結果の解釈に注意を要し、評価を複雑にする要因となっている。多次元の評価法は身体、感情、認知などの次元について個別に評価可能であり、関連する状況についての測定が可能であるが、これらの次元そ

れぞれが病因と関連するかについての知見は現時点ではそれほど多くない。

## 病態機序

CRFに対する治療法の開発のためにも病態機序の解明は重要である。しかし、がん自体の影響に加えさまざまな治療法の影響や、複雑に合併する身体・精神状態の影響を考慮しなければならず、病態機序の解明を困難にしている。

倦怠感は主観的な体験と考えられている。身体的な疲労や衰弱を感じ、活動を減らし、意欲が低下する。運動に伴う倦怠感が一般的によく知られており、それに基づき、身体的に持続した力を出すことができない状態と定義されることがある。この場合、筋肉が使われたか否かにかかわらず、弱くなった感覚と自覚され、結果として、ある仕事を完遂するのにより多くの努力が必要と感じられる。さらに、倦怠感は精神的な倦怠感や意欲低下などの心理的な次元も含むと考えられており、注意集中力の低下や学習能力の低下、短期記憶の障害などの自覚が精神的な倦怠感の1つの症状と考えられている<sup>30)</sup>。

### 1. サイトカイン調節異常仮説

がん自体や抗がん治療による炎症性サイトカインの上昇が知られている。抗がん治療で投与される interferon-alpha (IFN- $\alpha$ ) がうつ病や倦怠感を引き起こすことが知られている<sup>29)</sup>。動物にサイトカインを投与すると sickness behavior (活動量の低下、摂食低下、体重減少、リズム障害など) が生じる。また、ヒトにサイトカインを投与しても、倦怠感、抑うつ、睡眠障害、認知機能障害などを含む sickness behavior 類似の症状が生じる<sup>12)</sup>。サイトカインの脳活動への効果が調べられており、functional MRI を用いた研究から、IFN- $\alpha$  をヒトに投与すると注意課題遂行時に脳背側前帯状回の血流が増加することが知られている<sup>9)</sup>。Positron emission tomography を用いた研究では、IFN- $\alpha$  投与後の倦怠感が基底核領域の糖代謝と関連することが示されている<sup>9)</sup>。動物実験では、サイトカイン投与により海馬神経細胞の

可塑性や神経新生に影響することが報告されており、認知機能障害との関連が示唆されている<sup>18,22)</sup>。

がん患者において血液中のサイトカイン濃度と倦怠感の関連を調べた研究のいくつかでは、化学療法中、放射線治療中、がん生存者、終末期それぞれでサイトカインと倦怠感の関連を示す結果が示されており、メタアナリシスからは interleukin (IL)-6, IL-1ra, neopterin の関連が認められた。ただし、研究間で背景の差が大きく、どのがん種、どの治療内容の集団において関連が認められるかについてはさらなる研究が必要だと結論されている<sup>23)</sup>。我々も、46名の終末期のがん患者を対象に、血漿中のIL-6濃度と臨床的に意味あるCRF(以前の研究結果に基づき Cancer Fatigue Scale 得点が19点以上と定義)との関連を検討した<sup>24)</sup>。46名中27名(59%)の患者に臨床的CRFを認め、CRFのない群と比較して有意にIL-6濃度が高いことを見出した。身体面、感情面、認知面の各サブスケール得点との関連を検討したところ、身体面の倦怠感とのみ関連を認めた。病態に基づく治療法開発につながる知見と考えられる。Castleman病やリウマチ性関節炎の患者にサイトカインをブロックする治療を行うと倦怠感が減少することが報告されており<sup>25)</sup>、治療法の1つの可能性として注目されている。

## 2. 迷走神経求心線維の活動異常仮説

上述のサイトカインを含むさまざまな物質の産生、放出により生じる sickness behavior は、迷走神経求心線維の活性化が関与することが示されている。

## 3. Serotonin 調節異常仮説

末梢のサイトカインからのシグナルが脳に伝わり脳の免疫反応を活性化させ、結果として神経伝達物質変化を引き起こし倦怠感や抑うつを生じるとされる。INF- $\alpha$ , IL-6 が serotonin の前駆物質である tryptophan 欠乏を引き起こすこと、mitogen-activated protein kinase (MAPK) シグナル系を介して tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )やIL-1が serotonin や norepinephrine

の再取り込み部位の機能亢進や発現増加を示すことが知られている<sup>7,26)</sup>。しかし、いくつかの研究で、がん患者では serotonin 再取り込み阻害薬がうつ病には効果があるが倦怠感には効果を認めないという報告もされている。

## 4. 視床下部下垂体副腎皮質系(HPA系)調節異常仮説

慢性疲労症候群の患者において cortisol 分泌異常が報告されており、CRFにおいてもHPA系の調節異常が病態に関連する可能性が示唆される。前述のサイトカインは視床下部下垂体副腎系(HPA系)を調節する神経ペプチドである corticotropin-releasing hormone (CRH) 発現を増加させる<sup>27)</sup>。CRHを動物に投与すると抑うつ、不安様行動、睡眠障害、摂食障害、活動低下が観察される。いくつかの研究でがんに関連する倦怠感においてもHPA系の異常(唾液中 cortisol のストレス反応の低下、日内リズムの平坦化)が報告されているが<sup>4,5)</sup>、まだ結論は得られていない。

