

り、医療的ケアの介入がないことは中等症うつ病の、また涙もろさ、抑うつ表情や姿勢、くよくよ考え込むこと、自己憐憫、悲観主義はがん患者の軽症うつ病の、それぞれよいマーカーとなることが報告されている¹⁹⁾。

治療

うつ病への治療は一般のうつ病治療と同様に、薬物療法と精神療法を組み合わせる。また、医療スタッフからの心理的な支援が、がん患者の適応に影響することも示されており、担当医や看護師を交えたチームとして患者を支えることが重要である¹⁸⁾²⁰⁾。

薬物療法に関しては、身体症状を繰り返し評価し、有害事象に注意しながら少量から開始、漸増することが原則である。

症状が軽度の場合には、即効性がある抗不安薬が用いられるが、全身状態が悪化している場合や高齢者などでは、せん妄を起こすリスクがあるため、注意して使用したい。症状が中等度から重度のうつ病では抗うつ薬を用いる²¹⁾。がん患者は身体症状を有していることが多いため、身体症状を評価したうえで副作用のプロフィールにも配慮した薬剤選択が望ましい。

抗うつ薬の使用は、一般には抗コリン作用の少ない選択性セロトニン再取り込み阻害薬(SSRI)やセロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬(SNRI)を少量から用いる。また、悪心による苦痛が強い場合は食欲不振が著しく、消化器系の有害事象を避けたい場合にはSSRIを使用せずに四環系抗うつ薬から開始することもある。最近では、ノルアドレナリン作動性・特異的セロトニン作動性抗うつ薬(NaSSA)であるミルタザピンが、がん患者の抑うつ症状の改善だけでなく、不眠や化学療法による吐き気に効果を認めたという報告がある²²⁾²³⁾。

予後が短い場合には、抗うつ薬による十分な治療が困難な場合もあるが²⁴⁾、投与経路や予後の推

定、身体状態を総合的に評価し、QOLを損ねない治療計画が必要である。いずれの薬剤も少量から開始し、副作用を見ながら漸増していく。

家族への介入

患者に対するケアのほかに、患者を支援する意味でも、家族に対して積極的な介入を行うことが望ましい。患者は、痛みや不安を訴えることを弱さの証と考えて、それを表出することを我慢していることもある。とくにうつ病とみなされることは、患者が精神的に弱く、人格的に欠陥があること、ととらえられがちである。がんに罹患したことに加えて精神科治療、とくに薬物療法を受けることが、二重のスティグマと感じる患者・家族もおり、十分な配慮が望ましい。患者および家族に対して、診断とともに以下のような適切な情報を提供することが必要である。

- ①うつ病は治療の対象となる疾患の1つであること
 - ②人格や性格による問題ではないこと
 - ③薬物療法により症状改善が可能であること
 - ④薬の効果発現には週単位の時間がかかること
- がん患者に限らず一般的なことではあるが、個々の患者の状況を尊重し、理解と配慮をすることが大事であり、十分な理解と共感の伴わない安易な励ましは、精神的負担を増す危険があり注意しなければならない。

精神症状を緩和するためのシステムづくり

日本に限らず欧米においても、精神保健に携わる医師は限られている。そのため、有効かつ適切に精神症状緩和を担うシステムに関するガイドラインがThe National Comprehensive Cancer Network(NCCN)より提示されている(図2)²¹⁾²⁵⁾。概説すると、まずプライマリーチームにおいて抑うつ症状に関するスクリーニングを繰り返し実施

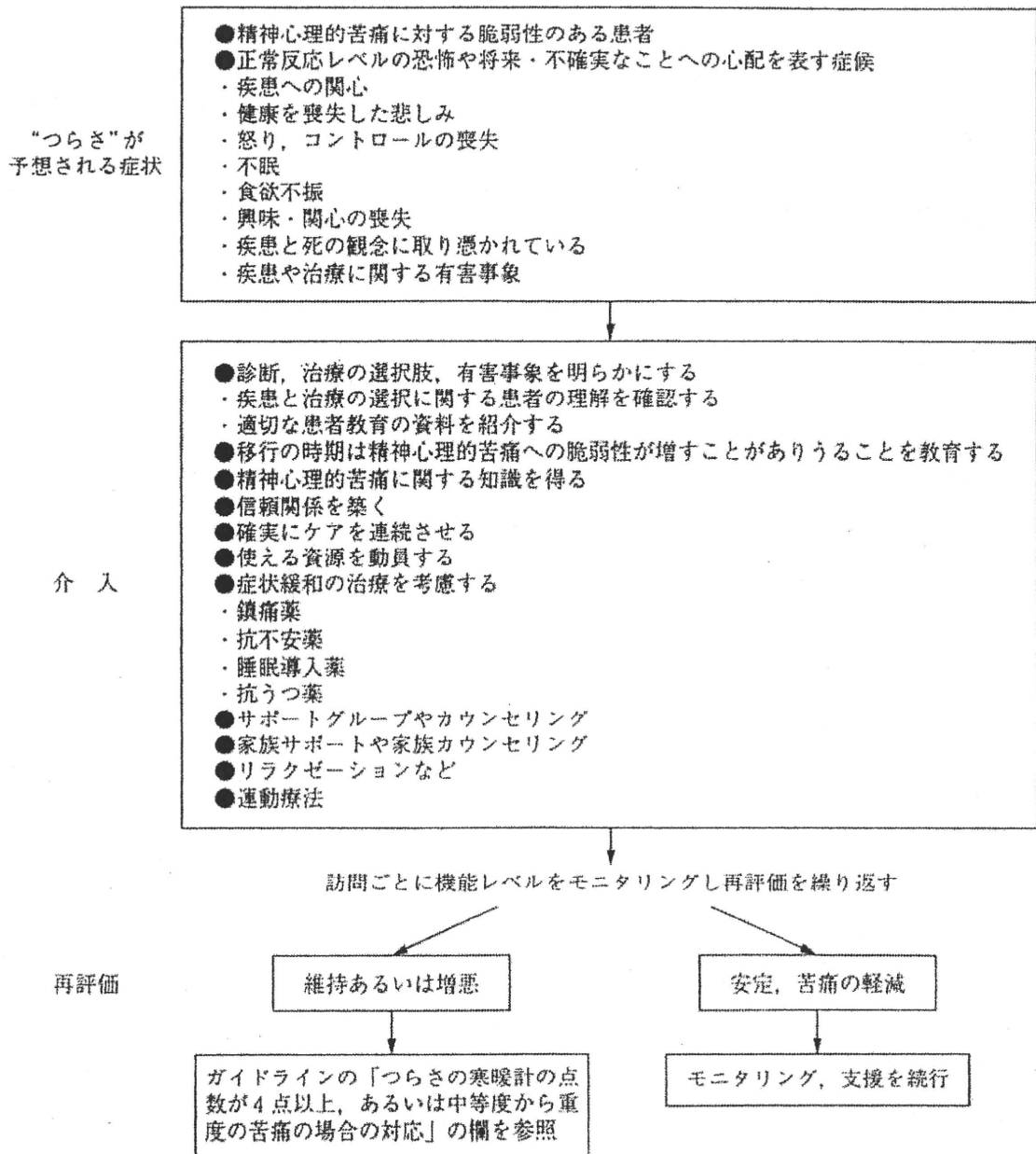


図2 NCCNの“つらさ”に対する診療ガイドライン

することが推奨されており、スクリーニングで陽性となった場合にはその重症度を判断し、重度の場合には精神保健の専門家に症状緩和を依頼する、というものである。スクリーニングを繰り返すことにより、あらゆる治療段階でいつでも専門診療につながるができるシステムである。

日本においても、専門的緩和ケアを担当する緩和ケアチームだけが、すべての症状緩和を実施することは現実的に無理がある。教育的な関わりを通して、がん患者に携わるすべての医療者が知識をもち、必要に応じて専門家と連携してこころの

ケアに取り組むことが必要である。

精神心理的問題に対する緩和ケアの質を向上させるための課題として、①抑うつや不安、せん妄、認知障害など精神科合併症を持った患者・家族に対応する技能を有する多職種チームを育成すること、②信頼性・妥当性の定まった精神医学・心理学的評価を常に実施できる体制の整えること、③その評価は患者のみならず家族にも提供されること、が指摘されている²⁶⁾が、日本でも重要である。

おわりに

がんへの罹患は、人生を揺るがせる経験である。がん患者は身体的苦痛、死に対する恐怖、再発や進行の不安などを抱えながら、がんと闘っている。その家族も同様である。治療的介入を必要とする状態に陥る人は一部であるが、こころのケアはさらに多くの人々が必要としている。患者ひとりひとりの状況を理解したうえで、適切な治療およびケアを提供することが重要である。そしてそれは

