

- それでも受診を拒否される場合は、日を改めて勧めることとして、精神科医に状況を伝えて、間接的にアドバイスをもらうことも一つの方法です。
- しばらく見守りながら、折を見て「この間お話しした精神科の受診について今はどう思われますか？」と勧めてみましょう。
- また、「うつ病かもしれないから」と勧めるよりは、「眠れていないようだから」「食欲が出なくて体重が減ってきているようだから」と、不眠や食思不振など患者さんが困っている身体症状に焦点を当てて受診を推奨することも一つの方法でしょう。

Point ▶ 受診を拒否する場合には、その理由をたずね、誤解がある場合には丁寧に訂正します。

▶ それでも拒否する場合には無理強いせず、いつでも相談できることを伝えていったん引きましょう。

(馬場華奈己・内富庸介)

「胸苦しさが治まりません…」

CASE 今日とは季節の変わり目に多い話です

- ある日、外来の看護師さんから新患ですと声をかけられました。待合には、不本意そうに恨めしげな目を向けている患者さんが座っておられます。「私がどうしてメンタルに！ 何もおかしくないのに！」。目が訴えています。
- あらあら、今日は手強そうです…
- 50歳代の女性の患者さんです。乳がんで手術を受けて、術後に補助化学療法を受けました。ホルモン療法を続けて1年半は順調に過ぎましたが、ある日腰に痛みを感じました。湿布を貼って様子を見ていましたがすっかりとしません。近くの整形外科にかかってみて、腰のMRIをとったところ、腰椎に転移をしていることがわかりました。
- 主治医の先生より「残念ながら再発です。完治はなくなりました。胸にもあやしい影があります。ひょっとしたら肺にも転移をしているのかもしれません。抗がん剤の点滴をしながら様子を見ていきましょう」との話です。患者さんはがっかりしながら点滴治療を始めました。
- それから、腰だけではなく胸も押されるような感じがしたり、ズキッと痛みが走ったり、胸をかきむしりたくなるような苦しさが出てきました。
- スーパーで買い物をしていたら、急に手足が冷たくなってきます。頭がぼーっとして、目の前もぼやけてきます。冷や汗がじとっと流れて、

ISBN978-4-7911-0790-2
C3047 ¥3500E



9784791107902



1923047035004

向精神薬・身体疾患治療薬の 相互作用に関する指針

日本総合病院
治療指針

【編集】
日本総合病院
治療指針

星和書店

星和書店

第 1 章

悪性腫瘍

相互作用の一覧表は p.166~169

1. 抗悪性腫瘍薬の特徴

一般的に、投薬量が増加すれば、薬剤により生じる生体反応も増強する関係にある。その用量反応曲線は、S字状の曲線を示すことが多い。生体反応には、治療効果および有害事象があり、それぞれに用量反応曲線がある。両者の間（すなわち治療効果が高まり、一方有害事象は低い）が、その薬剤の治療域となる。

一般の薬剤は概して治療域が広いいため、用量反応関係の個体差はあるとしても、その効果が減弱したり有害事象が出現することは比較的まれである。しかし、抗悪性腫瘍薬は、一般の治療薬と比較して、治療域が狭く、有害事象が生じるときわめて重篤な事態となる。したがって、抗悪性腫瘍薬は、用量反応関係とその個体差を考慮して、各患者の状態を薬理的に考察し、その上で投与設計を行う必要がある。

抗悪性腫瘍薬の投薬を考える上で、用量反応関係を、用量濃度関係と濃度反応関係に分けて考えることが多い。

多くの抗悪性腫瘍薬は投薬量と血中濃度との関係が直線的である。一方、血中濃度と反応との関係はS字状である。設計を考える上で、用量濃度関係の問題か、濃度

反応関係の問題かを分けて考えなければならない。前者の場合には、薬物動態の変化に応じた減量により調整が期待できる。後者の場合は、減量により有害事象は軽減したとしても治療効果も減弱する可能性がある。

2. 悪性腫瘍の治療中に考慮すべき薬剤の体内動態

1) 吸収

血管外に投与された薬剤は、投与部位から吸収されて循環血液に達し、全身に分布する。その通過する臓器や組織で薬剤の一部は消失する。このように血管外に投与された薬剤が全身循環血に到達する過程は、生体内利用率 (bioavailability) であらわされる。この生体内利用率は、吸収そのものの問題と、初回通過効果の問題からなる。

吸収にはさまざまな要因が絡む。経口投薬の場合には、患者のアドヒアランスの問題の他に食事内容、食事と服薬との時間、胃内 pH、消化管手術、通過障害、消化管運動に影響する薬剤の併用に注意が必要である。たとえば、オピオイドを使用している場合に、オピオイドによる抗コリン作用で消化管運動が抑制される結果、吸収が阻害される可能性がある。また、脱水傾向の強い場合やサンドスタチンで消化管分泌を抑制している場合には、腸内環境が変化し、徐放性剤からの放出が抑制される可能性がある。

2) 分布

薬剤はその作用を発揮するために、受容体が存在する組織に移行する必要がある。薬剤が組織に移行する際に

は、アルブミンなどの蛋白に結合した状態では分子量が大きすぎるために移行できない。移行するためには遊離型で存在する必要がある。薬物動態で重要なのは遊離型薬物濃度になる。

一般に遊離型薬物濃度が低くなると、蛋白と結合していた薬剤が遊離して組織に移行していく。一方、悪性腫瘍を取り巻く血管は概して血液透過性が亢進しており、結合したままで組織に移行する場合も考えられる。

3) 代謝

薬剤は生体内で代謝を受け構造が変化する。薬剤により代謝を受けて薬理活性が消失したり、逆に高まる場合もある。薬剤は一般に複数の代謝経路をもつ。その場合は主たる代謝経路が阻害されても、他の経路をバイパスする。一方、単一経路の場合は阻害されることで薬物血中濃度が上昇し、有害事象を生じる。

4) 排泄

薬剤の排泄は、尿中排泄と胆汁排泄が主である。尿中排泄には、腎臓糸球体濾過や尿細管分泌、尿細管再吸収が関連する。胆汁排泄は、肝臓で代謝されたあとに、P糖蛋白やMRP2などの膜輸送蛋白が重要な役割を果たす。