## 5. リズム異常仮説

がん患者に睡眠障害が多く認められることから、リズム異常仮説が提唱されている。がん患者において24時間周期への同調の程度とCRFの関連が認められたという報告がある<sup>28)</sup>。

## 6. 筋組織の代謝異常仮説

がん自体や抗がん治療のために骨格筋でのATP産生などの代謝が障害され、その結果として身体機能が低下し、倦怠感が感じられるという仮説が提唱されている。がん患者でのCRFとATP代謝障害に関する直接的な知見は多くないが、がん患者の骨格筋中のATP量が少なく、カヘキシアを示すがん患者の筋組織中のたんぱく代謝異常が報告されている。ATP投与により筋肉の収縮力が増加し、疲労などを含むQOLが改善したという報告がある<sup>1)</sup>。

## 7. 合併する状態による影響

CRFはしばしば symptom cluster としてさまざまながんに関連する症状とともに現れる。また、貧血やカヘキシアなどの状態もがん患者では認められ、CRFとの関連が示唆されている。カ

表2 がん患者に認められる行動上の併存症に対する、今後の新規治療法開発の標的となる候補領域 (Miller らの表を改変<sup>20)</sup>)

候補領域	治療
免疫系	サイトカインアンタゴニスト (TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6 など) サイトカイン信号伝達系アンタゴニスト (NF $\kappa$ B 阻害薬, MAPK 阻害薬) 抗炎症物質 (COX-2 阻害薬, PGE <sub>2</sub> 阻害薬)
神経内分泌系	CRH アンタゴニスト Glucocorticoid 受容体促進薬 (Phosphodiesterase type IV 阻害薬など)
睡眠覚醒リズム 中枢神経系	時間療法 (Melatonin, 光療法, 睡眠調節など) 5HT, NE, DA 再取り込み阻害薬 (抗うつ薬など) D アゴニスト 神経保護物質 (成長因子など)
ストレス	認知行動療法 (ストレスマネジメント, コーピングスキル, 運動療法など) リラクゼーション訓練 支持的精神療法 抗不安薬 (benzodiazepine など)

5HT: serotonin, COX: cyclooxygenase, CRH: corticotropin-releasing hormone, DA: dopamine, IL: interleukin, MAPK: mitogen-activated protein kinase, NE: norepinephrine, NF $\kappa$ B: nuclear factor  $\kappa$ B, PG: prostaglandin, TNF: tumor necrosis factor

ヘキシアは脂肪組織と骨格筋量の低下を伴う消耗性の疾患で、結果として、食欲不振、体重減少、倦怠感を生じる。多くのがん患者にカヘキシアが認められ、肺がんではさらに高頻度に認められる。カヘキシアの病態は複雑で、腫瘍による代謝変化や前述のサイトカインの関与も示唆されている。

#### 8. 病態機序から見た新規治療法の開発

Miller らは CRF だけでなく、がん患者に認められる倦怠感、うつ病、睡眠障害、認知機能障害などの行動上の併存症の機序を神経内分泌-免疫系の異常から説明を試み、今後の新規治療法開発の標的となる領域を表2のように考察した<sup>20)</sup>。この中のいくつかは、すでにヒトでの安全性が確認されているものもあり、今後の新規治療法開発が期待される。

## 治療法

1. NCCN が策定した CRF 治療ガイドライン (<http://www.nccn.org>)  
運動療法を除きほとんどの知見が「臨床経験を

含む低いレベルのエビデンスに基づく NCCN の非公式なコンセンサスがあり、推奨が適当である」程度のエビデンスレベルであるが、それらの知見に基づき、NCCN ががんに関連する倦怠感に対する臨床ガイドラインを作成している<sup>20)</sup>。ガイドラインでは、定期的なスクリーニングにより CRF の同定を行い、CRF がいないかもしくは軽度の場合には患者・家族に対してマネジメント法についての教育とカウンセリングを行い、引き続き継続的なスクリーニングを行うとされている。倦怠感の程度が中程度から重度の場合には、その倦怠感についての詳細な情報収集のステップに移る。がんの再発や進行がないか、治療内容・薬に変更がないかなどの一般身体状況を確認し、倦怠感の発症時期、程度、期間、変動するかどうか、強弱に関連する要因はないか、生活への影響はどの程度かなどについてなど検討する。また、疼痛、うつ病・不安、貧血、睡眠障害、栄養状態、日常の活動レベル、合併症についての診察を行い、治療可能な要因 (疼痛、貧血、うつ病、睡眠障害、栄養不良、電解質異常、感染、心肺機能不全、腎