精神科医・心療内科医などの専門家だけではなく、医療チーム全員が十分なコミュニケーションをとりながら、こころのケアを実践していくことが望まれる。

緩和ケア領域の支援体制は急ピッチで進められているものの、まだ始まったばかりである。緩和ケアにおける精神腫瘍学の知識はますます必要とされており、精神腫瘍科医のみならず、がん診療に携わるすべての医療者にも精神症状への知識が広がっていくことで、より全人的なケアががん患者に提供できることが望まれる。

文 献

- 1) Akechi T, Nakano T, Okamura H, et al : Psychiatric disorders in cancer patients : Descriptive analysis of 1721 psychiatric referrals at two Japanese cancer center hospitals. *Jpn J Clin Oncol* 31 : 188-194, 2001.
- 2) Akechi T, Okamura H, Yamawaki S, et al : Why do some cancer patients with depression desire an early death and others do not? *Psychosomatics* 42 : 141-145, 2001.
- 3) Massie MJ, Holland JC : Depression and the cancer patient. *J Clin Psychiatry* 51 : 12-17, 1990.
- 4) McDaniel JS, Musselman DL, Porter MR, et al : Depression in patients with cancer. *Arch Gen Psychiatry* 52 : 89-99, 1995.
- 5) Pezzella G, Moslinger-Gehmayr T, Contu A : Treatment of depression in patients with breast cancer : A comparison between paroxetine and amitriptyline. *Breast Cancer Res Treat* 70 : 1-10, 2001.
- 6) Tashiro M, Juengling FD, Reinhardt MJ, et al : Depressive state and regional cerebral activity in cancer patients — A preliminary study. *Med Sci Monit* 7 : 687-695, 2001.
- 7) Passik SD, et al : Oncologists' recognition of depression in their patients with cancer. *J Clin Oncol* 16 : 1594-1600, 1998.
- 8) Block SD : Assessing and managing depression in the terminally ill patient. ACP-ASIM End-of-life Care Consensus Panel. American College of Physicians-American Society of Internal Medicine. *Ann Intern Med* 132 : 209-218, 2000.
- 9) Chochinov HM : Depression in cancer patients. *The Lancet Oncol* 2 : 499-505, 2001.
- 10) Massie MJ, et al : Handbook of Psychooncology. pp273-282, Oxford University Press 1990.
- 11) Breitbart W, et al : Oxford textbook of palliative medicine (2nd ed.), pp933-954 Oxford University Press, 1998.
- 12) Ciaramella A, et al : Assessment of depression among cancer patients : The role of Psycho-oncology 10 : 156-165, 2001.
- 13) Portenoy RK, Foley KM : Management of cancer pain. Handbook of Psychooncology, Holland JC, et al (eds), pp369-382, Oxford University Press, 1990.
- 14) Harris EC, et al : Suicide as an outcome for medical disorders. *Medicine* 73 : 281-296, 1994.
- 15) Chochinov HM, et al : Depression, hopelessness, and suicidal ideation in the terminally ill. *Psychosomatics* 39 : 366-370, 1998.
- 16) 秋月伸哉ほか : リエゾン精神医学とその治療学. pp59-66. 中山書店, 2003.
- 17) Kugaya A, et al : Prevalence, predictive factors, and screening for psychologic distress in patients with newly diagnosed head and neck cancer. *Cancer* 88 : 2817-2823, 2000.
- 18) Akizuki N, 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.
- 19) Akechi T, et al : Symptom indicator of severity of depression in cancer patients : a comparison of the DSM-IV criteria with alternative diagnostic criteria. *Gen Hosp Psychiatry* 31 : 225-232, 2009.
- 20) Shimizu K, et al : Usefulness of the nurse-assisted screening and psychiatric referral program.

- Cancer 103 : 949-956, 2005.
- 21) Distress Management V.I.2008 : NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology TM, National Comprehensive Cancer Network, (http://www.nccn.org/professionals/physicians_gls/PDF/distress.pdf)
 - 22) Cankurtaran ES, et al : Mirtazapine improves sleep and lowers anxiety and depression in cancer patients : superiority over imipramine. Support Care Cancer 16 : 1291-1298, 2008.
 - 23) Kim SW, Shin IS, et al : Effectiveness of mirtazapine for nausea and insomnia in cancer patients with depression. Psychiatry Clin Neurosci 62 : 75-83, 2008.
 - 24) 小川朝生ほか：精神腫瘍学クイックリファレンス，創造出版，2009.
 - 25) 小川朝生：緩和医療におけるうつ病，最新医学・別冊 新しい診断と治療のABC，pp265-273，2009.
 - 26) National Consensus Project for Quality Palliative Care. (<http://www.nationalconsensusproject.org>)

お知らせ

第58回 NHK文化センター「足立香代子1日公開講座」
カーボカウントを取り入れた簡単・柔軟な栄養指導の実践ポイント

会期 2010年6月20日(日) 10:00~16:00
会場 中央電気倶楽部 5F「ホール」 大阪市北区堂島浜2-1-25
JR大阪駅より徒歩12分，JR北新地駅より徒歩6分，地下鉄西梅田駅より
徒歩7分
受講料 10,500円(税込)
お問い合わせ先

〒102-0083 東京都千代田区麹町3-7
ビーアールコンビナート株式会社内
NHK文化センター「足立香代子1日公開講座」
事務局(担当：井上/北川)
(TEL.03-3264-5020 FAX.03-3263-5623
e-mail : adachi-seminar@prk.co.jp)

特集 がん医療において、精神科医に期待されるもの

精神科医への期待 いま進められている事業から

小川 朝生

がん対策基本法が施行され、患者・家族の視点に立ったがん医療を構築することを目指した取り組みが進められている。患者・家族の精神心理的苦痛を軽減するために、がん診療連携拠点病院を中心に、臨床においては緩和ケアチームが設置され精神症状管理を含む包括的アセスメントが行われるようになった。教育においては緩和ケア研修会、コミュニケーション技術研修会、eラーニングなどが整備されつつある。精神科医に対して、臨床および教育活動が強く期待されている。

〈索引用語：悪性腫瘍、精神腫瘍学、緩和ケアチーム、コンサルテーション・リエゾン精神医学、緩和ケア〉

はじめに

がん対策基本法が施行され、患者・家族の視点に立ったがん医療を構築することを目指して、さまざまな取り組みが行われている。特に、患者・家族の精神心理的苦痛を少しでも軽減するために、緩和ケアチームの設置や緩和ケア研修会の実施、地域連携の取り組みが行われている。がん診療連携拠点病院の精神科医に対しても、精神心理的ケアを充実させるために、臨床および普及啓発活動が強く期待されている。多くの取り組みが同時に進められているため、その全体を見失いがちであることから、背景を踏まえつつ概要を示したい。

1. がん対策基本法とがん対策推進基本計画

日本が本格的な高齢化社会を迎え、がん（悪性腫瘍）に関する医療の重要性もますます高まってきた。がんは昭和56年（1981年）以来、日本人の死因の第1位を占めてきた。がんで死亡する日本人は年間33万人にのぼり全死因の30%を占めるに至った（人口動態統計 平成19年）。生涯を通して考えると、男性の49%、女性の37%

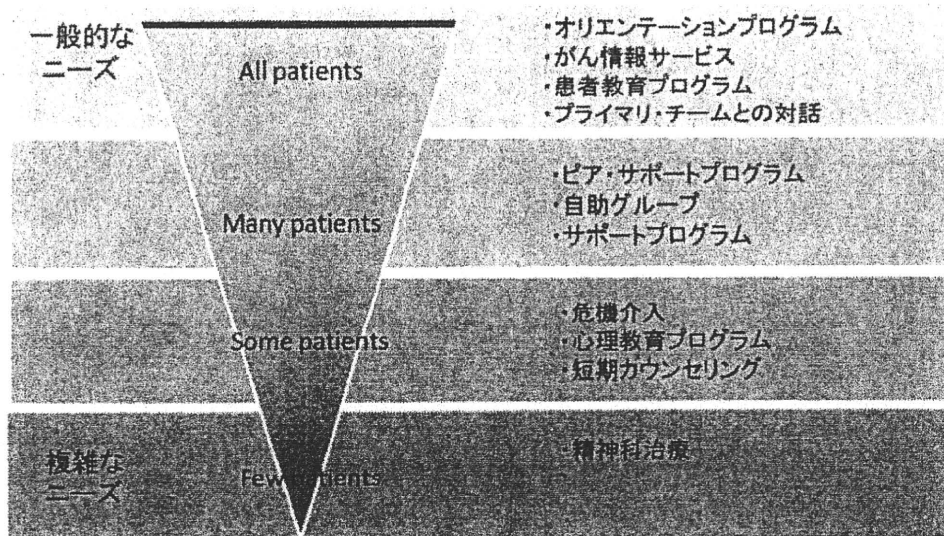
ががんに罹患する計算になり、男性2人に1人、女性の3人に1人が罹患するという、誰が罹患してもおかしくはない疾患である。

