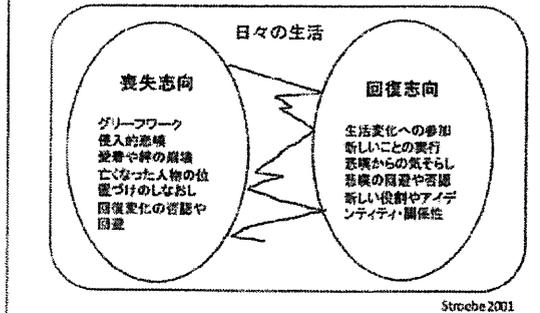


二重過程モデル



Stroebe 2001

残念ながら、従来のグリーフワークのモデルは今の臨床にあまりそぐわないのではないかとされています。その中で、「二重過程モデル」といわれるものを簡単にご紹介します。

遺族は、他者を亡くしたという点と、その中で新しい生活に適応しなければいけないという二つの課題を持っており、その間を揺れ動いています。そして、そのバランスを取りながら、その時その時を生活しているということで、スライドにあるこの2点をおさえて支援するのがいいのではないかとされています。

悲嘆も必要か

- ・ 過去には、死別後に悲嘆を示さないことは否認や抑圧として病的悲嘆と扱われていた
- ・ 死別後の心理的苦痛は不可避であること、心理的苦痛を示さないことの問題を示す知見はない
(Wortman 1989)

従来、死別後に悲嘆を示さないのは否認だとか抑圧だとか、何か悪いもののように思われていましたが、そういう反応を示さないことは必ずしも不健康ではない、とされています。

レジリエンス

- ・ 死別前から抑うつが低く、死別後も変わらない一群の存在
- ・ 縦断調査で45.9% (Bonnano 2004)
 - 日常生活に支障を来さない程度の悲嘆や苦痛を感じる
 - 故人との良き思い出に安らぎを感じている
 - 生前の夫婦関係も良好
 - 喪失体験を消化できるだけの世界観をすでに持っており、あらためて意味の探求をする必要がない
 - 悲嘆や苦痛を示さないことは不適応とは限らない

まだ結論までは出ていない新しいことなのですが、「レジリエンス」という言葉があります。これは回復力のようなもので、ストレスに対する適応の強さです。病気になりにくいとか、ストレスが加わってもそれに打ち克つだけの力があるという、免疫に近いような意味の言葉とまで思っていたらいいかと思えます。

そういう方の中には、死別前から抑うつやストレス反応が低く、亡くなった後も死別の反応を示さない方がみられます。実は、4割以上の方がそうではないかと言われています。おそらく、日常生活で時々悲嘆の反応も出るけれども、よき関係というのもしっかりと持っているという方は、失う体験を消化できるだけの世界観や価値観をすでに持っていて、そこで改めて意味の探求や適応などをしなければいけないものに直面していないのではないかとされています。悲嘆や苦痛がないと、すぐ否認などと言って病気のように思いがちですが、そういうものではなく、こういうことにすぐ打ち克つだけの力を持っている人が多いということであり、われわれが無理に構える必要はないのではないかと、ということです。

われわれがしなければならないことは

- ・ 情緒的サポート
- ・ 社会的支援:
 - 心的外傷への対応でも言われることであるが、まず求められるのは、カウンセリングではなく日常生活の支援
- ・ 専門的治療:
 - 薬物療法を含めた専門的対応

繰り返しになりますが、こういう情緒的なサポートと社会的な支援とを常につなげていくということが大事な点です。うつ病の場合には専門的な治療ということで、まず大半の方の場合には、このような当たり前のサポートを提供することが重要です。

二次被害への注意

- 二次被害:
被害に付随してもたらされる追加的苦痛
友人、親戚、医療者、司法等による間違った扱いによって生じる

(諸澤 1998)

- 医療者のアドバイスが逆効果になることがある
「見た目より元気」
「あなたががんばらないとだめ」

(大西 2010)

そのうえで大事な点は、10人に1人ぐらいですが、「見た目より元気ですね」とか「がんばらないとだめですよ」という医療者のちよつとした一言がトラウマや心的外傷体験になる方もおられます。言葉を掛ける場合には、少しご配慮いただくことが大事かなと思います。

症例

最後に簡単な症例をいくつか挙げさせていただいて、このようなイメージで語っているんだということが伝わればと思います。

<症例1>

症例

- 45歳 男性 技術職
妻、子供2人(男、女)の4人暮らし

妻(42歳)が上顎がん再発で治療、がん性リンパ管症、胸水にて呼吸困難感が増悪し、症状緩和目的にて入院。肺炎を合併。

化学療法を行ったところ発熱、それにともない今後のことが不安になり、精神症状緩和目的にて緩和ケアチームが介入。

45歳の男性で、奥さんと子供二人の4人暮らしで

した。奥さんは、上顎がんの再発のため呼吸困難があり、入院して化学療法をがんばってしていましたが、症状の改善はなく、緩和ケアチームの紹介があり介入しました。サポートティブケアの提案と、対症療法としてステロイドの実施や、症状が落ち着いたら転院という話までされた中で、奥さんは非常に揺れ動いていました。

ご主人は技術職で、私どもの外来に来院されました。男性からはこんな話がよく出るのですが、ずっと休む暇がないとか、子供の世話をしながら自分がケアするつらさなどをいろいろとおっしゃいました。実母に子供の世話を手伝ってもらっているが、いつまでも頼めるわけではなく、仕事をしながら子供の世話もして正直言って疲れてしまう。まだ妻がいてこのような生活をしていて、でもそれが崩れていくという現実が信じられない。緩和ケアチームからは、自分がまだ現状を受け入れられていないことが問題だ、と言われた。これから自分がどうなるのかも周りに確認する作業なんだけれども、悪いものが待っているんだろうとか、現実には妻がいてこのように生活しているのが崩れていくことがやっぱり信じられない、ということを述べました。

- 身体症状:
不眠、食欲不振、自律神経症状(ふらつき、めまい、呼吸困難感)
- 診断: 適応障害
- 薬物療法: ドグマチール® 100mg
ゾラナックス®(0.4mg) 1T ふらつく時

このような中で、カウンセリングなどを使う方法もあるのですが、不眠や食欲不振、実際に仕事に行けないくらいのふらつきが出てきたため、薬物療法を含めて環境調整を外来で行いました。診断としては適応障害ということで、薬物療法をしながら緩和ケアチームと連携を取りご主人をサポートしました。

健康な方は、少し環境を調整するだけで調子が改善してきます。この方は、4日目ぐらいには朝のつらさもましになってきて、食事少し喉を通るようになりました。「悲しむよりもやるべきことがあるん

じゃないかと言いつつ聞かせながら頑張っている」、そして「隣人に相談できるわけでもないし、つらさを共有する人がいないのがつらい、なかなかサポートがない」と男性の現状を語ってくださいました。

9日目ぐらいになると、残念ながら奥さんの病状が悪くなってきました。病院側からの話もあり、その後混乱しているとのことで、「自分の気持ちもだが、やるべきことが多くて混乱していると思う」と言っていました。その一つは、家族や親にも伝えなければいけないが、その中でも奥さんになかなか言葉をかけられないと言っていました。奥さんのことも、精神状態は大丈夫なのかと色々気にされていました。「妻と話をしている、病気のことや今後のことをどう考えているか話題に出ない、それを知りたいがどう話しかけていいかわからない、このまま方針を聞けないで終わるのは、さすがに自分は寂しい」というようなことをおっしゃいました。ご本人なりに、少しずつですが必死で課題をこなそうとしている現状で、それをサポートするようにチームと連携をとるよう、ナースに伝えました。

14日目ぐらいになると末期状態に進み、子供はどうしたらいいのかということ悩んでいました。特にこの方の場合、子供がアスペルガー障害とってコミュニケーションに障害を持っており、普通に話をするとうんざりしたりしてパニックになってしまうんですね。そうすると、看取りの場面に合わせるのがあるのか、後から伝える方がいいのか、悩んでしまうということでしたので、それに対して専門的な対応をしました。

子どもを看取りに立ち合わせるべきだ・しない方がいい、など、絶対こうの方がいいという方針はないのですが、状況を説明したり、その後のフォローをお父さんが出来る気持ちがあれば、してみてもいいのではないかと話になりました。少し落ち着いている状態の時に、子供たちを連れて弔いに会ってみるとの話し合いになりました。

そうすると、「娘は雰囲気がいやなのか、居たくない」といって出てしまった。長男は、あまり状況がわからないのか、『どうしたの？どうしたの？』と繰り返しており、このまま子供を看取りに立ち合わせるのもどうかと疑問に思った。子供を実家に預けて自分は病院の近くに泊まりケアするようにしている」ということでした。