3. 悪性腫瘍治療中の向精神薬の使用

悪性腫瘍の治療と併せて、精神科薬物療法を実施する場合には、①悪性腫瘍に伴う全身状態の変化、②抗悪性腫瘍薬と向精神薬との相互作用、③抗悪性腫瘍薬と向精

神薬のそれぞれの有害事象の重畳, ④向精神薬使用に伴う抗悪性腫瘍薬に対する生体反応の変化, を考慮しなければならない。

特に薬物相互作用に限ると, 抗悪性腫瘍薬は一般に複数の抗悪性腫瘍薬を併用したり, 有害事象対策として制吐薬など数種を併せて用いることが多い。また, がん患者は概して高齢者に多く, 合併症に対する薬物療法も行われていることが一般的である。

複数の薬剤が併用される場合が多いので, 薬物動態および相互反応に細心の注意が必要である。たとえば, メトトレキサートは腎排泄であるが, がん患者の疼痛に頻用される NSAIDs は尿細管分泌で競合し, メトトレキサート血中濃度が上昇することが知られている。また代謝や排泄の阻害だけではなく, 酵素誘導により薬物濃度が低下し, 効果が減弱することがある。たとえば, フェノバルビタールやフェニトイン, カルバマゼピンは酵素誘導を生じ, パクリタキセルやエトポジド, ビンクリスチン, イリノテカンのクリアランスが上昇し薬物濃度が低下する^{1,4)}。また, 代替療法として抑うつ症状に用いられるセント・ジョーンズワートは, CYP3A4 を誘導し, 薬物効果を減弱させる。グレープフルーツジュースも CYP3A4 を阻害し, 経口投薬の血中濃度を上昇させることがある。

4. チトクローム P450

薬剤間の相互作用はいろいろな部位で生じると想定されるが, 薬力学的に問題となる相互作用は肝臓での代謝段階と考えられている。

CYP は 20 以上の同位酵素からなる。150 種以上の薬剤が, 1 つ以上の CYP により代謝される。特に薬物代謝で重要なものは, CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4 である。CYP3A4 は肝臓の全 CYP 同位酵素の 40% 以上を占め, 薬物相互作用の中で最も重要と考えられる。

5. ホルモン療法と SSRI

生活スタイルの欧米化に伴い, 日本において乳がんは増加しつつある。乳がんの特徴は, がんの増殖にホルモンが関係している点である。乳がん治療は外科手術に薬物療法 (抗悪性腫瘍薬), 放射線治療を基本とするが, それに加えて, 腫瘍がエストロゲンやプロゲステロン受容体を発現している場合には, エストロゲンの拮抗薬であるタモキシフェンを用いたり, アロマターゼ阻害薬を用いて脂肪細胞から合成されるエストロゲンの産生を抑制することにより, 乳がん再発のリスクを抑える試みがなされる。この治療をホルモン療法と呼ぶ。大規模研究では, 5 年間タモキシフェンを内服することにより, 進行乳がん患者の再発リスクを 50% 軽減できるとの報告があり, 標準治療となっている。

タモキシフェンはエストロゲン受容体の部分作動薬であり, 閉経前後を通してエストロゲン受容体陽性の早期・進行期乳がん患者に対して治療効果が示されている。タモキシフェンは, CYP2D6 により代謝され活性代謝物になることを通して作用を発現する。そのため, CYP2D6 を阻害する薬剤があると, タモキシフェンの活性化が阻害され, その作用が減弱する可能性がある。パ

ロキセチンは、CYP2D6に対する強力な阻害作用があり、タモキシフェンの効果を減弱させる危険性が指摘されている^{5,7)}。

○強力な CYP2D6 阻害作用のある薬剤：フルオキセチン、パロキセチン、キニジン、プロピオン

○中等度の CYP2D6 阻害作用のある薬剤：デュロキセチン、ジフェンヒドラミン、チオリダジン、アミオダロン、シメチジン

○タモキシフェンの阻害作用のない SSRI, SNRI：セルトラリン、エスシタロプラム、シタロプラム、ベンラファキシン

6. 抗てんかん薬

悪性腫瘍（原発性脳腫瘍、転移性脳腫瘍）により症候性てんかんを発症することがあり、その率は原発性脳腫瘍で40%、転移性脳腫瘍で5～25%程度といわれている。また悪性腫瘍に伴い代謝性障害を誘導して全身性けいれんを生じることもある。このように脳腫瘍患者に対して抗てんかん薬による治療が必要になることがしばしばあり、抗悪性腫瘍薬と抗てんかん薬との相互作用は比較的検討されてきた。

フェノバルビタール、フェニトイン、プリミドン、カルバマゼピンは CYP450 やエポキシドヒドラーゼ、ウリジン脱リン酸化酵素、グルクロン酸転移酵素系を誘導する。また、バルプロ酸は CYP およびグルクロン酸転移酵素を阻害し、薬剤を血中アルブミンから遊離するのを抑制する。これが临床上重要な薬物相互作用を引き起

こす。現時点で明らかな点は、酵素を誘導する抗てんかん薬は、ステロイドや経口凝固抑制薬、抗悪性腫瘍薬と相互作用を引き起こす点であり、抗てんかん薬を併用する場合には酵素誘導を生じない抗てんかん薬の使用が推奨される。

1) 抗悪性腫瘍効果の減弱の可能性がある場合

a ビンカルカロイド

ビンラスチン、ビンクリスチン、ビンデシンは CYP3A4 により代謝され、その活性を阻害する。ビンクリスチンは、フェノバルビタール、フェニトイン、カルバマゼピンなど代謝酵素を誘導する抗てんかん薬を併用することにより、ビンクリスチンの全身クリアランスが63%高まり、AUC (total area under the plasma-concentration against time curve) が43%減じたとの報告がある⁴⁾。

b タキサン

パクリタキセルは CYP3A4, CYP2C8 で、ドセタキセルは CYP3A4 で代謝される。両者とも CYP3A4 を誘導したり阻害したりすることが報告されている。酵素誘導型の抗てんかん薬は、パクリタキセルの肝におけるクリアランスを上昇させる^{8,9)}。パクリタキセルの用量規制因子は、通常骨髄抑制と消化器症状であるが、酵素誘導型の抗てんかん薬を併用した場合には、末梢神経障害となった。タキサンを用いる場合には、酵素誘導型の抗てんかん薬の併用は避けることが勧められる¹⁰⁾。

2) 抗悪性腫瘍薬の毒性を増強する可能性がある場合

a バルプロ酸

代謝酵素を阻害するように働く場合に、抗悪性腫瘍薬の毒性が増強することが生じる。酵素を阻害する方向に働く抗てんかん薬としてバルプロ酸がある。バルプロ酸は肝臓にてグルクロン酸抱合を受けて変化するが、代謝経路には CYP2C9, CYP2C19, CYP2E1, CYP3A4 が関係する。バルプロ酸は CYP 同位酵素の阻害薬であり、ニトロソウレアやシスプラチン、エトポシドと併用すると骨髄毒性の発生率が3倍になる¹¹⁾。