となれば、当然受療患者も増加し、継続治療を受けている患者は全国で約142万人、その医療費は2兆4836億円となり、一般診療医療費全体の約10%を占めている（国民医療費2006）。

このような国民病ともいえるがんに対応するために、国レベルでの対策が計画された。これが「がん対策基本法（2007年4月施行）」であり、がん対策のマスタープランである「がん対策推進基本計画」である。がん対策推進基本計画（以下基本計画と略す）の全体目標には、患者・家族の強い意向が反映されて、「すべてのがん患者及びその家族の苦痛の軽減と療養生活の質の維持向上」が掲げられた。

基本計画には、「治療の初期段階からの緩和ケアの実施を推進」するために、以下の施策をあげている。

①拠点病院を中心として、緩和ケアチームや緩和ケア病棟、在宅療養支援診療所などによる地域



Fitch M: Supportive care for cancer patients. Hospital Quality 2000より改変

図1 精神心理的ケアの支援体制

連携の推進

- ②精神心理的な苦痛に対するこころのケアなどを含めた全人的な緩和ケアの提供
- ③医師を対象とした普及啓発
- ④質の高い緩和ケアを実施していくため、緩和ケアに関する専門的な知識や技能を有する医師、精神腫瘍医、緩和ケアチームの育成
- ⑤在宅緩和ケア支援センターの設置

2. がん医療における精神心理的ケアの支援体制

がん医療においては、患者・家族に対して幅広い精神心理的な支援が必要となる。その概要を、対象によって階層化したものを図1に示す。海外においては、各ニーズに応じて、電話を中心とした相談支援を行う情報センターやソーシャルワーカーによる心理・社会的支援が構成されている。

日本においては、基本計画にも患者・家族の精神心理的支援体制のグランドデザインは示されていない。基本計画において、精神心理的支援を担う仕組みとして、相談支援センターと緩和ケアチームをがん診療連携拠点病院に設置することが記載されている。

相談支援センターは、相談業務だけではなく、患者団体などとの連携も役割として記されている。

またわが国独自の制度として、地域の拠点病院の相談支援センターにおいて、がん患者や家族のみならず、地域の住民の相談にも対応するという役割を担う。地域との連携に関して、相談支援センターはわが国の地域社会に沿った活動は何かを模索し、実践することが求められる。

この相談支援センターと緩和ケアチームがさまざまな精神心理的支援のどの内容を担当するのは明らかには示されていない。本来ならば、日本において精神心理的支援のニーズがどれほどあるかを疫学的に検討した上でデザインされるのがしるべきであるが、海外の psycho-social needs の数値に基づいて外挿すると、おそらく全患者のうち約20%程度には精神科薬物療法を含む専門的支援が望まれるため、その部分を緩和ケアチームが支援し、より多くの患者のニーズに対して、情報提供、相談支援、患者会、サポート・プログラムなどの支援を相談支援センターが担うことが考えられる。

しかし、実際のがん診療連携拠点病院においては、精神保健の専門家である精神腫瘍医は非常に少ないこと、緩和ケアチームの必須メンバーであるコンサルテーション・リエゾン精神科医は多忙のため、十分に緩和ケアチームに活動時間が割け

ない現状がある。また、プライマリ・チームにおいても、一般医師・看護師ともに一般診療において精神症状に関する対応がほとんどなされていないこと、精神心理的ケアのゲートキーパーの役割を担うべき看護師・医療ソーシャルワーカーに対して、精神医学的教育がほとんどなされていないこと、その結果、精神症状のスクリーニングをしたとしても次の行動が起こせないためにそのまま放置されてしまう問題が生じている。わが国においてがん患者・家族のケアに望まれる支援体制を疫学データに基づいて確定するとともに、その実現に向けた取り組みが急務である。

3. がん診療連携拠点病院の現状

がん診療連携拠点病院での精神心理的ケアへの取り組みに触れる前に、拠点病院の概要に関して先に示したい。

緩和医療学会が厚生労働省委託事業として行った「がん診療連携拠点病院の緩和ケア及び相談支援センターに関する調査」に基づいて、標準的な拠点病院像を描くと表1のとおりになる。

重要な点は、拠点病院で亡くなる患者数が年間およそ200名である。終末期において身体・精神症状緩和のために専門的緩和ケアが必要となる患者はおよそ50%と見積られることから、各拠点病院の緩和ケアチームの活動実績として100件/年は一つの目標値になろう。また、拠点病院で亡くなる患者は全国をあわせても約7万6千人であり、日本で亡くなるがん患者の25%をカバーしているにすぎない。拠点病院を整備することはあくまで中間目標であり、すべてのがん患者・家族の療養生活の質を向上させるためには、より広い取り組みが必要である。

4. 拠点病院の活動と精神科医への期待

がん診療連携拠点病院では、治療の初期段階からの緩和ケアの提供体制を整備するために、厚生労働省健康局長通知の別添「がん診療連携拠点病院の整備に関する指針」(平成22年3月一部改正)を示している。その通知には、

表1 拠点病院のすがた

・病床数 (平均): 594 床
・年間新規がん患者数 (中央値): 2291 人
・年間がん患者数 (中央値): 28254 人
・年間死亡がん患者数 (中央値): 194 人 (平均 227 人)
医療水準調査 2008

拠点病院での死亡がん患者数: 76340 人
→およそ4人に1人のがん患者が拠点病院で死亡

①緩和ケアの提供体制

- (ア)緩和ケアチームの整備・組織上の明示
- (イ)外来における緩和ケアの提供体制の整備
- (ウ)院内掲示と情報提供
- (エ)地域連携

②緩和ケアに関する研修の実施

- (ア)プログラムに準拠した緩和ケアに関する研修の実施
- (イ)2次医療圏の医師を対象とした研修の実施が盛り込まれている。この緩和ケアを提供する制度として緩和ケアチームが、また緩和ケアに関する研修として緩和ケア研修会が、各がん診療連携拠点病院において実施されている。

1) 緩和ケアチーム

緩和ケアチームとは、一般病棟において、主治医や病棟からのコンサルテーション依頼を受けて、入院患者の疼痛、倦怠感、呼吸困難などの身体症状やせん妄、うつ症状などの精神症状の緩和を実施する複数の専門職から構成される組織である。

わが国において、緩和ケアチームが制度化された背景には、緩和ケアの中心を担ってきたホスピス・緩和ケア病棟で亡くなる患者は全体の5%にすぎないこと、ほとんどのがん患者は一般病棟で亡くなる現状、一般病棟での症状緩和が進まない問題などがあった。

緩和ケアチームは、1976年にSt Thomas's Hospitalの症状緩和チームに由来し、80年、90年代を通して世界に普及した。チームの構成はsolo practitioner modelとfull team modelに分けられる。一般にはfull team modelが理想とさ

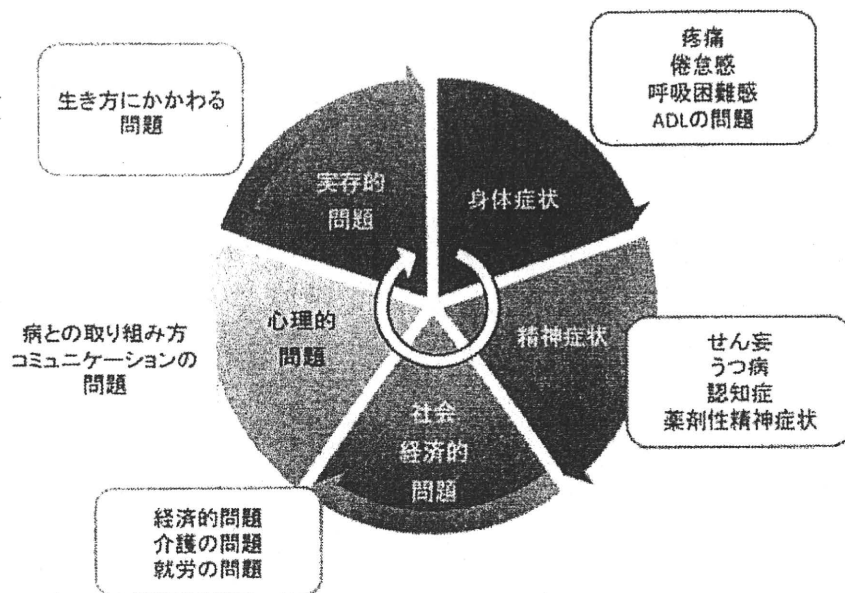


図2 包括的アセスメント

れ、専門医師に専門看護師、精神科医や心理療法士、理学療法士、薬剤師が参加し、コンサルテーションに応じて協同して診療支援にあたる。

緩和ケアチームに求められる役割として、

- ①疼痛、身体症状マネジメント
- ②精神症状マネジメント（せん妄、不安・抑うつ）
- ③患者-医療者間コミュニケーションの調整
- ④ケアの目標設定
- ⑤退院支援