奥さんのほうは、セッションがかかっている苦しみ・悲しみから開放されているようであり、奥さんが子供たちへのメッセージを残していることが分かったので自分としては安心して、とのことでした。そして精神的に楽になって、ご主人は「ひとっだけやらせてもらいたい」と、奥さんを抱きかかえたりされました。こういうことを支えた例で、ご主人なりのひとつの結論を出されたのかなと思います。

<症例2>

- 40代 女性
- 夫が膵がんで治療中、閉塞性黄疸に対してPTCD挿入したが、その後も全身状態は悪化、せん妄も出現した。
- 緩和ケアへの移行が伝えられた頃より、息苦しさ、胃の不快感、落ち着かなくなり、病棟スタッフの勧めで受診。

これは、奥さんやご家族のコミュニケーションと社会的な課題を持った例です。複雑性悲嘆についても参考までにお見せします。

膵がんでご主人が入院し、化学療法がそれほど著効しなかったという中で、緩和ケアに移行の話が出たときに色々つらさが出てきたということで、スタッフから精神腫瘍科に紹介がありました。

社会環境が非常に複雑で、ご家族も別居の状態でした。実は別の関係を持っておられた女性がいて、入院中に現れて病室でばったり会ってしまったということで、それはすごい心的外傷体験になってしまい、後々尾を引いたという例です。家族に話しても、夫がこんな状況なのだから夫を支えてくれと言われて誰も分かってくれず、周りの支援が得られない状況でした。

• 3週間後

- 調子が悪い。叫んだり、机をたたいてしまう。子供に夫の姿をみてしまい「おまえなんかいらぬ」と当たってしまった。
- 全てを否定された気がする。
- 眠れない。夢に悔しい思いをさせられた相手が出てきて戦っている。
- 食べられない。
- 生きていても仕方がない。

うつ病として薬物療法を開始、診察の間をtelephone follow up

亡くなった後の反応が非常におかしく、子供の姿に夫と似ているところを見て、反応してしまったりしました。先ほど配慮があるとお話ししたのがこういうところなんです、理由もなく子供に当たってしまったり、亡くなった人が出てきて、自分を今でも苦しめている、という反応をしてしまいます。うつ病とPTSDが混じったような症状なので、SSRIを中心とした薬物療法をしました。こうなってくると、自殺企図など色々と問題があるため、私どもの外来では、看護師のテレフォンプォローアップと連携して、診察が1週間とか2週間空く間には、1 回家での様子を電話で聞いたりしてサポートしていました。

食欲の問題や、仕事に就こうと思ってもなかなか就けないとか、イライラすると周りにあたってしまうような不応が出たりしました。また、人間関係を整理したいという意味で、その関係を持っていた相手の人に会いに行き、逆に興奮してしまったりしました。その後も「自分が死ぬ」と包丁を取り出したりと家の中で色々あって、奥さんのことをお母さんが必死で支えたという経緯がありました。

• 13週後

- 家にいたくないのでバイトに出た。
- 息子が反抗期で大変。夫の姿と重なって苦しい。

• 16週後

- 祖母が亡くなった。葬儀を思い出して調子が悪い。
- 死んでもまだ苦しめられるのか、と思うと腹が立って、位牌やら写真やらを庭に投げ捨てた。母はおまえの気が済むならそれでいいと言ってくれた。母が黙って拾ってくれた。

そのあと、16週くらい経つ中で少しずつ戻ってききましたが、時々こういう非常に複雑な反応を示して、位牌を庭に投げ捨ててしまい、それをお母さんがこっそりと拾って押入れにしまっておいてくれたというところでまた助かったとか、そのように揺れ動きながら徐々に適応されていきました。

• 20週後

- 体調がよくない。めまいがしたり、吐き気がする。
- 仕事中に涙が出て止まらない。
- いやな夢ばかり見て眠れない。
- 夫の実家が目と鼻の先にあるのが原因かと思っている。転居したい。
- 納骨できない。

• 11ヶ月後

- 転居してよかったが、急に入院の場面がよみがえってくるようになった。
- (弟より)姉と同居している。自筆の金がなくなることがあった。本人が盗っているようでどうしたらよいか困っている。

20 週ぐらいになると、仕事に徐々に戻り何とかやっているという状況でした。ただ、夫の実家が目の前にあるので、引越したいということで、それはそれでありかなと思う、とお話しました。何とか1年経って良くなっていくかなと思ったのですが、今度はご家族の物を取ってしまった、色々社会的逸脱反応が出てしまいました。このような非常に複雑な例もあります。

複雑性悲嘆などは非常に難しい面があります。どういう方法がいいなどと、なかなかひとつの結論が言えないのですが、10人に1人ぐらいこのような反応があつて専門的なケアが必要になります。通常の悲嘆がどういふものか、プラスの反応があるのかなのかということから、そういう人は早めに見つけていただきたいと思います。

長くなりましたが、ご清聴ありがとうございました。

質疑応答

【質問者1】貴重なお話ありがとうございました。大学病院に勤めております。私の担当の方ですが、30代の娘さんがいる女性の患者さんで、脳転移で急に意識障害が出て緊急入院されました。それまでは化学療法が効き、とてもいい生活をされていました。娘さんと二人暮らしで、その中で自分が亡くなったときのことを色々と準備をしていたんですが、抛り所になる当てにしていた方たちが、がんで亡くなったり、その方たちがちょっとあてにならないという状況の中で緊急入院となってしまいました。入院してから少し意識は戻ったんですが、毎日に意識障害がまた強くなっている状況で、今はどのあたりまで生活の整理ができていいのかも確認できないまま、意識の疎通があまり図れない状態になってしまいました。

娘さんにはうつ病の既往があり、今は職がない状態で、患者さんは自分が亡くなった後のことをとても心配されているところまでは分かっていました。その娘さんは、うつ病をもともと持っているということと社会的なサポートがないというところでは、先ほどの複雑性悲嘆のリスクに挙げられていることとまさに同じ状況だと思いました。

お母様から情報が得られなかった分、娘さんが何かお母様から聞いているかどうかとか、少し関係性ができたところでお話を伺ってみたのですが、そのタイミングがちょっと失敗だったなと思っています。今まではうまく関係性を保っていたと思っていたんですが、その話をしたとたん、ちょっと言葉をつぐんでしまったところがあって、「あ、これは踏み込みすぎたのかな」と思いました。

ソーシャルワーカーさんとも相談して、院内ではそういうソーシャルワーカーや、生活や今後のことを相談するようなサポートや相談窓口があるということだけを情報として伝えて、後はご本人がその気になったときにすぐに手続きができるよう門戸を開けるような形で待っているというのが今の状況です。

もう、たぶん週単位で死を迎えることが予測されるので、そのときに少しでも娘さんにいい状態で、可能な限り精神的に安定な状態を保ってほしいと思っています。何か看護側としてやれることがあるのか、それとも今は待つべきなのか、もう少し積極的にし

たほうがいいのか、何かアドバイスがあればよろしくをお願いします。

【小川】どうもありがとうございます。すごく難しい事例を経験されているんだなと思いました。

今、核家族で一人暮らしも本当に多いですよね。実際に、娘さんがうつ病で引きこもりでというのがあります。そのような場合、個別の対応はたいへんになってきて一般にどこまで通じるかわかりませんが、まず、可能であれば娘さんの今の主治医にもコンタクトを取らせていただいて、そちらの治療がどうなっているとか、そちらの主治医のところをサポートがどれくらいあるのか、連携がどれだけ取れるのかというのを聞いてもいいのかなと思います。

というのは、精神科のクリニックのなかにはPSW、精神科ソーシャルワーカーが居るところもあつたりしますし、二人暮らしの場合、福祉のネットワーク、たとえば生活保護の関係で福祉の人などの支援が入っていたりなど色々あります。自分たちだけではなくできるだけ多くの人がかかわり、どこかのネットワークで必ず拾い上げてつながつている、というような形のチームで対応するのが良いかなと思います。

あと、病院でわれわれが特に気をつけているのは、付き添いの問題です。うつ病の方は、付き添いで眠れなくなり急に調子が悪くなる方がおられます。たとえば、どれくらいまで夜に付き添うことが許されるのかといったことは、娘さんの主治医と相談しながらサポートするのがいいかと思います。ご参考になればと思います。