3) 抗てんかん薬の効果を減弱させる可能性がある場合

a フェニトイン

抗悪性腫瘍薬の追加により、フェニトインの代謝は変化する。過去のケースレポートによる報告では、シスプラチンやアルカロイド系抗悪性腫瘍薬によりフェニトインの血中濃度が低下し、てんかん発作が再燃した症例が報告されている。原発性脳腫瘍の患者では、フェニトインの血中濃度が50%以上低下した症例もある。フェニトインの血中濃度を保つためには、40%以上投薬量を増やすことが発作抑制のために必要であるが、これはシスプラチンの投薬中断後に調整をしないと容易に中毒域に達する量である^{12,13)}。

シスプラチンはフェニトインの代謝速度を増加させる。これはシスプラチン投与後にフェニトインの血中濃度は低下するが、シスプラチンの分布体積が増加するためである¹⁴⁾。

カルボプラスチンは肝代謝に影響して、フェニトイン

の血中濃度の低下を引き起こす。

メトトレキサートでは、バルプロ酸の血中濃度が4分の1に低下した例がある。メトトレキサートがバルプロ酸と蛋白結合を競合するか、吸収自体を低下させる可能性がある¹⁵⁾。

b ステロイド

ステロイドは原発性および転移性脳腫瘍により生じる周辺浮腫の治療に頻用される。デキサメタゾンやプレドニゾンなどを誘導し、フェニトインの活性が変化する。平均してフェニトインの血中濃度はデキサメタゾンやプレドニゾンを併用すると半分に低下する。中にはデキサメタゾン中止後にフェニトイン血中濃度が3倍になった症例も報告されている。一方、デキサメタゾンが酵素を阻害することもある^{16,18)}。

フェニトインやフェノバルビタールはデキサメタゾンやプレドニゾンの血中半減期を短縮させ、クリアランスを増加させることがある。

臨床においては、フェニトインやフェノバルビタールはしばしばデキサメタゾンやプレドニゾンと併用されるため、頻回に血中濃度を評価する必要がある。また、ステロイドの用量も抗てんかん薬との相互作用を想定して投薬量を設定する必要がある¹⁰⁾。

4) 抗てんかん薬の毒性が増加する可能性がある場合

フルオロウラシルは CYP2C9 を阻害して、フェニトインの血中濃度を上昇させる。CYP2C9 の阻害は代謝拮抗薬 UFT やテガフルと関連がある、との報告があるが、

まだ判明していない。

タモキシフェンもフェニトイン中毒を誘導した例があり、その原因は肝代謝での相互作用と考えられている¹⁹⁾。

5) 悪性腫瘍治療中に抗てんかん薬を使用する場合に考慮すべきこと

新規抗てんかん薬は、CYP系で代謝されるものは少ないため、抗悪性腫瘍薬との併用において、酵素誘導型の従来の抗てんかん薬よりも薬力学的には望ましいと考えられているが、その相互作用の有無はまだ明らかになっていない。

抗悪性腫瘍薬による治療中の患者のてんかん発作のコントロールを考える上で、酵素誘導型の抗てんかん薬は避け、バルプロ酸を第1選択と推奨することが多い。バルプロ酸でコントロールが困難な場合には、P450系の代謝を介さない新規抗てんかん薬を用いることが望ましいと考えられる。現在のところ、ガバペンチンやレベチラセタムは忍容性が最も高い¹⁰⁾。

7. ベンゾジアゼピン系薬剤

多くのベンゾジアゼピン系薬剤は、主にCYP3A4による代謝を受ける。抗悪性腫瘍薬でCYP3A4の代謝経路が重なるもので作用増強効果の可能性が指摘されているが、系統立てた検討はなされていない。

添付文書の主な併用注意薬に下記の薬剤がある。

○ピカルタミド (カソデックス[®]) : トリアゾラム

○イマチニブ (グリベック[®]) : トリアゾラム

○パクリタキセル (タキソール[®]) : ミダゾラム

○ドセタキセル (タキソテール[®]) : ミダゾラム

○プロカルバジン (ナツラン[®]) : フェノチアジン系誘導体、三環系抗うつ薬

○ピノレルビン (ナベルピン[®]) : ベンゾジアゼピン系薬剤

8. 抗精神病薬との相互作用

抗精神病薬はおもにCYP2D6を中心に代謝経路が検討されてきた。CYP3A4において代謝される薬剤もあり、他の向精神薬と同様に、抗悪性腫瘍薬と代謝経路が重なり、作用増強効果の可能性がある。しかし、臨床において抗悪性腫瘍薬と抗精神病薬との併用が問題となる場合は、せん妄状態への抗精神病薬の投薬治療であり、全身状態が安定せず、相互作用の有無を検討した報告はほとんどない。

CYP系以外の相互作用では、プロカルバジンは弱いMAO阻害作用がある。フェノチアジン系抗精神病薬、三環系抗うつ薬との併用に注意が必要である。

■文献

- 1) Friedman, H. S. et al.: Irinotecan therapy in adults with recurrent or progressive malignant glioma. *J. Clin. Oncol.*, 17(5): 1516-1525, 1999.
- 2) Grossman, S. A. et al.: Increased 9-aminocamptothecin dose requirements in patients on anticonvulsants. NABTT CNS Consortium. *The New Approaches to Brain Tumor Therapy. Cancer Chemother. Pharmacol.*, 42(2): 118-