不全、肝機能障害、神経疾患、内分泌異常など)があれば、それらの治療を行う。NCCNでは疼痛、うつ病、治療に関連した貧血に対するガイドラインなども別途用意されている。CRF治療ガイドラインでは、積極的な抗がん治療中の患者のCRF、長期経過観察中の患者のCRF、終末期患者のCRFそれぞれについて定められている。これらガイドラインは、①患者・家族に対する教育・カウンセリング、②倦怠感のマネジメントに関する一般的な手法、③非薬物療法、④薬物療法のステップに分けて記述されている。

#### 1) 積極的抗がん治療中の患者のCRF治療

① 倦怠感のパターンやその期間・経過についての教育を行うとされている。これは倦怠感が出現する前に行うべきとされ、特に、倦怠感の出現が予想される治療を開始する患者に対する教育として重要とされている。化学療法、放射線療法などの抗がん治療中には多くの人に中程度から重度のCRFが出現すること、そしてそのCRFは、治療が失敗してがんが進行したことを示すわけではないことを伝えておく必要がある。

② Energy conservation法が紹介されている。必須ではない日常活動を後回しにし、優先順位の高い活動のみを行うことでエネルギーが節約できる。日常活動の予定をあらかじめ決めることによりエネルギーの消耗を一定にコントロールし、行いたいと計画した活動が優先してできるようにする。また、ゲーム、音楽鑑賞、読書などの気晴らしによりCRFが軽減したという報告もある。

③ 非薬物療法として、運動療法(activity enhancement)と心理社会的介入(psychosocial interventions)の効果について言及している。Attention-restoring法、食事療法(dietary management)、睡眠療法(sleep therapy)の効果についてのエビデンスはそれほど高くないとされている。

抗がん治療自体の影響や治療により活動を控えてしまうために身体活動機能が低下し、日常生活を行うのにいつもよりも多くの努力とエネルギーを必要とするようになる。その結果として倦怠

感が増加すると考えられている。運動訓練プログラムは、身体活動機能の低下を予防し、結果として、不必要な努力やエネルギーを使用せずに日常生活の継続を維持する。有酸素運動が心肺機能を改善させ生活の質を高めたという報告があり、抗がん治療中も日常の活動量を維持するよう勧めることは理にかなっている。しかし、がんの骨への転移、抗がん治療による免疫抑制や白血球減少症、血小板減少、出血傾向、貧血、発熱などさまざまな合併症を持つ患者、実質的に身体状況が悪化した患者では、医師やリハビリテーションの専門家へ事前に診察・相談するなど細心の注意を必要とする。年齢、性、がんの種類や状態、抗がん治療の内容、患者の身体活動能力などにより運動プログラムを調節する必要がある。メタアナリシスや系統的レビューでは、運動療法の効果は積極的抗がん治療中の患者だけでなく長期経過観察中の患者のCRFにも有効な介入法とされている<sup>17)</sup>。これらの研究では大きな有害事象は報告されていないが、それは、合併症を持つ患者が研究から除外されており、運動療法自体は身体状況により、制限され個別に工夫されたものとなっているためと考えられる。CRFの軽減を目的とした運動療法により、抑うつや不安の改善、睡眠障害の軽減、生活の質の向上も報告されている。

抗がん治療中のCRFと合併することの多い抑うつや不安に対処する方法やストレスマネジメントについてのカウンセリングについても言及されている。抑うつや不安とCRFとの関連が多くの研究で示されているが、その機序はいまだ不明で、抑うつや不安が倦怠感を増強する場合もあれば、強い倦怠感により心理的苦痛が生じるとも考えられる。また、日常生活の状態に抑うつとCRFの両者が関連したという報告もある。介入には、教育、支援グループ、個人に対するカウンセリング、コーピング法の習得、ストレスマネジメント訓練、行動療法などある。

CRFの一側面として、注意集中が困難となったと感じることがあり、それに対してattention-restoring法が紹介されている。この治療法によ

り認知機能テストに対する集中力が改善し、手術後早期に職場に復帰可能だったと報告した研究がある。

多くのがん患者で食欲が低下し、栄養状態が変化することが知られており、体重低下、下痢、悪心、嘔吐による栄養状態変化を防ぐための栄養状態管理を目的とした食事療法や、水分補給と電解質バランスの管理が必要とされている。

④ 次のステップとして薬物療法の知見について言及している。いくつかの臨床的な報告はあるが、大規模な系統的な研究はない。化学療法中の患者のCRFに対するserotonin再取り込み薬の効果を検討した研究では効果が認められなかった<sup>20</sup>。他の治療可能な要因に関連した倦怠感を除外したうえで、残存する倦怠感に対してmethylphenidateなどの精神刺激薬の有効性を検討するための研究が進行しているが、近年行われた研究ではmethylphenidate群とプラセボ群の間で倦怠感の変化に差が認められなかった<sup>9</sup>。このことからNCCNガイドラインでは、神経刺激薬の効果に対するエビデンスは十分でなく、今後さらに検討が必要な領域としている。

## 2) がん治療終了後の長期経過観察の患者生存者に生じるCRFに対する治療法

① 患者・家族に教育・カウンセリングを行い、長期経過観察中の倦怠感のパターンと程度について説明すべきとされている。生活に影響する程度の倦怠感が認められる人もいるが、時間とともに徐々に軽減するとされている。