【質問者2】ご講演ありがとうございました。訪問看護ステーションに勤務しています。

介護は死別後の適応に影響しないというお話がありました。これはがんの患者さんではなかったんですが、少し前に足掛け8年介護した患者さんが亡くなり、ご家族のところへ弔問に伺いました。お母さんを介護していた娘さんでしたが、「お母さんの介護するのは私だ！」という強い気持ちで一心不乱に頑張っていました。娘さんは最初全部抱え込むような形でやっていたのですが、長い経過があったこともあり、途中から「これじゃ自分がつぶれてしまう」ということで、介護保険制度もかなり活用して、いわゆるソーシャルサポートをたくさん受けてやり通したという経過がありました。

私がこの事例を振り返って思ったことは、死別後弔間に行ったとき、すごく明るくすっきりした顔をされていました。きっとこの方は自分で介護をやり通したという達成感・満足感があったのだと思います。普段私たちは、特にがんの末期の患者さんの在宅だと時間がありませんので、最後にこんなこともしてあげたかった、あんなこともしてあげたかったと後悔しないように、家族を巻き込むような形がかかわることが多いんですが、それがあまり死別後に影響しないこともあるのかなと思ったことと、それが必ずしも否定はされないんだろうなという気持ちで聞いていたのですが、そのあたりのお話をもう少し聞かせていただけたらと思います。

【小川】本当に重要な点だと思いますし、私の話も少し単純化している面もありますので、ちょっと追加の話をさせていただく機会をいただき、ありがとうございます。

まず、遺族の反応や介護の問題で出てくるのが、自分にとっての時間の問題なんですね。ご家族、そして介護の問題で出てくるものは、アルツハイマーや神経難病でも長期の介護と、がんの短期勝負の介護の場合とは、ずいぶん質が違うだろうといわれています。どうしても問題になってくるのが、長期に続くような場面です。アルツハイマーの介護などは数年単位ということがあり、その負担感は非常に大きいということがあります。そのあたりが、介護の研究で場所の問題が出てくるということなのだと思います。

がんの場合でご家族に余力があるときには、外からどンドンかかわっていただいて巻き込むのは非常に重要かと思います。そういう場合には、在宅がいいとかホスピスがいいとか、一般病棟はなどという話にはならないのかなと思います。たぶん、いろいろな背景の問題が複雑にあるのだと思いますね。

もうひとつ、少し触れていただいた時期の問題と、もうひとつはご家族をケアに巻き込むところの問題です。もしも病院で、私どものほうでご家族で聞いてもしも何かフィードバックできる話題があるとしたら、どれくらい家族が余裕があるか、ということをごどこかで一度お話していただくのは、とても重要かなと思います。ただ、もともとキャパシティがない家族などは、へとへとになって、そのままうつ病になる方とかもおられるので、無理に役割を期待し

て押し付けるようになってしまうと、確かにご家族の負担になる面は時々あり、そのバランスというのも難しいと思います。

実際には、家で看っていて満足だった方がいる一方で、家での介護は負担だったと言う方もおられます。いろんな選択肢を出して、一番いい方法を選べる機会が何か提供できるような、もう少し病院と在宅との連携がスムーズになったり、移行が短時間でできるというように変わってくればまた違うのかなと、お話を伺って思いました。

平成22年度厚生労働科学研究がん臨床研究成果発表会

がん医療に関する報道の影響を検証

国民の大多数はマスメディアから医療知識を得ており、がんのイメージもマスメディアを通じて形成される。しかし、医療メディアに対する系統的な研究は世界的に極めて少ない。がん医療にかかわるメディア報道の影響に関する分析研究の研究代表者で東京大学医科学研究所先端医療社会コミュニケーションシステム社会連携研究部門の松村有子氏は、がん報道は増加傾向にあり、取り上げられるがん種は肺がんや乳がんが多いことなどを、平成22年度厚生労働科学研究がん臨床研究成果発表会で指摘した。

医療漫画が若年世代への情報ツール

新聞5紙、週刊誌6誌、テレビ、ウェブ、漫画を対象として報道を検証したところ、新聞のがん報道は増加傾向だが、ポジティブな情報に比べネガティブな情報はほとんど報道されておらず、国民に偏った知識を与える可能性が示唆された。医療過誤という単語が「医療事故」に置き換わり、医療側の情報発信が記事に影響

を与えた可能性が示唆された。取り上げられるがん種は肺がん、乳がん、胃がん、大腸がん、血液がんの順に多く、特に乳がんは特定患者会が非常に大きくかつ繰り返し報道されていた。子宮頸がんワクチンの記事数もかなり多く、キャンペーンやイベントの影響が考えられた。

週刊誌では初老期男性の罹患率が高い肺がん、前立腺がんの記事が多く、出典不明な治療法の記事が多かった。著名人ががん罹患あるいは死亡すると、そのがん種の特集記事が数週間にわたり組まれる特徴が認められた。一方、子宮頸がんワクチンなどを対象にウェブ情報を検証した結果、一部の医薬品の有害事象をウェブ情報が未然に食い止めている可能性も示唆された。

松村氏は「漫画での医療の扱いは系統的な研究はないが、医療漫画がジャンルとして確立し、医師側の視点での描写が増えている。今後、報道担当者の調査などを通じ、望ましい報道の在り方を提言したい」と述べた。

転移性脳腫瘍に対する全脳照射の是非を検証

転移性脳腫瘍への全脳照射後の遅発性高次神経機能障害が問題となっていることを受け、「転移性脳腫瘍に対する腫瘍摘出術+全脳照射と腫瘍摘出術+Salvage Radiation Therapyとのランダム化比較試験(JCOG0504)」が平成18年から開始された(研究代表者:国立がん研究センター・嘉山孝正総長)。全脳照射後の遅発性高次神経障害の前方視的解析を通じて、全脳照射に替わる新規治療レジメを開発し、患者QOLに資することが目的だ。山形大学脳神経外科の佐藤廣哉教授は、

平成22年度11月末現在の登録症例数は161例と報告した。

多くの施設が転移数少ない場合は定位照射を選択

平成22年7月末の登録症例数147例に対する定期モニタリングでは、非小細胞肺がんが70例、乳がん28例、大腸がん22例、その他が27例。転移個数1~2個が90%以上を占めた。72例がA群(全脳照射)、75例がB群(定位照射)に割り付けられた。生存追跡調査を行った142例の生存期間中央値は1.37年、無増悪生存期

間中央値は0.51年だった。

わが国では、多発性の転移性脳腫瘍に対しては全脳照射、3~3.5cmを超え緊急に減圧を要する場合は摘出術が選択されているが、欧米に比べて定位照射が多用されていることが、平成15~17年の調査で明らかになっている。

佐藤教授は「当初平成20年度の終了を目指していたが、必要登録数が期間内に得られず期間が延長になった。今年度、登録症例が135例に達

したので中間解析を実施することができ、臨床試験の継続が認められた。平成22年11月末で登録症例は161例である。欧米は標準治療として術後の全脳照射を推奨しているが、術後の定位照射併用療法とのランダム化比較試験は行われておらず、今回の試験で、全脳照射によって引き起こされる日常生活動作(ADL)低下を抑制できることが示されるものと期待される」と述べた。

化学療法後の緩和ケア技術を開発

近年、化学療法後に認知機能障害が生じる可能性が報告されているが、その実態は明らかではなく、病態メカニズム解明と効果的な介入方法の開発が求められる。これを受け、厚生労働科学研究の一環として、認知機能の縦断的評価と緩和ケア技術の開発が進められている。研究代表者で国立がん研究センター東病院臨床開発センター精神腫瘍学開発部の小川朝生室長は、乳がん患者を対象に補助化学療法前後の認知機能の評価と、磁気共鳴スペクトロスコピー(MRS)による神経伝達物質濃度の計測研究を開始したと報告した。

MRSでヒト脳内GABAの選択的検出に成功

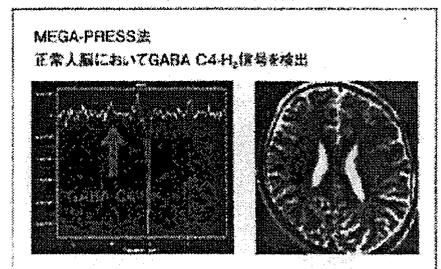
小川室長らはまず、中枢神経の生化学的変化を非侵襲的に計測するためのシステム開発に取り組んできた。3テスラ(Tesla)高磁場MRI装置を用い、スペクトロスコピー法により抑制性神経伝達物質として知られるγアミノ酪酸(GABA)をヒト脳内で選択的に検出することに成功(図)。まず、12例の健常ヒト脳内でのGABAの定量値を文献値と照合し、MRSでの計測値の妥当性を確認した。成果を基

に、乳がん患者を対象とした術後の化学療法導入前後における脳内GABAの含有量と、認知機能の関連を調べる調査を開始した。現在、予定症例80例に対して32例の登録が完了している。