- 126, 1998.
- 3) Rodman, J. H. et al.: Altered etoposide pharmacokinetics and time to engraftment in pediatric patients undergoing autologous bone marrow transplantation. *J. Clin. Oncol.*, 12(11): 2390-2397, 1994.
 - 4) Villikka, K. et al.: Cytochrome P450-inducing anti-epileptics increase the clearance of vincristine in patients with brain tumors. *Clin. Pharmacol. Ther.*, 66(6): 589-593, 1999.
 - 5) Borges, S. et al.: Quantitative effect of CYP2D6 genotype and inhibitors on tamoxifen metabolism: implication for optimization of breast cancer treatment. *Clin. Pharmacol. Ther.*, 80(1): 61-74, 2006.
 - 6) Goetz, M. P. et al.: The impact of cytochrome P450 2D6 metabolism in women receiving adjuvant tamoxifen. *Breast Cancer Res. Treat.*, 101(1): 113-121, 2007.
 - 7) Jin, Y. et al.: CYP2D6 genotype, antidepressant use, and tamoxifen metabolism during adjuvant breast cancer treatment. *J. Natl. Cancer Inst.*, 97(1): 30-39, 2005.
 - 8) Fetell, M. R. et al.: Preirradiation paclitaxel in glioblastoma multiforme: efficacy, pharmacology, and drug interactions. *New Approaches to Brain Tumor Therapy Central Nervous System Consortium. J. Clin. Oncol.*, 15(9): 3121-3128, 1997.
 - 9) Chang, S. M. et al.: Phase I study of paclitaxel in patients with recurrent malignant glioma: a North American Brain Tumor Consortium report. *J. Clin. Oncol.*, 16(6): 2188-2194, 1998.
 - 10) Vecht, C. J., Wagner, G. L., Wilms, E. B.: Interactions between antiepileptic and chemotherapeutic drugs. *Lancet Neurol.*, 2(7): 404-409, 2003.
 - 11) Bourg, V. et al.: Nitroso-urea-cisplatin-based chemotherapy associated with valproate: increase of haema-

- tologic toxicity. *Ann. Oncol.*, 12(2): 217-219, 2001.
- 12) Ghosh, C. et al.: Fluctuation of serum phenytoin concentrations during autologous bone marrow transplant for primary central nervous system tumors. *J. Neuro-oncol.*, 12(1): 25-32, 1992.
 - 13) Grossman, S. A., Sheidler, V. R., Gilbert, M. R.: Decreased phenytoin levels in patients receiving chemotherapy. *Am. J. Med.*, 87(5): 505-510, 1989.
 - 14) Dofferhoff, A. S. et al.: Decreased phenytoin level after carboplatin treatment. *Am. J. Med.*, 89(2): 247-248, 1990.
 - 15) Schroder, H., Ostergaard, J. R.: Interference of high-dose methotrexate in the metabolism of valproate? *Pediatr. Hematol. Oncol.*, 11(4): 445-449, 1994.
 - 16) Gattis, W. A., May, D. B.: Possible interaction involving phenytoin, dexamethasone, and antineoplastic agents: a case report and review. *Ann. Pharmacother.*, 30(5): 520-526, 1996.
 - 17) Lackner, T. E.: Interaction of dexamethasone with phenytoin. *Pharmacotherapy*, 11(4): 344-347, 1991.
 - 18) Wong, D. D. et al.: Phenytoin-dexamethasone: a possible drug-drug interaction. *JAMA*, 254(15): 2062-2063, 1985.
 - 19) Rabinowicz, A. L. et al.: High-dose tamoxifen in treatment of brain tumors: interaction with antiepileptic drugs. *Epilepsia*, 36(5): 513-515, 1995.

向精神薬・身体疾患治療薬の相互作用に関する指針
日本総合病院精神医学会治療指針 5

2011年10月28日 初版第1刷発行

編 集 治療戦略検討委員会

発行者 石澤雄司

発行所 星和書店

〒168-0074 東京都杉並区上高井戸1-2-5

電話 03 (3329) 0031 (営業部) / 03 (3329) 0033 (編集部)

FAX 03 (5374) 7186 (営業部) / 03 (5374) 7185 (編集部)

<http://www.seiwa-pb.co.jp>

©2011 星和書店 Printed in Japan ISBN978-4-7911-0790-2

・本書に掲載する著作物の複製権・翻訳権・上映権・譲渡権・公衆送信権(送信可能化権を含む)は(株)星和書店が保有します。

・ (社)出版者著作権管理機構 委託出版物)

本書の無断複写は著作権法上での例外を除き禁じられています。複写される場合は、そのつど事前に(社)出版者著作権管理機構(電話03-3513-6969、

FAX 03-3513-6979、e-mail: info@jcopy.or.jp)の許諾を得てください。

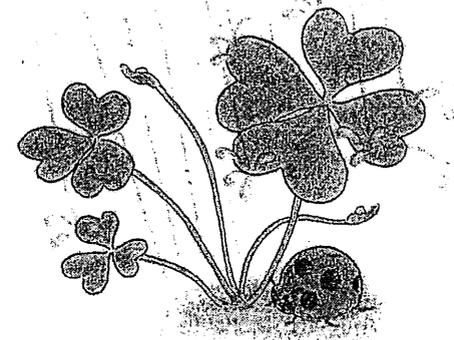
岡村 仁 (おかむら・ひとし)

福井医科大学医学部卒業後、広島大学大学院医学系研究科修了。医学博士。国立がんセンター中央病院等の勤務を経て、現在は広島大学大学院保健学研究科 教授。日本サイコオンコロジー学会の副代表理事。精神科医として、がん患者・家族の心の問題に日々向き合っている。

がんで不安なあなたへ

心のケアの道しるべ

広島大学教授 岡村 仁



がんで不安なあなたへ 心のケアの道しるべ

2011年2月1日 第1版第1刷発行

著者 岡村 仁
発行者 小寺弘晃
発行所 株式会社メディカルトリビューン
〒102-0074 東京都千代田区九段南 2-1-30 イタリア文化会館ビル
電話 03-3239-7219(販売課) FAX 03-3239-7243
イラスト さいとう かずこ
印刷・製本 株式会社暁印刷

定価はカバーに表示してあります。落丁・乱丁の場合はお取り替えいたします。
日本語版©Hitoshi Okamura 2011. Printed and bound in Japan
ISBN 978-4-89589-360-2 C0047
本書の複製権・翻訳権・上映権・譲渡権・公衆送信権(送信可能化権を含む)は(株)メディカルトリビューンが保有します。

JCOPY <(社)出版者著作権管理機構 委託出版物>

本書の無断複写は著作権法上での例外を除き禁じられています。複写される場合は、そのつど事前に、(社)出版者著作権管理機構(電話 03-3513-6969, FAX 03-3513-6979, E-mail: info@jcopy.or.jp)の許諾を得てください。

メディカルトリビューン

第10章 がん患者のリハビリテーションと心理的問題

岡村 仁

がん患者に対する心理的な効果を期待できるアプローチの1つとして、リハビリテーションが注目されてきている。以前より、がん患者に対するリハビリテーションは「患者の身体的-心理的-社会的側面の間が存在している強い結びつきを十分把握すること」に基づくといわれるように¹⁾、身体的側面だけでなく、心理・社会的側面を考慮したアプローチが重要であることが指摘されてきた。ところが、リハビリテーションは元来、日常生活活動能力（activities of daily living：ADL）の改善・向上を主たる目的として行われてきたため、がん医療においては、医療者、患者ともに、ADLを改善し社会復帰を目指すというイメージの強いリハビリテーションに対して、積極的な介入を求めることは少なかった。しかし近年、がんによる症状、あるいは治療に伴う副作用を抱えながら長期生存する患者が増えてきたこと、あるいは緩和医療の進歩などに伴い、がんのリハビリテーションへ関心が向けられるようになり、心理的な側面に対する効果も報告されるようになってきた。