がある²⁾。実際、コンサルテーションの内容としては、70～80%を占める症状マネジメントに加えて、退院支援、ケアの検討・目標設定、終末期の問題に関する相談が続く⁴⁾。

緩和ケアチームの有効性に関する研究も行われており、症状のコントロール率の向上、在宅への移行率の改善や費用の削減、入院期間の短縮が報告されている^{2,6)}。

2) 緩和ケアチームの構成と精神科医の参加

わが国で緩和ケア診療加算の算定できる緩和ケアチームは、常勤の身体症状緩和医師と常勤精神科医師、専従看護師、専任の薬剤師で構成される。特記すべきは常勤の精神科医の参画が必須条件と

されている点であり、これは世界に先駆けて制度化された。

常勤の精神科医を必須とした背景には、欧米の緩和ケアチームの運用から明らかになった問題がある。NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence) の報告書にも記載されたように、「緩和ケア専門職だけでは心理的な症状はしばしば同定されず、患者は心理社会的支援サービスへの十分なアクセスがしばしば欠如している。すべての患者が系統的な心理状態のアセスメントを受け、適切な心理的支援を受けることを保証すべきである⁹⁾。」との反省に立っている。

精神科医の役割は、①緩和ケアチームとして包括的なケアを提供するなかでの精神症状緩和を担うことと(図2)、②施設内・地域における精神症状への対応方法に関する普及啓発があげられる。

基本計画の後押しもあって、緩和ケアチームは全国612施設に設置される(2009年医療施設調査)までになった。しかし、すべての施設で緩和ケアチームが順調に機能している段階には至っていない。前述した2008年の医療水準調査では、依頼件数が40件/年末満の拠点病院が34%であった。年間40件未満では、週に1件も依頼がないと考えられ、実質的に機能しているとは言い難

い状況である。また、週3回以上診察をしているチームも55%に留まった。これは多くの拠点病院では、緩和ケアチームは設置されたもののチームメンバーのほとんどが兼任であり、十分な活動時間が確保されていないこと、施設内での位置づけが弱いことが考えられている。

3) 緩和ケア研修会

基本計画では、個別目標に「10年以内にすべてのがん診療に携わる医師が研修等により、緩和ケアについての基本的な知識を習得すること」が掲げられている。その目標を達成するために、2008年3月に緩和ケア研修会の質を確保するため、医師が基本的な知識の習得を行い、治療の初期段階から緩和ケアが提供されることを目的とした「がん診療に携わる医師に対する緩和ケア研修会の開催指針」が策定され、都道府県や拠点病院において指針に沿った研修会が開催されるようになった。

本研修会は講義とワークショップから構成され、精神症状緩和に関して4時間が盛り込まれている。内容は基本的な症状緩和とコミュニケーション・スキルの基本が中心となり、講義(抑うつ不安・せん妄:1時間、基本のコミュニケーション:1時間)、悪い知らせのコミュニケーションを扱うロールプレイ2時間で構成されている。

この研修会を修了すると、厚生労働省から修了証書が発行される。平成22年度診療報酬改定においては、「がん性疼痛緩和指導管理料」、「緩和ケア診療加算」、「緩和ケア病棟入院料」および「がん患者カウンセリング料」を算定するに当たり、本研修会を修了していることが条件となっている。本研修終了者は2010年3月末で11254名であった。また、当研修会を開催する条件として、「緩和ケア指導者研修会」および「精神腫瘍学指導者研修会」の受講が義務づけられており、精神腫瘍学指導者研修修了者も445名であった。

4) コミュニケーション技術研修会

がん医療においては、がんの告知に始まり、治

療方針の選択や再発の告知、積極的な抗がん治療の中止など生命や生活に直結する重要な場面がある。各々の場面において、患者-医師間の円滑な意思疎通を図り、感情に配慮した情報の交換を行うことが必要になる。このようながんの診断告知や治療中止の決定などはBad news(悪い知らせ)と呼ばれ、「患者の将来への見通しを根底から否定的に変えてしまう知らせ」と定義されている。悪い知らせは受け手にとっても伝える側にとっても非常な心理的苦痛を伴う。たとえば、抑うつ状態と密接に関連する自殺行動は、告知後3~5ヶ月に限ると健常人と比べて4.3倍にもものぼる⁶⁾。患者の理解や適応を促すためには、告知にあたり患者の認識に配慮した適切な伝え方、良好なコミュニケーションが不可欠である⁷⁾。

効果的なコミュニケーションを図るためのスキルは単に臨床経験を重ねるだけでは向上しない⁸⁾。コミュニケーション・スキルは教育によって向上することが示されており、がん医療に携わる医療者のコミュニケーション・スキルへの教育プログラムが望まれるようになった⁹⁾。欧米においては、がん専門医を対象としたコミュニケーション・スキル・トレーニングが開発され、ロールプレイを中心に共感的な対応を含めたスキルの習得を目指して実施されている。

またコミュニケーションに対する意向には文化差がある。そこで我々は、わが国のがん患者が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面接調査で検討した。その結果、患者の意向として「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つのカテゴリーが抽出された^{1,3)}。明らかになった意向をもとに、わが国の臨床にそったコミュニケーション・スキル・トレーニングSHAREプログラムを開発し、がん専門医を対象に研修プログラムを実施している(図3)。現在、厚生労働省の委託事業として、日

本サイコオンコロジー学会協力のもと毎年全国各地で研修会を開催している。

5) 緩和ケアチーム研修会

拠点病院の指定要件の見直しに伴い、整備が義務づけられた緩和ケアチームの技術向上を目標に、独立行政法人国立がん研究センター情報センターが主催して、緩和ケアチーム研修会を年に4回開催している。研修会はグループワークを中心として、チームとして実践することを目標に、緩和ケアチームの立ち上げに関する問題から運用、職種間連携、包括的アセスメントを扱っている。3年間で約190施設が参加した。

6) がん医療を専門とする医師の学習プログラム eラーニング

厚生労働省委託事業として財団法人がん集学的治療研究財団を中心として、eラーニングシステム「がん医療を専門とする医師の学習プログラム eラーニング」(<http://www.cael.jp/>) が公開されている(図4)。

2006年に施行された「がん対策基本法」において、「がん医療の均てん化の促進」を図るために、専門的な知識および技能を有する医師や医療従事者の育成が求められている。

eラーニングとは、インターネット環境を用いた情報配信システムのことで、動画や音声、文章などからなるマルチメディア教材と学習履歴管理システムを持っている。従来の講義では、学習者が同じ場所・時間に集まり受講をすることが求められていたが、このシステムを用いることで自由な場所・時間、自分のペースで学習を進めることが可能となった。

今回構築されている「がん医療を専門とする医師の学習プログラム eラーニング」は、がん集学的治療研究財団のとりまとめにより、精神腫瘍学、緩和ケア、基盤的分野、化学療法、放射線療法の5分野からなり、それぞれを専門とする日本サイコオンコロジー学会、日本緩和医療学会、日本がん治療認定医機構、日本臨床腫瘍学会、日本放射

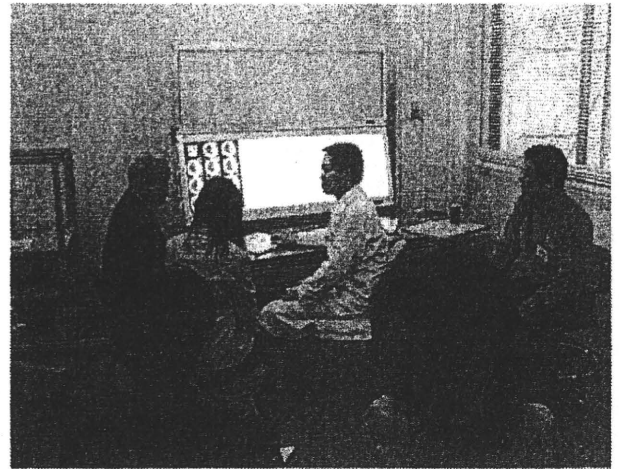


図3 コミュニケーション技術研修会

線腫瘍学会、国立がんセンターが協力してカリキュラムの作成が進められた。

このカリキュラムの特徴は、がん診療に携わるすべての医師に求められる知識を網羅した「共通コンテンツ」と、それぞれの専門性を追求した知識を得る「専門コンテンツ」から構成される点である。