また、がん患者に認知機能障害や抑うつ症状が認められた場合でも、精神科受診に対する抵抗感から有効な治療に結び付かないケースが多いとされる。そこで、精神科受診を促進するための有効な介入法の開発研究にも着手。患者への面接調査を開始しており、現在解析を進めている。

同室長は「われわれの研究を通じて、世界で初めてGABAが非侵襲的にin vivo計測可能になった。今後約1年かけて患者調査の結果をまとめ、化学療法と神経伝達物質濃度および代謝産物濃度との関連を明らかにしていきたい」と述べた。

(図) 中枢神経障害の非侵襲的計測



(小川朝生氏提供)

Cancer-brain とうつ病

小川 朝生*

がんと精神症状との関連を明らかにすることは、適切な精神心理的ケアを患者に提供するために重要である。がんおよびその治療が中枢神経系に与える影響を総称し、cancer-brain と呼ばれ、その解明が求められている。特に、抗がん薬による中枢神経毒性は、がん治療後も長期間にわたり患者の Quality of Life を低下させるため、発症機序とその治療法の開発が必要である。近年、神経心理検査に加えて、MRI を用いた神経画像研究や動物モデルを用いた神経化学的検討が加えられている。病態解明に向けて、複合的なアプローチが求められている。

1. はじめに

がんと精神症状との関連は、サイコオンコロジー(精神腫瘍学)の創生期から常に中心的な問題として取り上げられてきた。当初は、乳がんの術後のボディイメージの変化と適応の問題として取り上げられていたが、近年では、がんの告知や患者の見通しを根底から覆すような「悪い知らせ」と抑うつ状態との関係がよく取り上げられる。

近年のさまざまな分子生物学的な解析法の発展と治療法の進歩によって、がんの治療は格段に進歩を遂げている。かつてがんの治療と言えば、外科的治療による切除以外に治療は存在しなかった時代もあるが、現在では手術に加えて薬物療法、放射線療法が治療の三大柱として確立している。さらに薬物療法には、種々の殺細胞性の抗悪性腫瘍薬に加えて、ホルモン療法や分子標的薬も開発され、次々と投入されるようになっ

た。今のがん治療はこれら種々の治療法を組みあわせて用いる集学的治療が主体である。その結果、がん治療により身体機能の維持に加えて、予後もより長く期待できるようになった。

治療方法が格段に進歩を遂げた一方、どのような治療にも有害事象(副作用)が生じる。がん治療のなかには、直接的作用に加えて、直接・間接的にさまざまな身体負荷を生じる結果、さまざまな器官に影響を残す。精神・神経系に絞ると、薬物療法は、急性・慢性の末梢神経障害や脳炎・脳症など中枢神経系障害を生じることも報告されている。このような治療に伴う中枢神経系障害を総称して chemo-brain と呼ばれるようになった。特に近年では、悪性腫瘍自体による中枢神経系への影響も含めて広く cancer-brain とも呼ばれるようになってきている。がんが治癒あるいは経過観察中に、がん自体あるいは治療によって生じた生活の質(Quality of Life: QOL)の低下への関心が高まってき

* Asao Ogawa, 国立がん研究センター東病院臨床開発センター精神腫瘍学開発部長

ている。

本稿では、がんと中枢神経系の障害を中心に概説するとともに、特に薬物療法との関連についてまとめていきたい。

II. 頭蓋内転移

転移性脳腫瘍は、がん患者の約10%に認められる最も多い合併症である¹⁾。特に、近年全身化学療法の奏効率が上昇して生命予後が改善してきたことがあり、転移性脳腫瘍の発症頻度は上昇してきている。転移性脳腫瘍を生じる原疾患は、肺がん(50~60%)、乳がん(15~20%)、悪性黒色腫(5~10%)、消化管腫瘍(4~6%)である²⁾。

転移性脳腫瘍の症状、予後は、組織型や転移部位、数、大きさ、神経症状、随伴症状によっても異なるが、きわめて悪い。転移性脳腫瘍があることは、全身状態の悪化と死亡率と関連し、およそ1/3は脳転移が死亡の主因となる³⁾。脳転移が発見されると自然経過では4週以内に神経学的合併症で死亡し、脳浮腫の軽減を目的にステロイドを使用しても平均余命は8週間に留まる。外科手術や放射線治療を併用して、平均して12~20週の予後である¹⁾。

III. 代謝性中枢神経障害

がん患者において代謝性障害は広く認められる(表1)。多くは、腫瘍の転移による二次性の臓器障害(肝転移、腎転移など)や低栄養状態、感染に続いて発症するが、一部は腫瘍からのホルモン関連物質の分泌によって生じる場合もある⁴⁾。

代謝性中枢神経障害は、せん妄と診断される。入院中の「精神状態の変化」や「混乱」として精神科コンサルテーションとして依頼される症例は、過去の追跡調査で16%にのぼる。代謝性障害が単独の原因となるのは、代謝性中枢神経障害の約30%である⁴⁾。

IV. 抗がん薬による神経毒性

抗がん薬はさまざまな神経毒性を示す(表2)。抗がん薬の神経毒性の発現には、抗がん薬の作用機序に加

えて、投薬方法や投薬量、併用療法の有無などにも影響を受ける⁵⁾。

特に中枢神経系に生じる急性期の神経毒性として、白質脳症が知られている。白質脳症は抗がん薬投薬後に歩行障害や自律神経症状、構音障害、記憶力障害等の精神神経症状が出現し、意識障害を生じることもある症候群である⁶⁾。発症頻度は稀ながら、発症した場合には症状が重篤となることと、不可逆的な神経障害が残存することもある。5-fluorouracilやmethotrexate, cyclophosphamide, carmofur, tegafurなどで生じる。

V. 抗がん薬による認知機能障害

前述のような急性の神経毒性とは別に、抗がん治療後に微細な認知機能障害が生じる可能性が指摘されている。

過去より、抗がん薬による治療を受けた患者から、「集中することができない」「頭に霧がかかったようでは一つとする」などの訴えがあることが知られていた。このような報告は1980年代から症例報告がなされていたが、1990年代に、患者団体から社会復帰の障害になるとの声が出されるようになり、薬物療法に関連すると考えられる認知機能障害は総称して「chemo-brain」や「chemo-fog」として認識されるようになった⁶⁾。2000年を過ぎてからは、追跡調査も行われている。

主に認知機能障害は、乳がん患者を中心に調査されているが、他のがん種でも起こり得る⁷⁾。認知機能障害は微細ではあるものの、言語性記憶や視覚性記憶、精神運動速度の低下、実行機能の低下など多岐にわたるとの報告がある⁸⁾。

近年では、縦断調査をまとめたmeta-analysisが報告されてきている。最初にAnderson-Hanleyらが、抗がん薬治療を受けた患者(乳がん患者が多いが、他のがん種も混在)の認知機能に関する30の研究報告をもとに、認知機能検査の下位項目(注意と情報処理、言語記憶、視覚記憶、空間機能、実行機能、運動機能)を検討している⁹⁾。その結果、抗がん治療を受けた患者

QOL (Quality of Life ; 生活の質)

表1 がんと代謝性中枢神経障害

種類	抗悪性腫瘍薬	中枢神経系	末梢神経
アルキル化薬	Carmustine (BCNU) Busulfan Chlorambucil Cyclophosphamide Ifosfamide Temozolomide Thiotepa	けいれん けいれん 嘔吐、意識障害 脳症 頭痛 嗜眠、意識障害、軸索障害	軸索障害
代謝拮抗薬	2-Chlorodeoxyadenosine Capecitabine Cytosine arabinoside Fludarabine 5-FU Gemcitabine Hydroxyurea Methotrexate	意識障害、頭痛、気分異常 頭痛、めまい、不眠 小脳失調、脳症、けいれん、無菌性髄膜炎、ミエロパチー 頭痛、意識障害、嗜眠、白質脳症 急性小脳失調、白質脳症 放射線壊死 頭痛、脳症、けいれん 無菌性髄膜炎、一過性ミエロパチー、虚血様症候群、白質脳症	感覚・運動神経障害、Guillain-Barré 様症状 感覚障害 感覚障害 感覚障害、末梢神経障害
白金製剤	Cisplatin Carboplatin Oxaliplatin	頭痛、脳症、けいれん、脳梗塞 視覚障害	感覚神経の軸索障害、聴神経障害 感覚神経の軸索障害 投与直後の感覚異常、末梢神経障害
抗生物質	Doxorubicin Daunorubicin	脳梗塞(心筋障害に続く)	
ビンカ・アルカロイド	Vincristine Vinorelbine	視神経萎縮、皮質盲、脳症	末梢神経障害、単神経障害、自律神経障害 感覚神経障害
タキサン系	Paclitaxel Docetaxel	脳症	感覚神経障害
トポイソメラーゼ阻害薬	Irinotecan (CPT-11) Topotecan Etoposide (VP-16)	頭痛	
その他	Asparaginase Procarbazine Thalidomide	脳症、静脈血栓 眠気、昏迷 嗜眠	
モノクローナル抗体	Bevacizumab Cetuximab Gemtuzumab Iodine-131 tositumomab Rituximab Trastuzumab Y-90 ibritumomab	頭蓋内出血、脳血栓、可逆性白質脳症 投与時のふらつき、感覚障害、抑うつ、不眠 頭蓋内出血 投与時の頭痛、疲労感、ふらつき 投与時の頭痛、感覚障害、ふらつき、ヘルペス 投与時の頭痛、疲労感、ふらつき、不眠 頭痛、ふらつき、背部痛、不眠、脳症	
分子標的薬	Bortezomib Erlotinib Gefitinib Imatinib mesylate Sorafenib Sunitinib	頭痛、脳梗塞、脳出血 嗜眠、頭痛、視覚障害 頭痛、疲労感、脳浮腫、脳症 頭痛 頭痛、味覚障害	末梢神経障害(運動、感覚) 末梢神経障害