ここでは、がんのリハビリテーションに関して、著者らが行った2つの調査結果を提示する。

調査1

がん専門病院に入院中の23名の患者に対してリハビリテーションを2週間実施し、患者とその家族に対して、リハビリテーションの前後で何が変化したかを調査した。患者の状態は、PS（performance status）3が12名（52.2%）、PS4が8名（34.8%）で全体の87%がPS3~4であり、実施されたリハビリテーションの内容は、主として立位訓練、歩行訓練、上肢機能訓練であった。リハビリテーション介入の結果、いくつかの身体面の変化とともに、患者・家族とも感情状態（face scale）が大きく変化していた。すなわち、心理的な苦痛がリハビリテーション後に軽減していた。またその際、患者と家族のそれぞれから、リハビリテーションの効果をどのようなことで感じたかを調査したところ、患者からは「指導を受けることによる安心感」「精神的支援」などが挙げられ、家族からは「精神面での効果」「楽しみ」「自信回復」など患者の心理面への影響に関する内容が挙げられていた²⁾。

ポイント

がん患者に対するリハビリテーションアプローチは、患者・家族ともに心理面での効果を期待できる。

調査2

わが国の緩和医療の現場におけるがんリハビリテーションの現状を知ることを目的に、ホスピス/緩和ケア病棟を対象にリハビリテーションに関する実態調査を行った。対象は

表 1 がんの各時期におけるリハビリテーションの対象領域 (文献 3 より引用)

疾患の時期	領域
I. 診断から治療計画立案まで	1. がん治療が機能に及ぼす影響の予測 2. 機能の維持に関する理解 3. 総合的なリハビリテーション評価 (ROM, ADL など)
II. 初回治療時	1. 治療が機能に及ぼす影響の評価 2. 活動の増加による機能の回復と維持 3. 痛みのコントロール
III. 初回治療後	1. 日常生活を回復し健康的なライフスタイルを促進するためのプログラムの開発と支援 2. 自己チェックすべきことについての患者への教育 3. 移動に関する維持プログラムの管理
IV. 再発時	1. 再発の衝撃やそれが機能へ及ぼす影響についての患者への教育 2. 臨床所見でチェックすべきことについての患者への教育 3. 機能を維持しその低下を予防するための適切なプログラムでの患者管理 4. 活動や QOL を維持することでの患者への援助
V. 終末期	1. 移動訓練, 身体機能維持, 補助具に関する患者・家族への教育 2. 薬物以外での痛みへの対応と症状コントロール 3. 自立と QOL の維持

ROM : range of motion (関節可動域)

日本ホスピス・緩和ケア協会に加盟している 206 施設とし、郵送による質問紙回答法を実施した。130 施設 (63.1%) から有効回答が得られ分析した結果、ホスピス/緩和ケア病棟に入院しているがん患者に対するリハビリテーションとして、主として PS が 2~3 の患者に対し、起立・歩行、移動、あるいはトイレ問題を発端とし、QOL を向上させることが期待されていることが明らかとなった。

ポイント

緩和医療の現場においてもリハビリテーションニーズはあり、そこでは起立・歩行、移動、あるいはトイレ問題にアプローチすることによる QOL 向上が期待されている。

次に、疾患のそれぞれの時期においてリハビリテーションが対象となり得る領域についてまとめたものを表 1 に示した³⁾。リハビリテーションの実際について、特に心理・社会的側面での関与を中心にみていく。

① 外科的治療前後のリハビリテーション

どの疾患においても共通することとして、まずは早期離床を促し、手術前の生活になるべく近づけるように身体機能を改善させることが目標となる。この時期は治療を開始して間もない患者も多く、「がん」と診断されたことや、手術に伴うボディイメージの変化などにより患者自身が精神的に落ち込みやすい時期であることも十分考慮しておく必要がある。リハビリテーションを行うにあたって、患者が自分の疾患についてどのように説明を

受け、どのように認識しているかをまず初めに確認しておくことが大切である。また、現在そしてこれからの生活において患者や家族がどのようなことを不安に感じているかを把握し、不安を解消できるように情報提供を行うことが重要であると考えられる。

入院期間が短縮されている現在、入院中に行えるリハビリテーションの時間も限られている。そのため、入院中は認識されないが、退院後に日常生活を行う段階で何か問題が生じてくる可能性も考えられる。患者は再発・転移の不安を抱えながら数年から十数年と経過していくといわれており⁴⁾、患者が退院後に悩んだ際に相談できる場を提供すること、診察に行くタイミングを逃さないように伝えておくことも重要である。

② 化学療法中のリハビリテーション

化学療法中は、悪心・嘔吐、骨髄抑制、末梢神経障害など化学療法による副作用により体力低下をきたしやすい。リハビリテーションでは、化学療法中でも体調に合わせて離床を促し、軽負荷の運動療法や坐位での作業活動を行うことにより、廃用症候群を予防し体力・筋力の維持を目指す。特に乳幼児や高齢者では、治療中になかなか離床が進まず、治療後著明な廃用症候群をきたす場合も多いため、リハビリテーションスタッフが定期的に訪室し、患者が楽しめる活動を取り入れながら、少量ずつでも動くことを習慣化しておくことが重要である。

また、現在は入院だけではなく外来化学療法を行っている患者も多く、今後は更に治療が外来の場に移行していくことが予想される。外来化学療法中の患者は、治療を行いながら自宅での日常生活を継続している。治療の副作用を抱えながら仕事や家事などを続けることは、患者にとって大きな負担となっている場合もよくある。患者が自分自身の症状を把握し、それに合わせた生活リズムを獲得できるよう、患者が生活の中で大切にしている活動を確認し、「やりたいこと・重要なこと」は行えるように、また「やらなくてはならないこと」は簡便化や省略などを提案していく。これにより治療中の患者の限られたエネルギーを重点的に費やす活動を明確にしていく。このようにして得られる、自分自身の生活を自分でコントロールできている感覚は、患者の自信につながっていく。