共通コンテンツには、臨床研究と生物統計学6講義、生命倫理と法的規制7講義、基礎腫瘍学11講義、臨床腫瘍学概論17講義、緩和医療学8講義、精神腫瘍学5講義、医療ケアとチーム医療、腫瘍社会学、患者教育8講義の62講義からなり、2010年3月末に完成した。この共通コンテンツは、専門分化が進みともすればお互いのコミュニケーションにもずれが生じがちながん医療の分野において、最低限お互いの意思疎通を図るために知っておくべき共通言語の意味合いもある。

専門コンテンツに関しては、3大精神症状であるせん妄・抑うつ・不安の症状マネジメント、コミュニケーション・スキルを中心に、家族ケア、心理社会的要因とがんの罹患、高齢者腫瘍学を含む13講義を予定している。こちらは2011年3月を目標に順次公開される予定である。

おわりに

精神科医に対しては、がん医療において精神心



CANCER e-LEARNING
がん医療を専門とする
医師の学習プログラムeラーニング
財団法人がん集学的治療研究財団

厚生労働省 委託事業





www.cael.jp

スポット

がん医療の専門医と専門医を
目指すみなさんへ

2009年の1月、私は『New England Journal of Medicine』の編集委員に出席するためアメリカのボストンを訪れました。現地で開かれたミーティングで、昨年12月に欧米の若手の医師・医学士が……

読者はこちら



学術プログラム検討委員会委員長
北島 政樹
国海医療福祉大学 学長

はじめての方はこちら

ご利用方法と利用登録

受講する

SSLで暗号化する

CANCER e-LEARNING
無料一括

講義サンプルを
視聴できます

求められる
がん医療
均てん化



新着講座情報

2010-05-11

放射線療法「頭頸部がんの放射線治療(Ⅱ)」 仲澤聖則：
日本放射線腫瘍学会

このサイトについて

- 財団法人 がん集学的治療研究財団について
- ご利用にあたって (利用規約)
- 個人情報の取り扱いについて
- サイトマップ

図4 がん医療を専門とする医師の学習プログラムeラーニング

理的ケアに関する臨床および普及啓発活動が強く期待されている。現在進められている事業を、拠点病院の視点から概観した。

文 献

- 1) Cantwell, B.M., Ramirez, A.J.: Doctor-patient communication: a study of junior house officer. Med Educ, 31; 17-21, 1997
- 2) Cintron, A., Meier, D.E.: The palliative care consult team. Textbook of Palliative Medicine (ed. by Bruera, E., Higginson, I.J., Ripamonti, C., et al.). Hodder Arnold, London, 2006
- 3) Maguire, P.: Improving communication with cancer patients. Eur J Cancer, 35; 1415-1422, 1999
- 4) Manfredi, P.L., Morrison, R.S., Morris, J., et al.: Palliative care consultations: how do they impact

the care of hospitalized patients? J Pain Symptom Manage. 20; 166-173, 2000

- 5) National Institute for Clinical Excellence: Cancer Service Guidance Improving Supportive and Palliative Care for Adults with Cancer. <http://www.nice.org.uk>

- 6) Pan, C.X., Morrison, R.S., Meier, D.E., et al.: How prevalent are hospital-based palliative care programs? Status report and future directions. J Palliat Med, 4; 315-324, 200

- 7) Ramirez, A.J., Graham, J., Richards, M.A., et al.: Mental health of hospital consultants: the effects of stress and satisfaction at work. Lancet, 347; 724-728, 1996

- 8) Tanaka, H., Tsukauma, H., Masaoka, T., et al.: Suicide risk among cancer patients: experience at

The Contributions of Psychiatrists to Cancer Treatment

Asao OGAWA

Psycho-oncology Division, Research Center for Innovative Oncology, National Cancer Center Hospital East

In recent years, the Ministry of Health, Labour, and Welfare has promoted the dissemination of palliative care services in Japan. In 2006, the Cancer Control Act was approved and this law has been implemented since April 2007. Based on this law, the Japanese government established the Basic Plan to promote Cancer Control Programs. This plan reflected the opinions of cancer patients and their families, and aimed to reduce their burdens and improve their quality of life. According to the Basic Plan, the Japanese government designated prefectural and local cancer hospitals, and required the creation of palliative care teams in each designated cancer hospital.

The role of palliative care teams is to assess the physical, psychological, social, and existential needs of patients with advanced illness and their families.

On the other hand, the training programs for palliative care (Palliative care Emphasis program on symptom management and Assessment for Continuous medical Education: PEACE Project) and communication skills (SHARE-CST) were developed and implemented.

The psychiatrist has a role in the education of nonpsychiatric members, especially in the training of palliative medicine fellows.

<Author's abstract>

<Key words: cancer, psycho-oncology, palliative care team, consultation-liaison psychiatry, palliative care>



話題

サバイバーにおける認知機能障害*

大谷 恭平** 山田 祐**
小川 朝生** 内富 庸介**

Key Words : cognitive impairment, cancer brain, chemo-brain, survivor, psycho-oncology

はじめに

わが国では男性の2人に1人が、女性の3人に1人ががんで亡くなる時代となった¹⁾。がんは最大の健康上の問題であると考えて差し支えない。がん治療法の進歩や高用量・多剤併用療法の開発により日本ではがん全体の5年生存率は49%となっており、長期生存者は2015年には533万人に達すると見積もられている²⁾。

こうした長期生存者が増加している中で、「頭に霧がかかったようにぼーっとする」、「集中しにくい」、「考えがまとまらない」といった長期慢性の経過をたどる有害事象の報告が最近認められるようになった。“Chemo-brain”や“Chemo-fog”と名づけられた集中力や記憶力などに代表される認知機能の低下の自覚は、抗がん剤治療後に回復する人が多い反面、治療後何年もこういった症状に悩まされる人たちもいる³⁾。

このような現象は長らく医療者もがん患者もほとんど取り上げることなく見過ごされてきた。取り上げられた場合でも、がん治療を最優先するあまり、「いずれよくなります」と対応されることが少なくなかった。しかし、十分に回復しないケースも存在することが近年明らかとなってきた。がん患者にとって予後を左右する治療と、認知機能の低下は天秤にかけられるものではない。しかし、選択肢のある治療初期の

患者の場合などは、最も強力な治療を受けることで認知機能や復職などの問題を含め、患者の生活の質(QOL)にどのような影響を及ぼすかについて、家族や医療者を含め納得のいく説明を受けることが必要と思われる。認知機能の低下は、仕事が集中してできなくなったり、家事が上手にできなくなったりするなどの社会復帰の妨げとなりうるためである。

本稿ではがんサバイバーと認知機能障害との関連について扱っていくこととする。

認知機能障害とは

認知機能には、記憶や思考をはじめとして、意思決定、言語、実行機能などさまざまなものがある。表1に主な認知機能と障害された際の症状を示す。

認知機能がいかに形成されるかといった機序はいまだに明確でない。しかし、大脳半球の優位性や機能局在は、高次脳機能としての言語や認知、失読・失書といった読み書き障害、記憶障害などを中心に、少しずつではあるが解明されてきた。たとえば、前頭前野を中心とする前頭葉連合野は認知や注意、判断、記憶、学習、性格や意欲、行動などの心理機能や精神機能に関連する領域であることが、動物実験や高次脳機能障害患者の臨床研究から示唆されている⁴⁾。どのような認知機能が脳のどの部位と関連がある

* Cognitive impairment in cancer survivors.