(筆者作成)

表2 抗がん薬と神経毒性

臓器不全	呼吸不全 肝臓 腎臓	低酸素血症 高炭酸ガス血症 肝不全 (高アンモニア血症) 尿毒症
電解質異常	高カルシウム血症 低ナトリウム血症 その他の電解質異常	
低血糖	糖尿病 終末期 傍腫瘍随伴症候群 腫瘍の増殖による糖代謝の増加 薬物性	
高血糖	糖尿病 ステロイド誘発性	
ビタミン欠乏	ビタミンB ₁ ビタミンB ₁₂	
内分泌機能異常	副腎不全 甲状腺機能異常	
敗血症性脳症	易感染性	
薬剤性	抗悪性腫瘍薬 抗けいれん薬 モルヒネ 抗不安薬 抗精神病薬 抗うつ薬	

(筆者作成)

と受けなかった患者を比較したところ、抗がん治療を受けた患者で全ての項目について成績は低下していた。しかし、抗がん治療の前後で比較したところ、有意差は認められなかった。また、認知機能に影響を与える要因として、不眠や不安、抑うつの影響が考えられるが、これらの精神・身体症状はがん患者では30～40%と高頻度に認められる。このような影響を除外できないことから、背景因子を調整したさらなる研究が必要であると指摘している。

また、2006年にはStewartによりmeta-analysisが行われた¹⁰⁾。ここでは、注意集中力や作業記憶、短期記憶などすべての領域で小から中等度の認知機能障害を認めている。ほかにもJansenらの報告もあるが、概観をすると認知機能に関する自覚症状が強いのに比

較して、神経心理学的検査で検出される認知機能障害は概して小さいことが共通している¹¹⁾。

認知機能障害のプロフィールが明確にならない要因として、①研究デザイン上、対照群をおいた前後比較研究が非常に少ないこと、②研究の性格上、サンプルサイズが小さい研究が多いこと、③神経心理検査の性質上、学習効果が生じること、④神経心理検査は多数の検査を同時に実施するため、多重検定の問題が生じることが考えられる。特に、もともと神経心理検査は、脳梗塞等の障害が明らかな疾患を対象に開発された検査であり、障害部位の特定がされておらず、しかも微細な障害を検討するのに適切かどうかを含めて評価方法の検討が必要である。認知症で議論されることが多いが、脳には予備能があり、微小な認知機能障害に対

しては代償が働くことが予想される。そのような代償機能が動員される状態を含めて評価することが可能となれば、より適切な認知機能の病態を評価することが可能になるのかもしれない。

VI. 認知機能と背景因子との検討

化学療法に伴う認知機能障害と背景因子の検討も行われている。Falsettiらは5つの横断研究と1つの縦断研究から meta-analysis を行い、① 認知機能全般(注意集中力を除く6領域)に微小ながら認知機能障害を認めたこと、② 認知機能障害は治療終了後に徐々に回復すること、③ 高齢であるほど認知機能障害が大きいこと、④ tamoxifen によるホルモン療法を併用することで認知機能障害が大きくなることを報告している¹²⁾。

VII. 認知機能障害の発症機序

抗がん薬は全身投与がなされる。抗がん薬は全身に作用することが想定されるが、中枢神経系の影響には関心が払われなかった経緯がある。その背景には、脳には脳血液関門があるため、抗がん薬の中枢神経内への移行は少ないとみなされていたこと、また抗がん薬はがんの無限増殖に伴う DNA 合成や細胞分裂を阻害することが作用機序と考えられているため、細胞分裂をしない神経細胞に対して影響は少ないと考えられていたことがある。

実際に、中枢神経系への作用を持つか否かの判定は難しい点がある。臨床においては転移性脳腫瘍に対する全身化学療法の有効性が低いこと、paclitaxel の脳内移行性を調べた PET 研究では脳組織内濃度は低いことが示されている¹³⁾¹⁴⁾。一方、抗がん薬が末梢神経障害を生じること、ならびに中枢神経系の急性毒性である白質脳症が存在することもあり、中枢神経移行性だけではなく、薬剤の作用機序や移行性にもよると予想される。

同時に、抗がん薬が中枢神経を傷害する発症機序が重要である。Ahlesらは、化学療法にともなう認知機能障害の背景に想定される発症機序をまとめている¹⁵⁾。彼らのまとめた機序をもとに、現在想定されて

いる機序を補足して整理すると以下のようになる。

① 直接傷害仮説：中枢神経内に入った抗がん薬が、直接神経細胞の DNA や RNA、微小管を傷害し、神経細胞の apoptosis が誘導される。

また類似した機序として、抗がん薬が astrocyte や microglia など周辺支持細胞を傷害し炎症反応を呈し、神経細胞を傷害することも想定される。

② 二次的な機能障害説：抗がん薬の全身投与により、全身性の炎症反応が生じる。その結果生じたサイトカイン (IL-6, TNF- α) が中枢神経内に移行し、二次的な機能障害を生じる。

同様の病態は、全身性炎症疾患において炎症性サイトカイン濃度と脳体積、認知機能との関連が報告されている。

③ 間接傷害仮説：抗がん薬は腫瘍だけではなく全身の細胞に作用する。特に高濃度で曝露される血管内皮細胞は容易に傷害され血管炎を生じることは知られている。このような血管障害は大血管だけではなく末梢血管でも生じる。特に脳内では微小血管障害により虚血や循環障害が生じ、脳血液関門の機能障害が生じる。その結果、脳内浮腫や代謝障害を生じ、間接的に支持細胞に炎症を生じる結果、神経細胞が傷害される。

傷害機序と同時に、防御因子に関する検討もある。他の中枢神経系障害と同様に、apolipoprotein E (ApoE) 遺伝子多型や brain-derived neurotrophic factor (BDNF) 遺伝子多型など、防御因子・栄養因子の効果や catechol-O-methyltransferase 遺伝子多型のような神経伝達物質の代謝に関わる因子、P-glycoprotein (P-gp) をコードする multidrug resistance 1 (MDR1) 遺伝子のように細胞にとって有害となる物質を細胞外に排出するように働き脳血液関門と関連する多型が、障害の程度に関連するのではないかとの仮説がある¹⁵⁾。Ahlesらは、ApoE 遺伝子多型との関連を検討し、ApoE4 遺伝子を持つがん患者の、化学療法後の認知機能障害の程度が、ApoE4 を持たない患者よりも大きいことを報告している¹⁶⁾。

ApoE (apolipoprotein E)
P-gp (P-glycoprotein)

BDNF (brain-derived neurotrophic factor)
MDR1 (multidrug resistance 1)

VIII. 動物モデルの検討

抗がん薬による中枢神経系の傷害の発症機序も少しずつではあるが検討が進められている。主にラットを用いた研究になるが³, Methotrexateにより歯状回の血管内皮の傷害を認めた報告や¹⁷⁾, 5-fluorouracilにより脳内に炎症反応を誘導したり, 血管内皮の apoptosis を認めた報告がある¹⁸⁾。また, cyclophosphamide と doxorubicin により, 回避課題の短期記憶成績が低下したり¹⁹⁾, methotrexate により探索行動の減少や空間認知課題や記憶課題の成績低下が認められている。動物モデルからは, 抗がん薬による酸化ストレスの影響や白質障害の影響も推測できる¹⁹⁾。しかし, 動物実験の場合はほとんどが単回投与であること(ヒトの場合は複数回投与が多い), ヒトと比較して非常に高用量を投与していることから, ヒトの病態との異同は明らかではない。今後, ヒトの投与方法に近い少量反復投与での再現性や血管内投与での影響(動物実験の場合は腹腔内投与が多い), ヒトの認知課題に対応した評価方法の検討が求められる。