③ 再発・進行期のリハビリテーション

再発・進行がん患者には、がんの進行に伴いさまざまな症状が生じる。全身倦怠感と疲労感により動く機会を奪われると、廃用症候群も合併し患者の全身状態は急激に悪化する場合もあるため、日常生活において最低限の食事、排泄、入浴などセルフケアをなるべく維持していくことが望まれる。リハビリテーションにおいても、少量のメニューを午前、午後に分けて行うなどの対応により、患者の心身機能の維持に努める。

疾患の進行に伴い、患者は次々と起こる身体症状に対応することを余儀なくされている。その中で、疾患の治療が困難となる状況を経験せざるを得ない場合も多いこの時期においては、患者への対応も注意を要する。治療を目指している時期には、治療の時期は治療に専念しようとしている患者が多いため、リハビリテーションに対する希望も身体機能の改善が1番に挙げられる。しかし、シフトチェンジの時期にさしかかると、今後の全身状態

の悪化を見越して、本当にやりたいことは何かを考えていく必要がある。このシフトチェンジには当然時間がかかり、患者や家族の気持ちは大きく揺れ動く。気持ちが揺らぐことを当然のこととして認識し受容するとともに、その時々、の気持ちに寄り添いながら、患者と家族の選択を待つ必要がある。リハビリテーションの目標や介入についても、スタッフから押し付けることはせず、患者と家族が現実を受け入れ目標を見出す過程に付き合う必要がある。スタッフは常に「今が1番いい時期」と念頭に置き、患者が希望したことはなるべく早急にかなえられるように、患者自身の残存機能の活用はもちろん、人的サポート・福祉機器の利用、社会資源の利用など、患者を取り巻く環境面へアプローチを行っていく必要がある。

④ 終末期のリハビリテーション

終末期のリハビリテーションにおいては、患者および家族のニーズが最も重要である。最期の時まで「トイレに行きたい」「歩きたい」という希望が強くある場合、患者の機能改善は見込めないとしても、家族への介助方法の指導やベッド周り・トイレ周りの環境調整、歩行補助具の導入などにより、希望に沿うことができる。この時期は患者・家族とのコミュニケーションも重要になり、コミュニケーションが困難となってくる患者にはコミュニケーションエイドを導入したり、会話の補助をしたりすることにより、患者・家族・スタッフ間の意思疎通を図る援助を行うこともリハビリテーションの大切な役割である。患者自身、そして家族に「心残り」がないようにすることが望ましい。

また、全身状態が悪化しても、患者のベッドサイドに行き、四肢の関節可動域訓練や下肢の浮腫に対するマッサージ、呼吸介助などの緩和的介入を通して患者の身体に触れることで、最期の時までリハビリテーションを行うことが可能である。

ポイント

リハビリテーションは、診断時から終末期までのすべての時期で適用が可能であり、身体面だけでなく心理・社会的側面でのかわりも可能なアプローチ法の1つである。

「残された体力をうまく使いながら日常生活活動を可能な限り維持・改善できることは大きな喜びであり、生きる希望につながる」と言われているように、リハビリテーションは患者や家族の希望を支える重要な心理的援助になることが期待される。

文献

- 1) Ronson A, Body J : Psychosocial rehabilitation of cancer patients after curative therapy. *Support Care Cancer* 2002 ; 10 : 281-91
- 2) Shigemoto K, Abe K, Kaneko F, et al : Assessment of degree of satisfaction of cancer patients and their families with rehabilitation and factors associated with it-results of a Japanese population. *Disabil Rehabil* 2007 ; 29 : 437-44
- 3) Gerber LH : Cancer rehabilitation into the future. *Cancer* 2001 ; 92 : 975-9
- 4) 大谷英子, 松本光子, 越村利恵 : がん患者の QOL と臨床看護の方向性-乳がん患者の心理的適応に関する縦断研究を通して. *臨床看護* 2000 ; 26 : 1113-8

CQ

16 乳癌発症リスクに関連する心理社会的要因はあるか

エビデンス
グレードLimited-no
conclusion
(証拠不十分)

ストレスと乳癌発症リスクとの関連性については結論付けることができない。

エビデンス
グレードLimited-no
conclusion
(証拠不十分)

ライフイベントと乳癌発症リスクとの関連性については結論付けることができない。

エビデンス
グレードLimited-no
conclusion
(証拠不十分)

性格傾向と乳癌発症リスクとの関連性について結論付けることができない。

◆ 背景・目的

以前より、乳癌の発症には身体的要因のみならず、心理社会的要因が関与していると考えられてきた。これまで、さまざまな要因について症例対照研究やコホート研究が行われてきたが、結論は出されていない。今回、検索を行うにあたり、まず「心理社会的要因」あるいは「心理的要因」をキーワードとしてみたが、乳癌発症リスクに言及した適切な文献は得られなかった。そこで、心理社会的要因の中でも、以前より多くの研究が行われてきた「ストレス」「ライフイベント」「性格」を中心に文献検索を行い、乳癌発症リスクについて検討を行った。

◆ 解説

1996年から2010年12月までの系統立った文献検索により、メタアナリシス2件、コホート研究9件の計11件を選択した。心理社会的要因の内訳は、ストレスに関するもの5件、ライフイベントに関するもの3件、性格に関するもの2件、日本人を対象としたもの1件であった。

ストレスと乳癌発症リスクに関して選択した5文献は、すべてコホート研究であった。このうち3件^{1)~3)}(ストレス内容としては、仕事上のストレス、生活上のストレス、家族介護にかかわるストレス)についてはすべて対象者数が10,000人を超えたものであったが、ストレスは乳癌発症リスクを増加させないという結果であった。他の2件のうち、1件⁴⁾はスウェーデンの女性1,462人を24年間追跡したものであり、ベースライン時にストレスを経験していた女性は経験していなかった女性に比べ、約2倍の乳癌発症リスク増加を示していた(年齢調整RR:2.1, 95%CI:1.2-3.7)。逆に残りの1件⁵⁾は、デンマークの6,689人の女性を対象とし、18年間追跡した結果、自覚的ストレスレベルの高い女性はストレスレベルの低い女性と比較し、乳癌発症リスクが低いことを示したものであった(HR:0.60, 95%CI:0.37-0.97)。このように、ストレスと乳癌発症リスクとの関連についての見解は一定していないが、その原因の一つとして、過度の心理的ストレスは好ましくない健康影響をもたらすが、適度な心理的ストレスは逆に人が健全に生きていくために必要なものとされるなど、ストレスの概念が一様でなく、それに対する生体の反応も一定でない