** Kyohei OTANI, M.D., Ph.D., Yu YAMADA, M.D., Asao OGAWA, M.D., Ph.D. & Yosuke UCHITOMI, M.D., Ph.D.: 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(〒277-8577 柏市柏の葉6-5-1); Psycho-Oncology Division, Research Center for Innovative Oncology, National Cancer Center Hospital East, Kashiwa 277-8577, JAPAN

表1 認知機能と認知機能障害

① 記憶力(学習・記銘)	→ 言葉が覚えられない
② 注意力(集中力)	→ 計算ができない, 集中して考えることができない
③ 実行機能(問題解決)	→ 家事ができない, 仕事ができない
④ 言語(理解, 喚語)	→ 言葉が出てこない
⑤ 視空間認知機能	→ 物の高さや位置関係がわからない

代表的な認知機能と, それが障害された場合の症状を示す。

かといった機能局在性やマッピングを中心にfunctional MRIやPETを用いた研究が行われている。

評価方法は, 最も簡便なものは認知症やせん妄のスクリーニングとして使用されることの多い認知機能検査であるMini-Mental State Examination(MMSE)である。MMSEを原版との等価性を重視して作成された新しい日本語版MMSEが近ごろ発表された。図1に示す⁹⁾。

がん患者における認知機能障害

抗がん剤や放射線治療などを中心に, がん治療における中枢神経に対する神経毒性は注目を集めている。がん患者に使用される抗がん剤などの薬剤による神経症状の一覧を表2に示す。中枢神経障害が起こることで, せん妄や認知症といった認知機能障害や視覚障害, 運動失調, 痙攣, ミエロパチーなどの症状が現れる。それは中枢神経原発のがんのみならず, すべてのがん種において治療成績が向上したことで, 治療の結果から判明してきた。たとえば, 悪性リンパ腫の予後の平均は, 20年前は1年であったが, 現在は放射線治療や化学療法を組み合わせると, 3~4年となっている。こういった場合, 3人に1人は認知機能障害などの晩期障害に悩まされることがわかっている。

また, がん患者は, がんという生体内に発生した異物に対する反応としてホルモンやサイトカインが放出されることから, がん治療以前からすでに認知機能障害があるとする説もある。

このようながん患者に認められる認知機能障害を総称してcancer brain(キャンサーブレイン)と呼んでいる。図2に大まかな概要を示す。ここでは, cancer brainの中でも特に注目されている抗がん剤治療後の認知機能障害であるchemo-brain(ケモブレイン)を中心に, 放射線治療後の認知機能障害やホルモンと認知機能障害との関

連についても扱っていくこととする。

化学療法による認知機能障害

1. 抗がん剤による中枢神経毒性

中枢神経毒性から脳症を起こしうる抗がん剤として, methotrexateやcisplatin, ifosfamideなどが知られている。最も深刻で, よく知られている抗がん剤治療による中枢神経に対する副作用は白質脳症である。ウイルス感染, 脂質代謝異常, 放射線治療などによってもひき起こされると言われている。白質脳症患者の頭部CT・MRIを図3に示す。成因メカニズムは明らかではないが, 5-fluorouracil(5FU)の場合は, 5FUとその誘導体であるtegafur, carmofur, 3者の共通の代謝産物である α -fluoro β -alanine(FBAL)が, さらにfluorocitrateとなってTCA回路を阻害し, エネルギー代謝を障害する結果, 脳神経線維の脱髄を起こすためと考えられている。

白質脳症に関して予防法や治療法として確立したものはない。Tegafur, carmofurなど薬剤による白質脳症は中止により改善も期待される。神経毒性の出現を早期に発見することが重要となる。精神症状との鑑別が重要となるため, 精神科受診歴があれば問診を行ったり, 認知機能に関しても前述のMMSEなど心理検査を行ったり, 頭部MRIなどにより脳血管障害の有無を確認したりするなど, 事前に精査・評価を行っておくことが望ましい。

2. Chemo-brain

白質脳症は急性期に生じる中枢神経障害であるが, 一方で, がん患者における慢性的認知機能障害として, 治療方法の開発が進み予後が大幅に改善された乳がん患者を代表として, 抗がん剤治療を中止しても長期間続く認知機能障害の存在が明らかとなってきた。認知機能の評価方法はさまざまであるが, アメリカでは1970年

精神状態短時間検査—日本版

Mini Mental State Exam-Japanese (MMSE-J) , Page 1 of 3

Translated and Adapted by Morihiro SUGISHITA (杉下守弘) from MMSE Copyright ©1975, 1998, 2001 by MiniMental, LLC, All rights reserved. Published 2001 by Psychological Assessment Resources, Inc.
スクリーニング来院

J-A DNI 被験者 ID

□□□ S □□□□□□

評価者イニシャル

□□

評価日

□□年 □□月 □□日

教示：太字の部分を被験者に明確にそしてゆっくりと音読すること。代わりに用いる単語はカッコの中にある。テストの実施は個人的に行い、被験者の第一言語で行うこと。回答が誤った場合は誤答の欄に印を付けて下さい。反応が正しい場合は、正答の欄に印を付けて下さい。次の2つの質問から始めて下さい。
「記憶に何か問題がありますか？」 「記憶についてお尋ねしてよろしいですか。」

見当識
検査日が年または季節の変わり目に近い場合で、被験者が間違えた際は、「間違いありませんか」と尋ねて正確な回答を促してもよい。
採点：各項目につき1点を与える。部分点は与えない。病院の名称については、「医院」や「病院」などの一般的名称を除き、正しい名称であれば正答とする。その他の項目は正確な答えのみ正答とする。

正答	誤答	時に関する見当識	反応
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	1. 「今年は何年ですか」	_____
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	2. 「季節は何ですか」	_____
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	3. 「何月ですか」	_____
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	4. 「今日は何曜日ですか」	_____
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	5. 「今日は何日ですか」	_____
場所に関する見当識*			
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	6. 「今、私たちはどこにいますか」	_____
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	7. 「ここは何地方ですか」	_____
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	8. 「何県ですか」	_____
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	9. 「この建物の名前あるいは種類は何ですか」	_____
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	10. 「何階** (室の種類、あるいは番地) ですか」	_____

* 北海道と沖縄は、地方、県、市のかわりに、県、市、町にして書き留めておく。
** 検査が個人の自宅でされている場合は、台所、寝室のような部屋の種類、あるいは番地を尋ねる。

記 録*
「よく聞いて下さい。これから3つの単語を言います。私が言った後で繰り返してもらいます。いいですか？
“ボール” (一秒間の休止)，“旗” (一秒間の休止)，“桜” (一秒間の休止) です。さあ、今言った単語を繰り返して下さい。」と被験者に教示する。
* 再検査する時に、代わりの単語セット「りんご」「机」「一円」を使ってもよい。その時はそれをノートにメモすること。(J-A DNIでは「りんご」「机」「一円」は使用しなくてよいです)
採点：検査は、被験者が3つすべて言えるようになるまで、6回まで繰り返して下さい。しかし、最初の試行だけ採点し、0~3点をつけてください。

正答	誤答	回	：繰り返した回数 (1~6回の範囲)
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	11.	「ボール」 _____
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	12.	「旗」 _____
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	13.	「桜」 _____

「これらの単語を覚えて下さい。2~3分後に単語をまた言ってもらいます。」

注意と計算 (シリアル7)
「さて、100から7を引算して頂きたいんです。それから、私が止めて下さいと言うまで、各々の答えから7を引算することを続けて下さい」と教示する。

正答	誤答	回	：繰り返した回数 (1~6回の範囲)
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	14.	「100から7を引算するといくつになりますか？」 [93] _____
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	15.	必要な場合は、「続けて下さい」と言って下さい。 [86] _____
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	16.	必要な場合は、「続けて下さい」と言って下さい。 [79] _____
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	17.	必要な場合は、「続けて下さい」と言って下さい。 [72] _____
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	18.	必要な場合は、「続けて下さい」と言って下さい。 [65] _____

図 1 日本語版精神状態短時間検査 (MMSE-J) (文献⁵⁾より引用)

表2 がん患者に使用される抗がん剤などの薬剤による神経症状

急性脳症(せん妄)	Methotrexate, cisplatin, vincristine, asparaginase, procarbazine, 5-fluorouracil, cytarabine, nitrosourea, ifosfamide, interferon
慢性脳症(認知症)	Methotrexate, carmustine, cytarabine, fludarabine
視覚障害	Tamoxifen, cisplatin, interferon α
小脳失調・運動失調	5-fluorouracil, cytarabine, procarbazine
無菌性髄膜炎	Monoclonal antibodies, cytarabine, methotrexate
頭痛(髄膜炎を除く)	Retinoic acid, tamoxifen
痙攣	Methotrexate, etoposide, cisplatin, vincristine, asparaginase, nitrogen mustard, carmustine, dacarbazine, busulfan
ミエロパチー	Methotrexate, cytarabine, thiotepa
末梢性ニューロパチー	Vinca alkaloids, cisplatin, etoposide, teniposide, paclitaxel