IX. 神経科学的検討

抗がん薬の影響は, ほかの神経科学的な検討も進められつつある。神経生理学的な検討では, 注意力と関連する事象関連電位 P 300 の振幅低下や基礎律動の異常が報告されている²⁰⁾。

われわれのグループでは, MRI による脳構造画像を用いて, 乳がん患者の補助化学療法の影響を検討した²¹⁾。その結果, 補助化学療法を受けた患者と受けていない患者群との間で比較したところ, 補助化学療法後1年後調査で, 補助化学療法を受けた患者で広範囲にわたる脳灰白質および白質の体積が小さいことが明らかになった。特に前頭前野と海馬傍回での体積差が大きく, 記憶との関連が示唆された。一方, 3年後調査では補助化学療法の有無で2群間に有意差はなかった。このことから, 補助化学療法による脳の体積減少は施行後一時的なものと考えられた。

脳の構造をより詳細に検討する方法も検討されてい

MRS (magnetic resonance spectroscopy)

CES-D (Center for Epidemiological Studies Depression Scale)

る。Abraham らは, 乳がん補助化学療法後の白質線維の走行変化を核磁気共鳴テンソル画像で検討し, 脳梁腺で患者群が健常者と比較して異方性が高いことを報告している²²⁾。

脳内代謝産物を非侵襲的に評価する magnetic resonance spectroscopy (MRS) による検討も小規模ながら行われている。Brown らは, 末梢血幹細胞移植のために高用量化学療法を受けた乳がん患者4名の T2 強調画像および MRS による追跡調査を行い, 移植後に T2 強調画像で広範囲の高信号領域が出現すること, また一過性に NAA/Cr 比が低下することを示した²³⁾。

また, 新しい試みとして, functional MRI を用いて, 認知課題施行中の脳賦活領域の変化を検討した報告もある。Silverman らは, 一卵性双生児で, 乳がんによる補助化学療法を受けた患者と治療を受けていない健常な同胞に認知課題施行中の functional MRI 撮像を行い, 認知課題遂行中に患者でより広範囲な信号変化領域を観察している²⁴⁾。一方, 両者の間では課題成績には差を認めなかったことから, 機能代償が動員された結果を反映しているとまとめている。

X. Cancer-brain とうつ病

このように, 抗がん薬や悪性腫瘍と中枢神経系との間の交絡は, 主に認知機能障害を中心に検討されている。しかし近年, 抗がん薬と抑うつ状態との関連を示唆する報告も出てきた。Thornton らは, stage II/III の乳がん患者 227 名の縦断調査をまとめ, taxane 系薬剤を使用した群と使用しなかった群を QOL (SF-36) と Profile of Mood States (POMS), Center for Epidemiological Studies Depression Scale (CES-D) で評価したところ, taxane 系薬剤を併用した患者群では化学療法施行後に emotional distress がより長期間にわたり低下し, QOL も低下することを明らかにした²⁵⁾。この低下は taxane 群では2年におよび, 一方 taxane を使用しなかった患者群では6~12カ月に留まっていた。この変化は, taxane 系薬剤の有害事象である末梢神経障害の影響とは独立しており, 抗がん薬が気分何らかの影響を及ぼしたことが考えられて

POMS (Profile of Mood States)

いる。今後抗がん薬がどのような機序で抑うつ状態を誘導するのか、また抗がん薬の種類によってそのリスクが異なるのかどうか、より詳しい検討が望まれる。

XI. おわりに

悪性腫瘍や抗がん治療と、認知機能障害、気分障害との関連について、今までの流れを概説した。がん治療における抑うつ状態というと、告知や心理社会的問題との関係を強調されがちである。しかし、前述のように悪性腫瘍自体や抗がん治療に伴う中枢神経障害の影響も考慮されなければならない。精神腫瘍学が心理社会的因子だけではなく、生物学的因子の検討も進めることが急務である。

文 献

- 1) Barnholtz-Sloan JS, et al: Incidence proportions of brain metastases in patients diagnosed (1973 to 2001) in the Metropolitan Detroit Cancer Surveillance System. *J Clin Oncol* 22 (14) : 2865-2872, 2004.
- 2) Langer CJ, Mehta MP: Current management of brain metastases, with a focus on systemic options. *J Clin Oncol* 23 (25) : 6207-6219, 2005.
- 3) Bajaj GK, Kleinberg L, Terezakis S: Current concepts and controversies in the treatment of parenchymal brain metastases: improved outcomes with aggressive management. *Cancer Invest* 23 (4) : 363-376, 2005.
- 4) Clouston PD, DeAngelis LM, Posner JB: The spectrum of neurological disease in patients with systemic cancer. *Ann Neurol* 31 (3) : 268-273, 1992.
- 5) 前田隆司, 安藤正志: コンセンサス抗癌剤の副作用と対策 神経症状. *コンセンサス癌治療* 5(4):196-199, 2006.
- 6) NCI, N.C.P.: Care Issues in the United States: Quality of Care, Quality of Life President's Panel. 1999.
- 7) Tannock IF, et al: Cognitive impairment associated with chemotherapy for cancer: report of a workshop. *J Clin Oncol* 22 (11) : 2233-2239, 2004.
- 8) Vardy J, et al: Cancer and cancer-therapy related cognitive dysfunction: an international perspective from the Venice cognitive workshop. *Ann Oncol* 19 (4) : 623-629, 2008.
- 9) Anderson-Hanley C, et al: Neuropsychological effects of treatments for adults with cancer: a meta-analysis and review of the literature. *J Int Neuropsychol Soc* 9 (7) : 967-982, 2003.
- 10) Stewart A, et al: A meta-analysis of the neuropsychological effects of adjuvant chemotherapy treatment in women treated for breast cancer. *Clin Neuropsychol* 20 (1) : 76-89, 2006.
- 11) Jansen CE, et al: A metaanalysis of studies of the effects of cancer chemotherapy on various domains of cognitive function. *Cancer* 104 (10) : 2222-2233, 2005.
- 12) Falletti MG, et al: The nature and severity of cognitive impairment associated with adjuvant chemotherapy in women with breast cancer: a meta-analysis of the current literature. *Brain Cogn* 59 (1) : 60-70, 2005.
- 13) Gangloff A, et al: Estimation of paclitaxel biodistribution and uptake in human-derived xenografts *in vivo* with (18) F-fluoropaclitaxel. *J Nucl Med* 46 (11) : 1866-1871, 2005.
- 14) Hsueh WA, et al: Predicting chemotherapy response to paclitaxel with 18F-Fluoropaclitaxel and PET. *J Nucl Med* 47 (12) : 1995-1999, 2006.
- 15) Ahles TA, Saykin AJ: Candidate mechanisms for chemotherapy-induced cognitive changes. *Nat Rev Cancer* 7 (3) : 192-201, 2007.
- 16) Ahles TA, et al: The relationship of APOE genotype to neuropsychological performance in long-term cancer survivors treated with standard dose chemotherapy. *Psychooncology* 12(6):612-619, 2003.
- 17) Seigers R, et al: Methotrexate reduces hippocampal blood vessel density and activates microglia in rats but does not elevate central cytokine release. *Behav Brain Res* 207 (2) : 265-272, 2010.
- 18) Han R, et al: Systemic 5-fluorouracil treatment causes a syndrome of delayed myelin destruction in the central nervous system. *J Biol* 7 (4) : 12, 2008.

- 19) Konat GW, et al : Cognitive dysfunction induced by chronic administration of common cancer chemotherapeutics in rats. *Metab Brain Dis* **23** (3) : 325-333, 2008.
- 20) Kreukels BP, et al : Electrophysiological correlates of information processing in breast-cancer patients treated with adjuvant chemotherapy. *Breast Cancer Res Treat* **94** (1) : 53-61, 2005.
- 21) Inagaki M, et al : Smaller regional volumes of brain gray and white matter demonstrated in breast cancer survivors exposed to adjuvant chemotherapy. *Cancer* **109**(1):146-156, 2007.
- 22) Abraham J, et al : Adjuvant chemotherapy for breast cancer : effects on cerebral white matter seen in diffusion tensor imaging. *Clin Breast Cancer* **8** (1) : 88-91, 2008.
- 23) Brown MS, et al : White matter disease induced by high-dose chemotherapy : longitudinal study with MR imaging and proton spectroscopy. *AJNR Am J Neuroradiol* **19**(2):217-221, 1998.
- 24) Silverman DH, et al : Altered frontocortical, cerebellar, and basal ganglia activity in adjuvant-treated breast cancer survivors 5-10 years after chemotherapy. *Breast Cancer Res Treat* **103** (3) : 303-311, 2007.
- 25) Thornton LM, et al : Delayed emotional recovery after taxane-based chemotherapy. *Cancer* **113** (3) : 638-647, 2008.