ことが挙げられる。

ライフイベント、特にストレスフルなライフイベントと乳癌発症リスクに関して選択した3文献のうち、2件はメタアナリシスの報告であった⁶⁾。1件は、27文献(後ろ向き症例対照研究10件、前向き症例対照研究4件、制限のある前向きコホート研究9件、前向きコホート研究4件)をメタアナリシスした結果、配偶者の死が乳癌発症リスクと若干関連している(オッズ比1.37, 95% CI: 1.10-1.71)以外、ライフイベントとの間には関連は認められなかった。他の1件⁷⁾は、8文献(症例対照研究6件、コホート研究2件)をメタアナリシスした結果、配偶者の死(RR: 1.04, 95% CI: 0.75-1.44)、離婚(RR: 1.03, 95% CI: 0.72-1.48)ともに乳癌発症リスクとは関連していなかった。1件⁸⁾のコホート研究では、10,808人のフィンランド人女性を対象に、ライフイベントと乳癌発症についての関連をみたところ、離婚(HR: 2.26, 95% CI: 1.25-4.07)、配偶者の死(HR: 2.00, 95% CI: 1.03-3.88)、身近な親族や友人の死(HR: 1.36, 95% CI: 1.00-1.86)が乳癌発症リスクを増加させていた。以上の結果より、ライフイベントに関しては、配偶者の死や離婚が乳癌発症リスクを増加させる可能性はあるが見解は一定しておらず、今後の追試が必要である。

性格傾向と乳癌発症リスクとの関連については、1996年にBleikerら⁹⁾が不安、怒り、抑うつ、合理的、反感情的(感情表出の欠如)という6つの性格傾向との関連を5年間追跡調査し、反感情的な性格傾向と乳癌発症との間に弱い関連があるのみ(オッズ比1.19, 95% CI: 0.05-1.35)であることを報告して以降、性格傾向と乳癌発症リスクの関連についての報告はみられなかった。しかし、2008年、同じEvelineら¹⁰⁾のグループが、上記対象者を13年間追跡した結果を再度報告し、最終的に性格傾向と乳癌発症リスクとの間に関連はないと結論付けている。

日本人を対象としたコホート研究もある。Wakaiら¹¹⁾は34,497人の日本人女性を対象とし、心理社会的要因と乳癌発症リスクとの関連をみるために行った平均7.5年間の追跡調査で、乳癌発症リスクを低下させる因子として、「生きがい」を持つこと(RR: 0.66, 95% CI: 0.47-0.94)、決断力があると感ずること(RR: 0.56, 95% CI: 0.36-0.87)を挙げており、日本人特有の心理的側面を反映した興味深い結果と思われる。

以上のように、心理社会的要因と乳癌発症リスクについて多くは否定的な見解が多いが、一部にはその関連を示唆するものもあり、また要因自体の吟味も十分ではないことから、「心理社会的要因の中で、乳癌発症リスクとして同定できる明らかな因子はない」といえる。

◆ 検索式

2008年版での検索結果に加え、PubMedで、Breast Neoplasms/etiology, Socioeconomic Factors, Psychology, Stress, Physiological, Personality, Life Change Events, Riskのキーワードを用いて検索した。検索期間は2008年1月～2010年12月とした。医中誌では、乳房腫瘍、リスク、発生率、社会心理学、ライフスタイル、ストレス、性格のキーワードを用いて検索した。検索期間は2008～2010年とした。

最終的に選択された海外文献該当159件より、タイトルと抄録により、CQに関連がないものや、明らかに抄録や総説とわかる論文を除き20件選択、原論文査読により、症例対照研究でエビデンスレベルが3b以下のものを9件を除外し、本項の解説に11件引用した。国内文献該当38件には採択すべき論文はなかった。

◆ 参考文献

- 1) Achat H, Kawachi I, Byrne C, Hankinson S, Colditz G. A prospective study of job strain and risk of breast cancer. *International Journal of Epidemiology*. 2000 ; 29(4) : 622-8. (レベル 2b)
- 2) Lillberg K, Verkasalo PK, Kaprio J, Teppo L, Helenius H, Koskenvuo M. Stress of daily activities and risk of breast cancer : a prospective cohort study in Finland. *International Journal of Cancer* 2001 ; 91(6) : 888-93. (レベル 2b)
- 3) Kroenke CH, Hankinson SE, Schernhammer ES, Colditz GA, Kawachi I, Holmes MD. Caregiving stress, endogenous sex steroid hormone levels, and breast cancer incidence. *American Journal of Epidemiology*. 2004 ; 159(11) : 1019-27. (レベル 2b)
- 4) Helgesson O, Cabrera C, Lapidus L, Bengtsson C, Lissner L. Self-reported stress levels predict subsequent breast cancer in a cohort of Swedish women. *European Journal of Cancer Prevention*. 2003 ; 12(5) : 377-81. (レベル 2b)
- 5) Nielsen NR, Zhang Z, Kristensen TS, Netterstrøm B, Schnohr P, Grønbaek M. Self reported stress and risk of breast cancer : prospective cohort study. *BMJ* 2005 ; 331(7516) : 548-52. (レベル 2b)
- 6) Duijts SF, Zeegers MP, Borne BV. The association between stressful life events and breast cancer risk : a meta-analysis. *International Journal of Cancer* 2003 ; 107(6) : 1023-9. (レベル 2a)
- 7) Santos MC, Horta BL, Amaral JJ, Fernandes PF, Galvao CM, Fernandes AF. Association between stress and breast cancer in womwn : a meta-analysis. *Cadernos de Saude Publica* 2009 ; 25 Suppl 3 : S453-63. (レベル 2a)
- 8) Lillberg K, Verkasalo PK, Kaprio J, Teppo L, Helenius H, Koskenvuo M. Stressful life events and risk of breast cancer in 10,808 women : a cohort study. *American Journal of Epidemiology* 2003 ; 157(5) : 415-23. (レベル 2b)
- 9) Bleiker EM, van der Ploeg HM, Hendriks JH, Ader HJ. Personality factors and breast cancer development : a prospective longitudinal study. *Journal of the National Cancer Institute* 1996 ; 88(20) : 1478-82. (レベル 2b)
- 10) Bleiker EM, Hendriks JH, Otten JD, Verbeek AL, van der Ploeg HM. Personality factors and breast cancer risk : a 13-year follow-up. *Journal of the National Cancer Institute* 2008 ; 100 : 213-8. (レベル 2b)
- 11) Wakai K, Kojima M, Nishio K, Suzaki S, Niwa Y, Lin Y, et al ; for the JACC Study Group. Psychological attitudes and risk of breast cancer in Japan : a prospective study. *Cancer Causes Control* 2007 ; 18(3) : 259-67. (レベル 2b)