②～③ 抗がん治療中の患者のCRFに対して推奨された非薬物療法は長期がん生存者にも推奨可能とされている。しかし、患者の体力が非常に弱っている場合や、継続するまたは晩期の有害事象が存在する場合には医師の診察やリハビリテーションの専門家への相談が必要である。運動療法のエビデンスが最も高いが、それ以外にも心理社会的介入やenergy conservation法、気晴らし、attention-restoring法、睡眠療法、家族関係の調整、食事療法も有効とされている。

④ 薬物療法としては、不眠や貧血により倦怠

感が生じている場合にはその治療を行う。精神刺激薬の有効性は証明されていないが、他の原因が特定されないCRFに対しては考慮され得るとされている。

## 3) 終末期がん患者のCRFに対する治療

① 原則としては上記治療法と同様となるが、終末期がん患者に特徴的ないくつかの点に注意を促している。終末期のCRFには、貧血、治療の有害事象、多剤による治療の影響、認知機能障害、栄養不良などが関連することがある。これらの評価を行い必要に応じて治療を行うと、CRFも軽減する。終末期ではCRFを多く認め、CRF以外のさまざまな苦痛な症状の頻度も高い(疼痛、うつ病、呼吸困難感、食欲不振、体重減少、口渴、味覚の変化など)。終末期がん患者・家族に対して、CRFを含む終末期に出現する症状とその経過について説明が必要である。これら症状の原因、その影響についても説明する必要がある。原因にはさまざまなものがあり、がんの悪化、薬物療法の影響、睡眠障害、疼痛、栄養不良、抑うつ、貧血などが関与すること、がんの病状の悪化に伴い倦怠感は増加していくが人によりそのパターンはさまざまであること、CRFの悪化に伴い生活機能が低下し、心理的苦痛が増すことを伝えておく。

②～③ 先述のenergy conservation法や、さまざまな補助器具の使用も推奨されている。さらに研究が必要な領域ではあるが、運動療法の効果を報告した研究が紹介されている。

④ 薬物療法としては精神刺激薬が検討されているが、結論が得られていないとされている。Corticosteroidやbetamethosoneが使用されている国もある。FDAによりナルコレプシーに対して承認されたmodafinilや、プロゲステロン剤であるmegastrol acetateの検討もなされており、系統的レビューではがん患者で安全に使用できると結論しているという検討結果<sup>20</sup>が紹介されている。

## 2. 近年のメタアナリシスからの知見

Mintonらが行った、CRFに対する薬物療法の

効果を調べた RCT のメタアナリシスが Cochrane に掲載されている<sup>21)</sup>。その結果は、精神刺激薬はプラセボと比較してわずかではあるが有意な CRF の減少が示された。化学療法による貧血のある患者において erythropoietin はプラセボと比較してわずかではあるが有意な CRF 減少が示された。Darbopoietin も同様の結果であった。しかし、paroxetine や progestational steroids はプラセボと比較して有意な差は示されなかった。ただし、研究ごとの背景に大きな差があるため、結果の解釈には注意を要する。このメタアナリシスでは、精神刺激薬である methylphenidate は今後の大規模 RCT の候補となると結論し、現時点での治療効果の結論は出されていない。

非薬物療法の倦怠感に対する効果について成人を対象とした RCT デザインで検討した研究のメタアナリシス<sup>16)</sup>では、有意な効果量を認め、運動療法の効果は有意ではなく、心理的介入に有意な効果量を認めている。しかし、研究間で背景の違いが大きく、限定的な結論しか導けないとされている。また、この報告の中でも議論されているが、ほとんどの研究が治療中の女性乳がん患者に対する介入研究からのもので、すべてのがん患者に適用できるものではないかもしれない。特に、倦怠感が重度の場合の研究が不足している。

## まとめ

がん患者の苦痛な症状として、倦怠感だけでなく、疼痛、うつ病など、さまざまな症状が同時に出現し、それらが互いに関連することから、倦怠感の治療においても、他の関連する症状の評価と治療が重要になる。がんに関連する倦怠感、がん治療中、治療後の生存者、がん終末期の違いや、治療内容の違い、がんの種類の違いなどで病態も治療法も異なり、今後のさらなる研究が必要である。現在、いくつかの治療法がランダム化比較試験を含め検証されているが、エビデンスのレベルはさまざまであり、実際の臨床場面では、その知見の中から患者の個別性に合わせて治療法を総合的に判断し選択する必要がある。また、病態