第4回

「結果・考察」を書く

森田 達也

(聖隷三方原病院 緩和支援治療科)

はじめに

いよいよ「結果」を書きます。「結果」は、当たり前ですが、最も研究論文で重要なパートです。「結果」に含まれるのは、対象者の背景、主要な結果、副次的な結果であり、これを効果的に見せるために表や図を用います(表1)。「結果」は、「短すぎる」とコメントされることが「対象・方法」に続いて多いパートです。結果が十分に伝わるように工夫しましょう。

対象者の背景を書く

対象者が、どういう母数で、その中の何人が最終的に対象とされたのかを記載することは非常に重要です。決して、最後に解析の対象となった患者数だけを記載してはいけません。期間中、何人の患者がいたのか、そのうち適格基準を満たす者

表1 「結果」の代表的な構成

1. 対象者の背景

- ・ 〇〇名の対象患者のうち、〇〇名が適格基準を満たした。〇〇名は除外基準を満たした(理由1: 〇名, 理由2: 〇名, ...) ため、最終的に〇名が解析の対象となった。患者背景を表 a に示す。

2. 主要な結果

- ・ 治療 A により有効と判断されたものは治療 1 週間後に〇〇%であり、平均の痛みの NRS は〇〇±〇〇から〇〇±〇〇に有意に減少した(表 b)。
- ・ 抑うつは〇〇%の患者に認められ、中程度以上のものが〇〇%であった(表 b)
- ・ 遺族の気持ちのつらさと有意な関連があったものは、〇〇, 〇〇, 〇〇であった(表 b)

は何人なのか、適格基準を満たした者のうち除外された者は何名で、その理由はそれぞれ何名なのかを「対象・方法」に記載した通りの順番で書きます。ときどき、「対象・方法」に対象の実際の数を記載する場合がありますが、「対象・方法」では適格基準や除外基準までを、「結果」で実際にその数を書くようにします。

「結果」を書く

「結果」は、一番著者が強調したところですから、センス良くまとめたいところです。「結果」を書く時の原則を表2にまとめておきます。

「結果」は、重要なものからつまり「主要な目的」に対応する結果から書きます。「瑣末な解析の結果が長く続いた後に、主要な結果が来る」といったことのないようにしてください。日本語はしばしば「結論が最後に来る言語」なので、英文

表2 結果を書く時の原則

- ・ 主要な結果から書く
- ・ 単純な結果は本文に書き、複雑な結果を表やグラフで示す
- ・ 表は表だけを見て分かるように脚注(legend)をつける。へんな罫線や妙に凝った3D画像を入れないように(投稿する雑誌の表をよくみる)
- ・ 表やグラフに記載した内容は本文で単純に繰り返さずに、要約する
- ・ 「多数の」「ほとんどの」のような価値判断を含む言葉は使わず、絶対値を書く。「予想外に」「残念なことに」のような価値判断を含む形容詞や副詞も使用しない
- ・ 「多い」「少ない」のような比較を示す言葉は、「(統計学的に)有意に」多いのか少ないのを明記する

誌に投稿する場合には、普段の書き方と逆に、「結論から書く、大事なことから書く」ことを意識することが必要です。

① 図表の役割

論文の記載方法は、学会発表の記載方法とは異なることにまず注意してください。学会発表では単純な円グラフなどが注意を引くために用いられますが、論文では単純な結果はテキストに記載し、表やグラフは複雑な内容を一度に視覚化して伝えるために使用します。

表は、それだけを見て解釈できるように脚注を書きます。間違っても、略語ばかりで本文のあちこちを見直さないと意味が分からないような表はやめてください。あなたの知っている略語は、たいていの人は知らないと思ってください。また、表の体裁は思っているより重要です。Excelで作成することはまずありません。Wordでシンプルな表を作ります。縦の罫線はたいていの学術雑誌では使用しませんし、単純なデータの表示に、妙に凝った3Dグラフは使いません。一番いいのは、投稿する雑誌の表をよく見て、それを真似しておくことです。

「表やグラフに記載した内容は本文で単純に繰り返さずに、要約する」ことをしっかりと覚えてください。表やグラフに記載した内容をそのまま本文で繰り返している論文をしばしばみえますが、重複したデータは意味がありません。表にデータを記載するのであれば、本文ではその一部を要約して何が重要な知見なのかが分かるようにします。ページ数が限られた原著論文で何を伝えたいか、じっくりと考えてください。

たくさん集めたデータのすべてを載せたい気持ちになりますが、本当にそのデータはすべて情報として必要なのでしょうか。どの情報を本文に記載するか、どの情報を表に記載するかが著者の工夫が必要なところです。一般的に、主要な結果に相当する結果は、表にも全体のデータの一部として記載されますが、主要な結果であることが分か

表3 結果を簡単にまとめたメモ

	治療前	1日後	7日後
痛みのNRS	7.4 ± 2.1	3.6 ± 1.1	3.2 ± 1.2
*治療前との比較		p < 0.001 *	p < 0.001 *
有効率		40% (8/20)	70% (14/20)
眠気 (4段階で3以上)	10% (2/20)	10% (2/20)	10% (2/20)

るように、本文の一番最初に単純なテキストで明確に記載します。

② 価値判断を含む表現

また、結果を記載する時は、「多数の」「ほとんどの」といった価値判断を示す表現は使いません。「ほとんど」といっても人によって「ほとんど」のイメージが違うかもしれませんので、「90%以上」などと絶対数値で表現します。同じように、「予想外に」「残念なことに」のような価値判断を含む形容詞や副詞は使用しないようにします。比較をして「多い」「少ない」を論じる時は、必ず「有意に」なのかどうかを記載します。

③ 結果の記載例

ある治療薬 A を投与した後、前向きに疼痛のNRSを評価し、有効をNRSの33%以下の低下と定義した研究で、7日後の有効率が主要評価項目とする場合、表3のようなデータをあなたはどのように「結果」に記載しますか？

〈結果の記載の例〉

1. 痛みのNRSは治療前が7.4 ± 2.1, 1日後には3.6 ± 1.1, 7日後に3.2 ± 1.2に低下した (表 a).

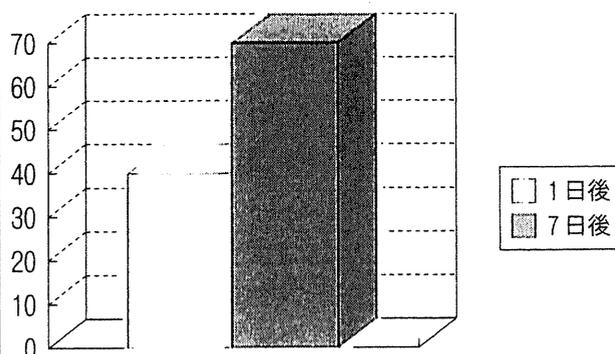
表 a 治療結果

	治療前	1日後	7日後
痛みのNRS	7.4 ± 2.1	3.6 ± 1.1	3.2 ± 1.2
		p < 0.001 *	p < 0.001 *
有効率		40% (8/20)	70% (14/20)
眠気 (4段階で3以上)	10% (2/20)	10% (2/20)	10% (2/20)

*治療前との比較

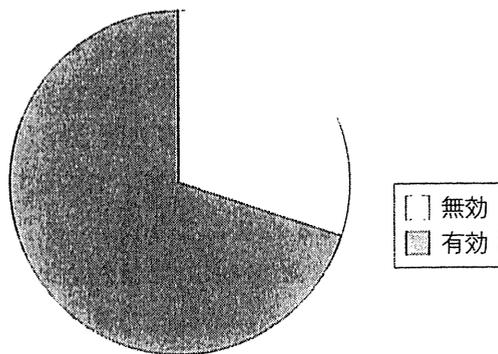
有効率は1日後に40%，7日後に70%であった。眠気のある患者は治療前，1日後，7日後とも10%であった。

2. 有効率は1日後に40%，7日後に70%であった(図a)。痛みのNRSは治療前が 7.4 ± 2.1 ，1日後には 3.6 ± 1.1 ，7日後に 3.2 ± 1.2 であった(いずれも治療前に比較して $p < 0.001$)。眠気のある患者は治療前，1日後，7日後とも10% (20名中2名)であった。



図a 有効率

3. 1週間後の有効率は70%であった(図b)。1日後の有効率は40%であり，痛みのNRSは治療前が 7.4 ± 2.1 ，1日後には 3.6 ± 1.1 ，7日後