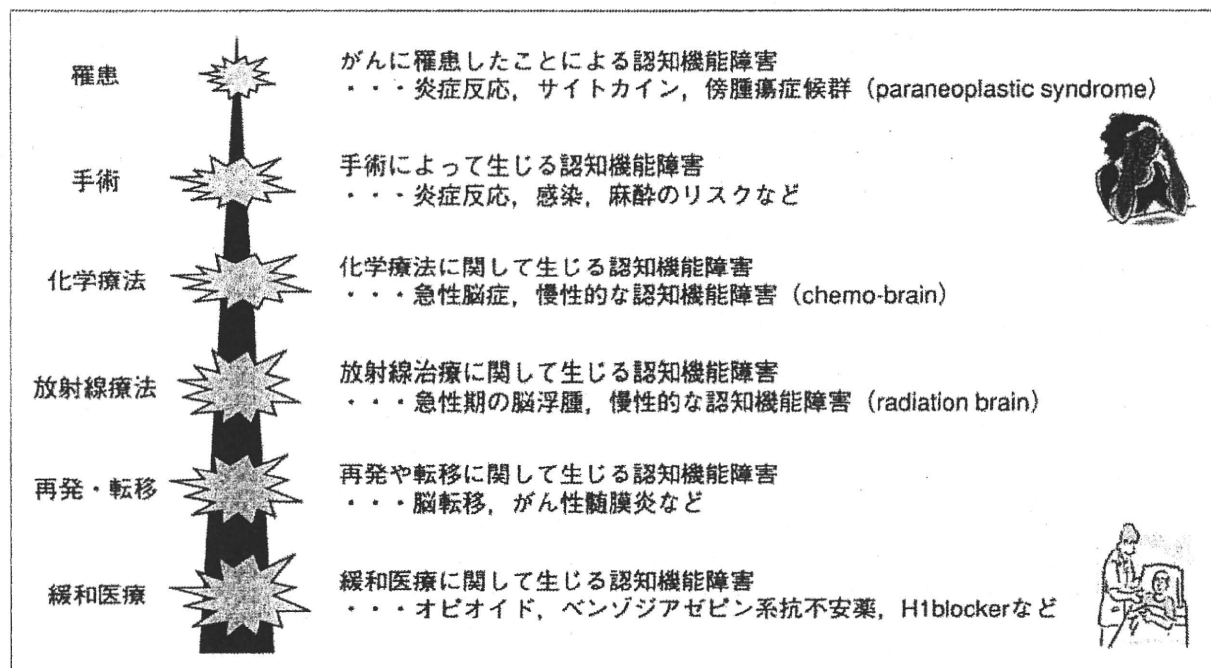


図2 Cancer brain(キャンサーブレイン)の概念

がんという異物に対する反応(炎症反応)としての認知機能障害, 手術や薬物療法, 放射線療法といった治療に伴う認知機能障害, 転移による認知機能障害など複数の原因が想定される. がんと認知機能障害は常に隣り合わせにある. (筆者作成)

代より“(言語・空間)記憶力”, “集中力”, “実行機能”, “運動速度”の低下がしばしば報告されており, chemo-brainと呼ばれていた.

抗がん剤はmethotrexateなど一部を除き, 脳血管関門の透過性が低く, 中枢神経毒性は考慮されていなかった. しかし, 前述のように多くの抗がん剤が神経症状や精神症状を誘発することや動物実験では抗がん剤を腹腔内投与した場合でも脳に移行していることが認められたため,

中枢神経への影響が示唆されるようになった.

抗がん剤が認知機能を低下させるメカニズムは仮説がいくつか存在するが, その病態はまだ検討段階である. DNAやRNAへの障害や酸化ストレスを介したミクログリア, オリゴデンドログリア, 軸索などの脳実質への直接的な障害が起こるであろうという直接傷害仮説, 傷害されたグリアによる炎症反応など末梢の免疫変化の二次的な影響から起こるとする二次障害仮説,

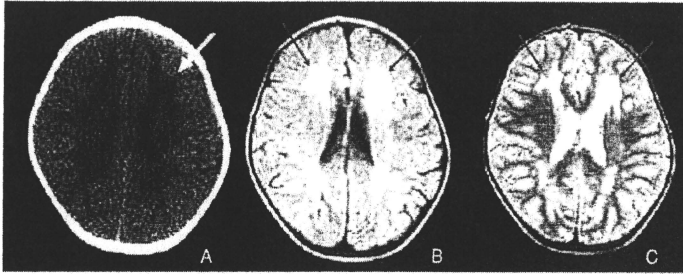


図3 化学療法に合併した白質脳症

A: 頭部CT画像: 左前頭葉の低吸収域(矢印)が病変。B, C: 頭部MRI画像: 病変が描出されている。(国立成育医療センターホームページより引用; <http://ccrs.nccchd.go.jp/Default.aspx>)

化学療法により微小血管が障害され、脳虚血、梗塞、壊死が生じ、結果として神経伝達や代謝が障害され、認知機能障害が引き起こされる血管内皮傷害仮説などがあげられる⁶⁾。抗がん剤による脳血管障害の報告や、炎症性サイトカインと認知機能との関連が知られており、一つの機序の可能性として今後検証していく必要がある。

この化学療法後も長期間遷延する認知機能障害に対して、多角的な視点から検証がなされている。

神経生理学的な研究においては、低用量の化学療法を受けた患者よりも、高用量の化学療法を受けた患者の方が、事象関連電位において誘発電位P300の振幅低下および潜時延長を認めたという臨床研究が報告されている⁷⁾。これは注意・集中力の低下を示唆している。

脳形態学的な画像研究においては、皮質下の白質・灰白質の変化が認められている。国立がんセンター東病院精神腫瘍学開発部では、化学療法後1年たった患者群と化学療法を行っていない患者群においてMRI撮影を行ったところ、図4に示すように、化学療法施行群において前頭前野や海馬傍回を中心に広範囲な領域で白質・灰白質の体積減少を認めた⁸⁾。また、PETによる研究においても、前頭前野における代謝異常が化学療法を受けたサバイバーにおいて認められている⁹⁾。前頭前野の機能低下は前述のとおり、注意力、記憶力、実行機能など認知機能障害に深くかかわっていることが可能性として考えられる。

化学療法により認知機能障害が引き起こされ

る機序に、さまざまな要素が関与していることが少しずつではあるが判明してきた。図5に示すように、現在では、抗がん剤治療後の認知機能障害を起こしうる間接的な要因として遺伝子やサイトカイン、テロメアの長さ、ホルモンなどをあげることが多い。

遺伝子においては、アルツハイマー病の脆弱因子であるAPOE遺伝子のε4対立遺伝子を持つがん患者は、持たない患者と比べて化学療法後に認知機能障害が起こりやすいことが研究で示されている。これは、化学療法以外での、認知機能に対する防御因子と脆弱因子が、化学療法においてもあてはまったことを意味している。

炎症性サイトカインは、化学療法に対する心理的および身体的反応として放出される。炎症反応によりサイトカインは脳内に到達することが示されており、主に疲労感と関連が認められ、注意力、記憶や実行機能といった認知機能の低下をひき起こす¹⁰⁾。

DNAの損傷やテロメアが短くなることに関して、遺伝子変異や酸化ストレス以外に、抗がん剤との関連も指摘されている。テロメアが短くなることで、アポトーシスや細胞の老化が進行するため、老化やアルツハイマー病など認知機能障害を伴う神経変性疾患の症状が悪化することが知られている。

抗がん剤治療後の認知機能障害は、注目を集めている一方で詳細に検討した研究は多くない。認知機能障害に対するさらなる病態解明の研究が望まれる。どの化学療法が、どういった患者

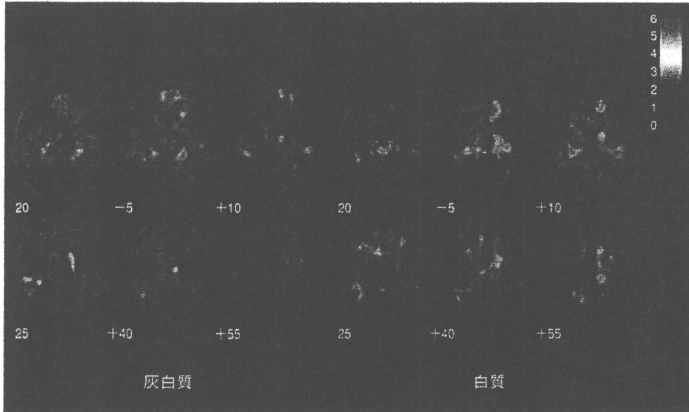


図4 補助化学療法を受けていない乳がんサバイバーと比較して、受けた生存者で脳が小さい部分

補助化学療法を受けた後、平均4か月が経過した乳がんサバイバーと、補助化学療法を受けていないサバイバーの間での脳の灰白質部分および白質部分の体積を比較した。暖色の部分は脳体積の小さい部位を示している。補助化学療法群：n=51, 非補助化学療法群：n=54
(国立がんセンター東病院精神腫瘍学開発部資料より引用)