に基づく新規治療法の開発のためにも、さらに病態の解明を進める必要がある。

## 文献

- 1) Agteresch HJ, Burgers SA, van der Gaast A, et al : Randomized clinical trial of adenosine 5'-triphosphate on tumor growth and survival in advanced lung cancer patients. *Anticancer Drugs* 14 : 639-644, 2003
- 2) Andrews PLR, Morrow GR, Hickok JT, et al : Mechanisms and models of fatigue associated with cancer and its treatment : Evidence of pre-clinical and clinical studies, in *Fatigue in cancer*. In : Armes J, Krishnasamy M, Higginson I ed. Oxford University Press, Oxford, pp 51-87, 2004
- 3) Bennett B, Goldstein D, Lloyd A, et al : Fatigue and psychological distress — exploring the relationship in women treated for breast cancer. *Eur J Cancer* 40 : 1689-1695, 2004
- 4) Bower JE, Ganz PA, Aziz N : Altered cortisol response to psychologic stress in breast cancer survivors with persistent fatigue. *Psychosom Med* 67 : 277-280, 2005
- 5) Bower JE, Ganz PA, Aziz N, et al : Fatigue and proinflammatory cytokine activity in breast cancer survivors. *Psychosom Med* 64 : 604-611, 2002
- 6) Bruera E, Valero V, Driver L, et al : Patient-controlled methylphenidate for cancer fatigue : A double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *J Clin Oncol* 24 : 2073-2078, 2006
- 7) Capuron L, Neurauter G, Musselman DL, et al : Interferon-alpha-induced changes in tryptophan metabolism. relationship to depression and paroxetine treatment. *Biol Psychiatry* 54 : 906-914, 2003
- 8) Capuron L, Pagnoni G, Demetrashvili M, et al : Anterior cingulate activation and error processing during interferon-alpha treatment. *Biol Psychiatry* 58 : 190-196, 2005
- 9) Capuron L, Pagnoni G, Demetrashvili MF, et al : Basal ganglia hypermetabolism and symptoms of fatigue during interferon-alpha therapy. *Neuropsychopharmacology* 32 : 2384-2392, 2007
- 10) Cella D, Peterman A, Passik S, et al : Progress toward guidelines for the management of fatigue. *Oncology (Williston Park)* 12 (11A) :



- 369-377, 1998
- 11) Curt GA, Breitbart W, Cella D, et al : Impact of cancer-related fatigue on the lives of patients : New findings from the Fatigue Coalition. *Oncologist* 5 : 353-360, 2000
  - 12) Dantzer R : Cytokine-induced sickness behavior : Where do we stand? *Brain Behav Immun* 15 : 7-24, 2001
  - 13) Ericsson A, Kovacs KJ, Sawchenko PE : A functional anatomical analysis of central pathways subserving the effects of interleukin-1 on stress-related neuroendocrine neurons. *J Neurosci* 14 : 897-913, 1994
  - 14) Hofman M, Ryan JL, Figueroa-Moseley CD, et al : Cancer-related fatigue : The scale of the problem. *Oncologist* 12 (Suppl 1) : 4-10, 2007
  - 15) Inagaki M, Isono M, Okuyama T, et al : Plasma interleukin-6 and fatigue in terminally ill cancer patients. *J Pain Symptom Manage* 35 : 153-161, 2008
  - 16) Jacobsen PB, Donovan KA, Vadaparampil ST, et al : Systematic review and meta-analysis of psychological and activity-based interventions for cancer-related fatigue. *Health Psychol* 26 : 660-667, 2007
  - 17) Knols R, Aaronson NK, Uebelhart D, et al : Physical exercise in cancer patients during and after medical treatment : A systematic review of randomized and controlled clinical trials. *J Clin Oncol* 23 : 3830-3842, 2005
  - 18) Maier SF, Watkins LR : Immune-to-central nervous system communication and its role in modulating pain and cognition : Implications for cancer and cancer treatment. *Brain Behav Immun* 17 (Suppl 1) : S125-131, 2003
  - 19) Miaskowski C, Dodd M, Lee K : Symptom clusters : The new frontier in symptom management research. *J Natl Cancer Inst Monogr* 32 : 17-21, 2004
  - 20) Miller AH, Ancoli-Israel S, Bower JE, et al : Neuroendocrine-immune mechanisms of behavioral comorbidities in patients with cancer. *J Clin Oncol* 26 : 971-982, 2008
  - 21) Minton O, Stone P, Richardson A, et al : Drug therapy for the management of cancer related fatigue. *Cochrane Database Syst Rev* 23 : CD006704, 2008
  - 22) Monje ML, Toda H, Palmer TD : Inflammatory blockade restores adult hippocampal neurogenesis. *Science* 302 : 1760-1765, 2003
  - 23) Mormont MC, Waterhouse J, Bleuzen P, et al : Marked 24-h rest/activity rhythms are associated with better quality of life, better response, and longer survival in patients with metastatic colorectal cancer and good performance status. *Clin Cancer Res* 6 : 3038-3045, 2000
  - 24) Morrow GR, Hickok JT, Roscoe JA, et al : Differential effects of paroxetine on fatigue and depression : A randomized, double-blind trial from the University of Rochester Cancer Center Community Clinical Oncology Program. *J Clin Oncol* 21 : 4635-4641, 2003
  - 25) National Comprehensive Cancer Network : Cancer-Related Fatigue, in NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, 2008 (<http://www.nccn.org>)
  - 26) Nishimoto N, Kanakura Y, Aozasa K, et al : Humanized anti-interleukin-6 receptor antibody treatment of multicentric Castleman disease. *Blood* 106 : 2627-2632, 2005
  - 27) Okuyama T, Akechi T, Kugaya A, et al : Development and validation of the cancer fatigue scale : A brief, three-dimensional, self-rating scale for assessment of fatigue in cancer patients. *J Pain Symptom Manage* 19 : 5-14, 2000
  - 28) Pascual López A, Roqué i Figuls M, Urrútia Cuchi G, et al : Systematic review of megestrol acetate in the treatment of anorexia-cachexia syndrome. *J Pain Symptom Manage* 27 : 360-369, 2004
  - 29) Raison CL, Demetrashvili M, Capuron L, et al : Neuropsychiatric adverse effects of interferon-alpha : Recognition and management. *CNS Drugs* 19 : 105-123, 2005
  - 30) Ryan JL, Carroll JK, Ryan EP, et al : Mechanisms of cancer-related fatigue. *Oncologist* 12 (Suppl 1) : 22-34, 2007
  - 31) Schubert C, Hong S, Natarajan L, et al : The association between fatigue and inflammatory marker levels in cancer patients : A quantitative review. *Brain Behav Immun* 21 : 413-427, 2007
  - 32) Tchekmedyian NS, Kallich J, McDermott A, et al : The relationship between psychologic distress and cancer-related fatigue. *Cancer* 98 : 198-203, 2003
  - 33) Zhu CB, Blakely RD, Hewlett WA : The proinflammatory cytokines interleukin-1beta and tumor necrosis factor-alpha activate serotonin transporters. *Neuropsychopharmacology* 31 : 2121-2131, 2006