CQ

35

心理社会的介入は乳癌患者に有用か

エビデンス
グレードLimited-
suggestive
(可能性あり)

原発乳癌および転移乳癌患者ともに、心理的な効果は一部に認められるが、効果の持続は短期間にとどまる。

エビデンス
グレードLimited-no
conclusion
(証拠不十分)

生存期間の延長をもたらすという十分な根拠は認められない。

◆ 背景・目的

乳癌患者は病気のあらゆる段階において、さまざまな心理社会的苦痛を受けることが報告されている。したがって、それらの苦痛を軽減する方法が長年にわたり試みられてきた。精神科的な薬物療法は有力な手段の一つであるが、心理社会的なサポート介入も期待されている。こうした心理社会的介入の有効性について、2008年版に引き続き、検証を行った。

◆ 解説

2008年版では、系統立った文献検索により、メタアナリシスを含むシステマティック・レビューが2件、質が高いとはいえないが重要なランダム化比較試験4件の計6件が選択された。2008年版以降、メタアナリシスやシステマティック・レビューが3件、新たなランダム化比較試験が22件選択された。このうちランダム化比較試験については、介入内容はさまざまであったが、結果の大きく異なる報告や質の高い報告は認められなかったため、今回は原発乳癌患者において生存期間をアウトカム指標とした1件のみを追加採用した。さらに、2008年版の文献を若干整理し、システマティック・レビュー3件、ランダム化比較試験2件の計5件を選択した。

転移乳癌患者への心理的介入(教育、個別認知行動療法、心理療法、あるいは集団サポート)に関するランダム化比較試験のCochrane Databaseのシステマティック・レビュー(2008年)では¹⁾、5件の原論文が選択された。介入方法は、2件は認知行動介入であり、3件は支持-実存的グループ療法による介入であった。これらの研究から得られた効果は限定的なものにとどまる。心理的効果が複数の研究で認められたものの、その効果の持続は数カ月しか認められなかった。また、これらの研究においては多種多様なアウトカム指標が用いられ、フォローアップ期間もさまざまであったため、心理的アウトカムの明確なパターンは明らかとはならなかった。また、心理介入による生存期間延長の可能性を示唆する報告が従来なされていたが、その後行われた4つの研究(一つは最初の研究グループと同じグループによる追試)では再現性は認められなかった(オッズ比0.83, 95%CI:0.53-1.28)。2004年に報告されたメタアナリシスにおいても²⁾、やはり生存期間の延長は認められなかったが、本研究の対象は8試験すべてを合わせても1,062人とどまり、多数例での解析がなされていない点に留意する必要がある。

上記のシステマティック・レビュー2件が取り扱った対象は主に転移乳癌患者であるが、乳癌

の診断後あまり時間を経っていない患者，あるいは早期乳癌患者に対する有用性の検証もなされている。Naaman ら³⁾が行った，全病期の乳癌患者を対象とした心理的介入の効果に関するシステマティック・レビューでは，不安の軽減(効果量-0.40, 95%CI:-0.72--0.08)，抑うつ軽減(効果量-1.01, 95%CI:-1.48--0.54)，QOLの改善(効果量 0.74, 95%CI: 0.12-1.37)においていずれも中程度の効果が認められたが，さらなる臨床試験での追試が推奨がなされている。Anderson ら⁴⁾が行った，227人の術後乳癌を対象とした心理的介入(週1回4カ月間+月1回8カ月間の小グループによる心理・行動学的介入)の効果に関するランダム化比較試験によると，介入群では再発(HR: 0.55, 95%CI: 0.32-0.95, $p=0.034$)，乳癌死亡(HR: 0.44, 95%CI: 0.22-0.86, $p=0.016$)，全死亡(HR: 0.51, 95%CI: 0.28-0.93, $p=0.028$)ともそのリスクが減少していた。本研究は，術後の早期乳癌患者を対象に心理社会的介入の生存期間に対する効果をみた最初の報告であり，今後の再現性の検証が必要である。わが国からの優れた報告もある。Fukui ら⁵⁾による，46人の日本の原発乳癌患者を対象とした心理社会的介入(6週の構造化された健康教育，対処技術訓練，ストレス管理，心理的サポート)のランダム化比較試験によると，介入群では6週目に活力と癌との前向きな取り組み(コーピング)において，対照群との比較で有意に高いスコアを示し，6カ月目まで効果は持続した。しかしこれ以降，わが国から心理社会的介入の有効性を評価したランダム化比較試験は報告されていない。

以上より，転移乳癌患者に対する心理社会的介入の効果は，心理的アウトカムの一部でしかなく，また持続期間も短期にとどまると結論付けられるため，推奨するための根拠は不十分であると判断した。また，原発乳癌患者対象の研究においても，効果は一部の指標で認められるものの，再現性に乏しく，評価指標の多重性の問題や対象症例数を考慮すると，エビデンスレベルの高いものは少数にとどまる。

近年，介入方法として認知行動療法，リラクゼーション，ヨガ，瞑想，催眠などさまざまな方法が試みられ，ランダム化比較試験が報告されているが，いずれもエビデンスレベルは2bの論文であり，その後の追試等も行われていない。

心理社会的介入論文の限界は大きく分けて3つある。一つは，介入プログラムの信頼性・妥当性に関する問題であり，信頼性・妥当性に関する記述が不明確なものが多い。二つ目は評価指標の選択基準である。患者の負担を考慮すると，最小限の，確立された尺度を用いることが望ましいが，その点の記載が不十分な文献が多い。三つ目は症例数設定根拠と解析手法，結果の多重性の扱いである。症例数の設定根拠に触れている論文は極めて少ない。また，複数の評価指標を同時に用いる研究が多いが，プライマリーエンドポイントの設定が明確でなく，どれかで有意差が出ればよしとする姿勢が多々見受けられる。そのために，エビデンスレベルを1段階下げざるを得なかった論文が多かった。

◆ 検索式

PubMedで，Breast Neoplasms/therapy, Psychotherapy, Social Support, psychosocial interventionのキーワードを用いて検索した。検索期間は1996年1月～2010年12月とした。医中誌では乳房腫瘍，精神療法，カウンセリング，社会環境，紹介と相談，心理学的介入，心理社会的介入のキーワードを用いて検索した。検索期間は1983年1月～2010年12月とした。