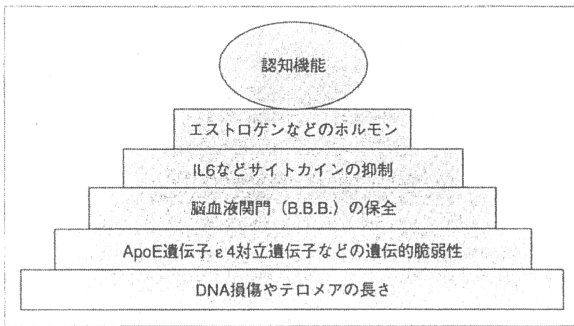


図5 認知機能障害メカニズムのモデル図

さまざまな要因の影響を受け、認知機能は低下しうる。たとえば、interleukin-6 (IL6)などサイトカインが放出されると認知機能は低下することがあるし、しないこともある。それはほかの要因にも脆弱性や機能低下があるかどうかといった兼ね合いが考えられる。
(筆者作成)

には認知障害をひき起こしやすいのか、防御因子は何か、などを探索していく必要がある。同時に、functional MRIや拡散テンソル画像、MR spectroscopyなど進んだ画像技術を用いて、どのような認知機能が脳のどの領域と関連があるのか、検討を行っていく必要がある(図6)。動物

実験モデルを用いた画像診断のみならず、病理学的、生物学的な検証から得られる知見と統合を行い、新たな病態機序解明が期待される。

ホルモンと認知機能障害

女性ホルモンであるエストロゲンやプロゲス

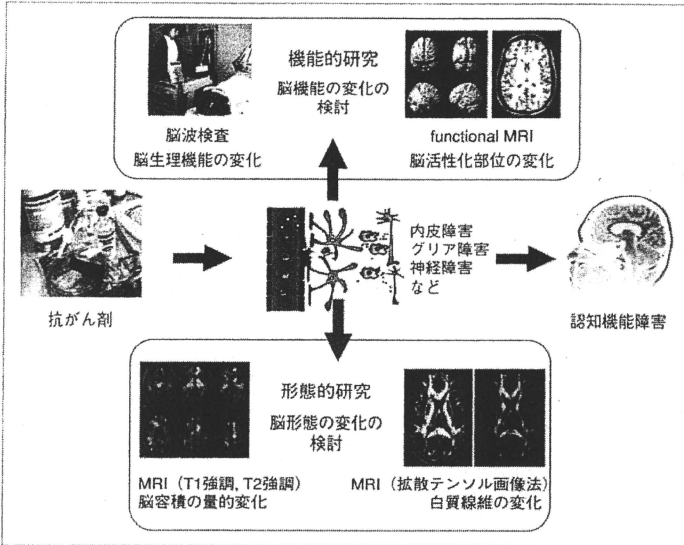


図6 抗がん剤使用により認知機能障害が起こるモデル図と画像による評価方法(筆者作成)

テロンは注意力や学習能力、記憶力と関連が示されており、エストロゲンの減少が認知機能障害をひき起こしている可能性が指摘されている¹¹⁾。手術の前に閉経があった患者は認知機能障害が起こりやすいと言われており、化学療法を受けずにホルモン療法だけを受けた場合でも認知機能が低下したという報告や、化学療法にホルモン療法を併用した場合は、認知機能がさらに低下したという報告も存在する。また、エストロゲンの血中濃度が十分に保たれている場合は、放射線治療を受けた場合でも認知機能障害が起こらないなど、エストロゲンと認知機能障害の強い関連性が示唆されている¹²⁾。ただし、エストロゲンの減少は加齢に伴う変化との関連があり、加齢による認知機能低下を加味して考慮される必要がある。

放射線治療と認知機能障害

脳萎縮や白質の高信号といった放射線治療による脳障害は、子供に認められることが多いが、大人でも放射線治療から2か月を経て、傾眠な

ど初期の遅発性障害が13~58%起こるとされている。傾眠、過眠、嘔気、食欲低下などが主な症状として現れる。遷延する認知機能障害としては、短期記憶障害や注意力障害が主であり、54.0~55.8Gyの放射線治療を受けた患者の36%に認められたとされる¹³⁾。なかでも全脳照射は認知機能障害との関係性が認められており、そのため低分化神経腫瘍といった予後の比較的良好な脳腫瘍においては、長らく全脳照射は用いられずに、局所放射線療法が用いられた。しかしながら、局所放射線療法でも6年後には2 Gy/fr以上の放射線量を照射した場合には認知機能に影響を及ぼし、12年後には2 Gy/fr以下でも進行性に認知障害が出現することが近年示されていた¹⁴⁾。

晩発性放射線障害は、脳血管閉塞の破壊が起こり遅れて放射性壊死が起こることによる。血管内皮細胞増殖因子(VEGF)やインテグリンリガンドであるICAM-1などが関与していると考えられている。病理学的背景としては血管壁の変性と局所あるいは、びまん性壊死および脱髄変化に起因する白質障害が知られている。

認知機能障害の治療

注意や集中の困難といった認知機能障害から、家事ができない、復職が難しいといった、社会的生活への影響が報告されている。がんサバイバーが健常人よりも失業率が高いことも、がん治療による認知機能への影響が考えられる。しかし、認知機能障害に対する治療で確立されているものは海外においても存在しない。Methylphenidate (リタリン[®], コンサータ[®])と、modafinil (モディオダール[®])は、抗がん剤治療後の認知機能障害に効果が認められたという研究結果がある^{15,16)}が、日本では適応外使用にあたり厳しく制限されている。

薬物療法以外では、抗がん剤治療による認知機能障害に対して、補助化学療法を受けた乳がんサバイバーに対する短期認知行動療法を試した研究が存在する¹⁷⁾。29名と被験者は少ないが、QOLや認知機能が自覚的には改善したことが示されており、化学療法後の認知機能障害に対して効果がある可能性が示された。今後、大規模な介入研究を行い、検討を重ねる必要がある。

おわりに

がん治療における治療成績は向上しているが、中枢神経毒性による認知機能障害は重要な問題として残されたままである。10年以上を経て発症する放射線治療の晩期障害など、認知機能障害は病態が明確にはわかっていない。抗がん剤治療や放射線治療はもちろん、ホルモン療法など他の治療も含めて、神経認知やその機能についての影響を正確に把握する必要がある。乳がんなど長期間生存が期待されるがんを中心に、前向き研究を大規模に行っていくべき必要がある。神経毒性に対する予後因子を特定し、マーカーを発見することで、将来がん患者に対するオーダーメイド治療などを行うことができるようになるかもしれない。また、今後動物モデルでのがん治療における神経毒性を評価していくことで、中枢神経領域での病態生理学的な変化をより理解しやすくなるであろう。今後の臨床研究による詳細な検討が待たれる。

文 献

- 1) がんの統計編集委員会. がんの統計'09. 東京: 財団法人がん研究振興財団; 2009. p. 22.
- 2) 山口 建. がん生存者の社会的適応に関する研究. がん研究助成金計画研究, 厚生労働省がん研究助成金による研究報告集. 2003. p. 180-2.
- 3) Mann D. Memory lock: Is chemobrain making you forgetful? MAMM: Women, Cancer and Community 1999; December/January: 67-9.
- 4) 大東祥孝. 前頭葉関連症状. Clinical Neuroscience 1992; 10: 74-8.
- 5) 杉下守弘. 日本版MMSE短時間精神状態検査(会議録). 認知神経科学 2009; 11: 127.
- 6) Saykin AJ, Ahles TA, McDonald BC, et al. Mechanisms of chemotherapy-induced cognitive disorders: neuropsychological, pathophysiological, and neuroimaging perspectives. Semin Clin Neuropsychiatry 2003; 8: 201-16.
- 7) Kreukels BP, Schagen SB, Ridderinkhof KR, et al. ERP amplitude and latency in breast cancer survivors treated with adjuvant chemotherapy. Clin Neurophysiol 2008; 119: 533-41.
- 8) Inagaki M, Yoshikawa E, Matsuoka Y, et al. Smaller regional volumes of brain gray and white matter demonstrated in breast cancer survivors exposed to adjuvant chemotherapy. Cancer 2007; 109: 146-56.
- 9) Silverman DH, Dy CJ, Castellon SA, et al. Altered frontocortical, cerebellar, and basal ganglia activity in adjuvant-treated breast cancer survivors 5 10 years after chemotherapy. Breast Cancer Res Treat 2006; 103: 303-11.
- 10) Seruga B, Zhang H, Bernstein LJ, et al. Cytokines and their relationship to the symptoms and outcome of cancer. Nat Rev Cancer 2008; 8: 887-99.
- 11) Wefel JS, Kayl AE, Meyers CA. Neuropsychological dysfunction associated with cancer and cancer therapies: A conceptual review of an emerging target. Br J Cancer 2004; 90: 1691-6.
- 12) Castellon SA, Ganz PA, Abraham L, et al. Neurocognitive performance in breast cancer following exposure to adjuvant systemic therapy. Arch Clin