## 海馬・扁桃体の体積計測法とサイコオンコロジー

松岡 豊 内富 庸介

## はじめに

神経画像技術の進歩によって、精神神経疾患における脳の形態や機能に関する多くの情報がほとんど無侵襲に得られるようになった。Magnetic resonance imaging (MRI) を用いた海馬と扁桃体の体積計測は、様々な精神神経疾患における体積の差異を検出する方法として広く受け入れられている<sup>1,2)</sup>。MRI 画像による体積計測法は妥当性と再現性を有し、計測法の正確性も示されているが、世界各国で行われた解析結果を比較すると、各疾患において全て一貫した所見が報告されているわけではない。例えば、左右の結果が異なっていたり、大きい小さいという体積差の方向性が異なっていたり、体積差の程度が同じではなかったりする。一貫した結果が得られにくい背景には、MRI 画像の撮像条件、撮像後の画像処理過程、体積の計測技術という三因子が寄与しており、その詳細は Geuze らのレビュー<sup>1)</sup> に詳しく記されている。本稿では、筆者らの海馬・扁桃体の体積計測のためのトレーシングガイドライン<sup>3)</sup>の要点と、それをサイコオンコロジー研究(がん医療における心の医学)に応用した成果の一部を紹介する。なお、筆者らの体積計測法は、少なくともわが国における研究成果の妥当性と再現性を向上させることを目的に開発されたものである。

## 海馬・扁桃体の体積計測手順

筆者らは、General Electric 製 1.5 テスラの機器を用い、three dimensional (3D)-spoiled gradient echo-recalled sequence (3D-SPGR) の条件下で、前後交連線に垂直な 1.5 mm 厚の冠状断スライス 124 枚を撮像した。医用画像フォーマットの標準規格 DICOM から市販の画像解析ソ

フト Analyze PC 上で解析できるように画像ファイルを変換した後、ペンタブレットを使って海馬・扁桃体の境界を 1 スライス毎に定義する(詳細は後述)。トレースに先立ち、各脳画像の個人情報および臨床情報を評価者に知られないようにするため、第三者によりランダムな番号で置き換える。トレースは、モニター画面上の冠状断左側(実脳では右側)に観察できる海馬・扁桃体を右利きの評価者が反時計回りを行うこととし、対側の海馬・扁桃体を測定する際も大脳縦裂を軸に大脳半球を左右反転させ、左右の側性も評価者に知られないようにする。トレースを終えて、全スライスを積分し脳脊髄液に該当する水分の体積を排除すると、海馬・扁桃体の体積絶対値が得られる。得られた絶対値を頭蓋内腔容積(もしくは全脳体積)にて補正し統計解析に用いる。一人の評価者によって得られたデータを解析に用いるが、別の独立した評価者との評価者間信頼性と評価者内信頼性が高いことを確認しておく。

Geuze らのレビュー<sup>1)</sup>によると、頻度の高い MRI 撮像条件は 3D-SPGR (35%)、機器は General Electric 製 (52%)、磁場は 1.5 テスラ (88%) である。そして、20% の先行研究が撮像後の画像処理と解析に Analyze を用いている。筆者らの解剖学的境界の定義は、最も引用された件数の多い Watson ら<sup>4)</sup> と Jack ら<sup>5)</sup> をもとに、他の方法<sup>6-8)</sup> の長所も取り入れ、補助線や外的基準(海馬・扁桃体以外の特微的な脳内構造物)を有効に用い、ある部位は画一的に除外する方法を採用している。

## 海馬・扁桃体をトレースする際の解剖学的境界

本稿では要点のみ概説したので、詳しく知りたい方は原著<sup>3)</sup>を参照してください。

## 1. 海馬のトレース

海馬は前方から後方にかけて、頭部、体部、尾部に分けられる。海馬は解剖学的に別々の構造から構成されてお

まつおか ゆたか 国立精神・神経センター精神保健研究所/成人精神保健部室長  
うちとみ ようすけ 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

り、齒状回、Ammon角、小帯回の一部、海馬白板、海馬采が含まれる。

まず海馬尾部から同定し体部、頭部へと進める。尾部の最後部は灰白色の塊が側脳質三角に接して内側下部から出現し始めるスライスとする(図1a)<sup>7)</sup>。Andreas-Retzius gyrus(ARG)とそれに接する小帯回の一部、そして脳弓脚は尾部には含まない。この領域の尾部は側面で側脳質三角に接する。首尾一貫したトレースを行うために、灰白質のピクセル一列は除く。尾部内側の境界は白質により容易に定義できる。少し前に進むと、小帯回とARGから海馬尾部を区別するために特別な注意が必要である。実際には尾部とARGの間に任意の境界線を設ける必要があり、側脳質三角の内側端から海馬傍回付近に至る垂直線を引く(図1b)<sup>7)</sup>。もう一つの補助境界線は、海馬尾部の上方境界を定めるものである。この部位も脳弓脚から区別するのが難しく、これも側脳質三角に接するような灰白質として出現する。そこで、水平線を脳槽上方と脳梁の境界から側脳質三角まで引く(図1b)<sup>7)</sup>。輝度の境界が不鮮明な構造物は尾部上方境界として捉えるには不適切である。これらは矢状断像で確認し、適宜取捨選択する(図2)。尾部下端は灰白質から白質への移行によって簡単に決定できる。首尾一貫したトレースを行うために、灰白質のピクセル一列は除く。

少し前に進むと、視床枕がはっきり描出され、尾部は内側が押しつぶされるような形態になる(図1d)。脳弓脚を外側境界とするが、この場合もピクセル一列は海馬には含まない<sup>9)</sup>。そして、海馬支脚を下方境界とする。

体部の上方と下方境界は矢状断像ではっきりと同定することが可能である(図2)。冠状断像で体部と内側嗅領は互いにS字状の構造物の上を囲んでいるいくつかの部位から構成される。このS字状構造物の上半分は灰白質の海馬支脚、Ammon角、齒状回と海馬采を含み、下部には海馬傍回がある。海馬采は体部の上内側に存在し、画面上では白質として定義され海馬に含め、これと海馬白板を上端とする(注:海馬白板と海馬采は後方では脳弓脚と呼称される一連の構造物)<sup>6)</sup>。矢状断像は上端の視覚化に適しており適宜参照する。内嗅皮質から海馬傍回を区別するのは非常に困難であるが、海馬支脚の下端を丁寧に追って脳槽に真っ直ぐトレースする(図1e)<sup>9)</sup>。

上内側は鉤状尖と海馬支脚の位置関係に注意して処理する。外側境界は側脳質下角で容易に決定できる(図1e~g)。

頭部上方は灰白質が扁桃体、海馬、被殻、淡蒼球と混在し、最も困難である。海馬の外側、前方、上方の境界を確認する最も重要な構造は側脳質下角(鉤状窩を含む)である。海馬白板もまた上前方の境界を確認する目印であるが、同定しにくいことが多々ある。矢状断像を適宜使用し、マークをつけるなどして前方境界を決定することが有用である(図2)。更に水平断像でも海馬の前方内側境界を確認することは可能である(図2)。内側と下方の境界は体部のそれとほぼ同じである。

## 2. 扁桃体のトレース

扁桃体は側頭葉の上内側縁に位置するオリーブ型をした塊で、一部は海馬頭部の上内側にある。扁桃体は海馬に比して簡単な構造であるが、側頭葉の上内側縁にあり、一部上方から基底核と下方から内側嗅領を伴うため、扁桃体の境界をMRI上で確認するのは困難である。

まず冠状断像で扁桃体と側頭頸部が灰白質と同等の大きさに見える最前方スライスを決める<sup>6)</sup>。側頭頸部は画像輝度の幅を狭くすることで同定が容易になる。灰白質を大雑把にトレースし、次に水平断像にてSylvius裂が閉じる部位のスライスにて水平断像で決定したobject(トレースした構造物)を再確認する<sup>7)</sup>。この段階で灰白質の位置に問題がなければ、冠状断像で決めたスライスを前方境界とする。扁桃体は嗅内溝からトレースし、半月回から脳槽に抜けるように描き、迂回路および内側嗅領は一貫して除く(図1h~k)<sup>8,10)</sup>。扁桃体の上方境界は、視索と島輪状溝の間に任意線を結び、その線から頭側に存在する構造物は一貫して除外する(図1h~k)<sup>7)</sup>。このアプローチにより扁桃体の一部の小さな核は除外されてしまうが、被殻などを誤って含めてしまうことを防ぐことができる。少し後方に進むと、側脳質下角を同定できるスライスに達する。外側は側脳質下角とし、これより内側を扁桃体とする(図1j)<sup>6)</sup>。海馬頭部を同定できるスライスまで到達すると、まず海馬白板で位置を確認する。扁桃体は海馬白板より上方に存在するので、その上をトレースする。内側は前述の通り、半月回に向かってトレースし脳槽に至る<sup>10)</sup>。扁桃体の最後部は灰白質が海馬頭部の外側で海馬白板の上に出現する冠状

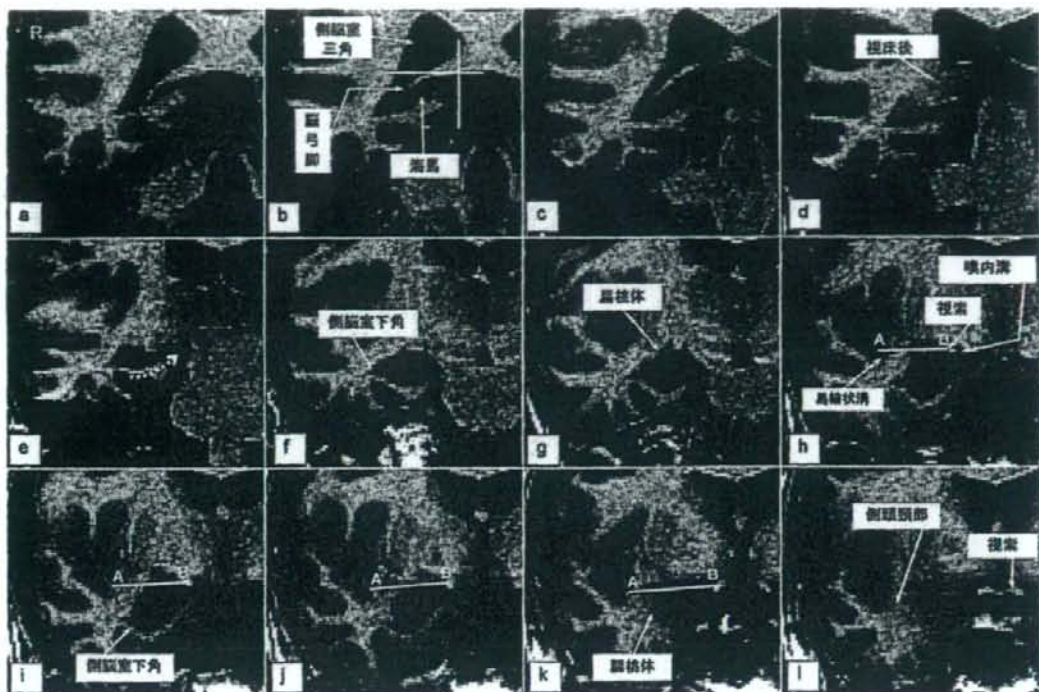


図1 MRI冠状断における海馬と扁桃体の境界

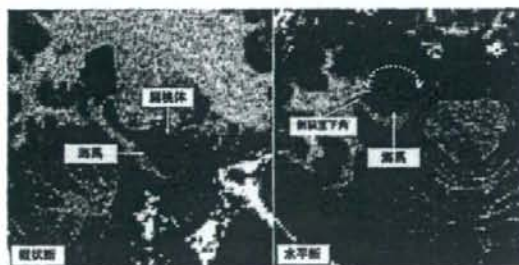


図2 MRI縦状断と水平断における海馬と扁桃体の境界

断像で確認する(図1g)<sup>7)</sup>。

水平断像は内側と外側境界の確認のために使用する。扁桃体の後上方は、脳槽に接するので内側境界は容易に決定できる。もし内側嗅領を水平断像で確認することができれば、これも扁桃体から区別して除外する。もしその同定が困難な場合は、側脳室の外側終末から海馬白板まで半円を描いて補助的な目印にする(図2)<sup>7)</sup>。

最後に血管や神経の膜トレースと object の凹凸を

チェックし、脳槽に浮かぶように存在する構造も前後との繋がりを確認し、取捨選択する。

#### 海馬・扁桃体の体積とサイコオンコロジー

筆者らは、がん生存者の精神的苦痛の神経生物学的な基盤を検討するため、世界に先駆けて術後に乳癌外来で定期的通院を続けている乳がん生存者を対象に、侵入性想起(本人の意思とは無関係にトラウマ体験が繰り返し思い出されてしまうこと)ならびにうつ病と海馬・扁桃体体積との関連を検討してきた。

侵入性想起に関しては、術後3年以上経過した乳がん生存者のうち侵入性想起を経験した群は、それを経験しなかった群に比して左海馬体積が約5%有意に小さいこと<sup>9)</sup>、左扁桃体体積が約6%有意に小さいこと<sup>10)</sup>を見出した。最近、筆者らは、術後3~15か月の乳がん生存者のデータベース中から現在または過去 PTSD 診断を満たしたがん生存者15名、年齢でマッチさせた精神医学的既往のないがん生存者15名と健常者15名を抽出して海馬・扁桃体の体積