図b 1週間後の有効率

表b 治療効果

	治療前	1日後	7日後
有効率*(n=20)	—	40%(n=8)	70%(n=14)
痛みのNRS**	7.4 ± 2.1	3.6 ± 1.1 ($p < 0.001$)	3.2 ± 1.2 ($p < 0.001$)
眠気 (4段階で3以上)	10%(n=2)	10%(n=2)	10%(n=2)

*治療前の痛みのNRSが33%以上低下したものの。

**p値は治療前との比較

に 3.2 ± 1.2 であった(いずれも治療前に比較して $p < 0.001$)。眠気のある患者は治療前，1日後，7日後とも10% (20名中2名)であった。
4. 主要評価項目である1週間後の有効率は70% (20例中14例で有効)であった(表b)。痛みのNRSの平均値は，治療前7.4から1日後には3.6，7日後には3.2に治療前と比較して有意に低下した。眠気は治療前後で10%と変わりなかった。

原則に照らしてみても，それぞれのまとめ方はどうでしょうか？

1の一番まずいところは，何が主要評価項目か分からなくなってしまったことです。主要評価項目が有効率であるならば，本文の書き出しは最も重要な主要評価項目から書き，表の一番上も主要評価項目を記載します。また，すべてのデータが表と本文とで重複していますので，査読者から，「表と本文の記載が重複しているのだから，いずれかは必要ない」とコメントをもらうことになるでしょう。

2と3は，学会発表と論文との違いを意識していない執筆者がよく書く論文です。筆者が1996年に『Journal of pain and Symptom Management』に国内の学会で発表した消化管閉塞に対するステロイドの効果についての観察的研究の論文を投稿した時，学会発表のスライドをほとんどそのまま図にして文章を加えたら，「The readers would be drawn by too many flows (読者はあまりに多いフロー図 [流れの意味がある]でおぼれるだろう)」とのコメントがついて謝絶になりました。いずれも「図にするほど価値のある複雑なデータ」ではないので，表中の1行か，テキストに書けば十分です。

4は主要評価項目から書き出して，パシッとまず一番言いたい大事なことが伝わります。細かい情報はすべて表1つにまとめて，脚注を見れば表だけで内容が大体理解できます。表のうち，痛みのNRSの平均値の変化が有意かどうかを明確に

表4 「結果」に含めなければならない内容

・対象者の背景 どういう母数の集団から適格基準を満たしたものが○名で除外基準を満たしたものが○名かを具体的に書く
・主要な結果 表と本文で記載を重複させないように効果的に重要なものから書く
・副次的な結果対象

して記載し、眠気について簡単に要約して説明しています。このように、表に結果をまとめたら、本文にはその中の重要な部分を重複せずに要約する、という書き方をぜひ身につけてほしいと思います。表を使うかグラフを使うかは、「異なる単位のものを一度に見せる」必要があるなら表に、「同じ単位のものを異なる群や日数の経過をみせる」必要があるならグラフを使うのが基本です。

✿「結果」のまとめ

「結果」には、対象者の背景、主要な結果、副次的な結果の順番に書きます(表4)。「結果」では、表と本文で記載を重複させないように効果的に重要なものから書くようにしてください。

「統一基準」では、以上のことを次のように記載しています。「結果」は最も重要なものから最初に記載すること(Present your results in the text, tables, and illustrations, giving the most important findings first)。表に示したデータを本文で繰り返して記載しない。最も重要な点だけを要約して示す(Do not repeat all the data in the tables in the text; summarize only the most important observations)。

✿「考察」を書く

「考察」の書き方は著者のオリジナリティが發揮できる唯一の場所ですが、それは逆にいうと、「ものを書く」ことがあまり好きでない人には手をつけるのが難しいパートであることも意味します。

最初に、一般的な「考察」の書き方の要点をいくつかまとめます。

表5 「考察」を書く時の原則

・研究の結果からいえることだけを解釈する(結論を飛躍させない)
・重要なポイントから書く
・「はじめに」や「結果」と重複しない
・研究の限界(limitation)を、思いつくかぎりしっかりと挙げておく
・最後に研究の結論を数行でパシッとまとめて、その意義を書く

✿「考察」を書く時の原則

最初に「考察」を書く時の原則を挙げておきましょう(表5)。

「考察」を書く時に最も気をつけなければいけないことは、研究の結果からいえることだけを解釈する(結論を飛躍させない)ことです。つまり、自分の研究結果と、過去の研究との比較からいえることだけを書きます。たいていの著者の場合、「もっと強く結論したい」という気持ちが残るくらいの結論が、科学的には妥当です。

「考察」でも、一番重要なことから書き、研究の主要な目的と関係のないことに話がそれないように注意します。一番重要なこと、次に重要なことと限界を考察するともうページ数が終わっていることが普通で、ささいな結果に詳細な考察で立ち入らないようにします。「考察」は「長すぎる」といわれることの多いパートです。主要な結果だけに絞って検討するようにします。

ときどき、「考察」の最初に、「はじめに」に書いてあることを反復している論文を見ますが、重複は避けるようにします。特に、「はじめに」に書いた内容は「考察」で繰り返す必要はなく、「結果」で書いた内容を「さらにその要約が1行だけで繰り返される」ようにします。

「研究の限界(limitation)」を書くことは非常に重要です。完全な研究は存在しません。その研究の限界について言及していることは、研究論文の質を高めることがありこそさえすれ、質を下げることはありません。『Lancet』や『BMJ』のような短い論文を掲載するイギリス系の雑誌では、

表6 研究の限界としてよく挙げられる点

- ・1施設に限られているので、他の施設に当てはまらないかもしれない
- ・横断研究であるので、因果関係は確実ではない
- ・未回答のため、バイアスが含まれる可能性がある
- ・研究対象となった患者の条件が他の患者には当てはまらない

「考察」のほとんどが限界について言及しているということも少なくありません。研究の限界を可能なかぎりリストアップし、それがどのように結果に影響した可能性があるかを考察します(表6)。「研究の限界」では、次のような構文を用いて、「強み(strengths)」を書くと同時に限界を示し、限界があっても研究の価値は損なわれないことを示します。

〈限界の定型的な記載〉

この研究の特徴(strengths)は、…、…、…である。一方、限界としては以下のことが挙げられる。第一に、…である。しかし、…であるため、研究の結論には大きく影響しないと考える。第二に、…である。しかし、…であるため、研究の価値には大きく影響しないと考えられる。…

最後に研究の結論を数行でパシッとまとめて、その意義を書きます。「結果」を読んだ読者が考えるであろう、「で?」「だから?」「どうしたらいいというのか?」という質問に対して、明確に数行で答えます。

「より研究が必要である」のような表現が最後に来る場合もありますが、どんなテーマでも「より研究が必要である」のは当然であるので、そのような曖昧な表現は避けるべきです。もし、「より研究が必要である」と記載するのであれば、次には、「どのような研究を行うとどのような結果が期待されるのか」を記載するようにします。

たとえば、「より症例数を増やした研究が必要である」と結論に書けば、「それでは、症例数を増やしてから再度投稿してください」というコメントをもらうことになるでしょう。しかし、治療

薬Aが前向きの対照群のない研究で有効率が70%であったならば、結論を「治療薬Aは神経障害性疼痛の治療に有効な可能性がある。○○○を対照群とした無作為化比較試験を行う必要がある」と書けば、研究の意義は、無作為化比較試験を行う前段階までを固めたことであることがはっきり分かります。

あるいは、患者さんに対するインタビュー調査で、死にたいと思う理由を聞いた結果、呼吸困難、迷惑をかけている、将来に希望が持てないことが理由として最も挙げられたのなら、「終末期がん患者の希死念慮の原因は呼吸困難、負担感、希望のなさである。呼吸困難、負担感、希望のなさを和らげるために○○○が必要である」と結論します。

このように、研究の結果からすべていえることを数行でまとめて、研究と臨床の意味を結論として書くことが大事です。繰り返しになりますが、「さらに研究が必要である」のようなその研究自体の意味を曖昧とさせるような表現を結論にするべきではありません。

✦ Morita-style で「考察」を書く

もし、英語を読むのが苦でない方は、著者の記載したいくつかの論文の「考察」のところだけを見ていただくと、まったく同じパターンで書いていることに気づかれると思います。Pub-Medで、「Morita」「seirei」と入れて検索された論文のうち、自分の関心のテーマに近いものなるべく新しいものをご覧ください。これは筆者のスタイルというだけでこれが正しいというわけではないのですが、文章が苦手な人でも書ける方法なので紹介しておきます(表7)。

Morita-styleでは、考察の一番最初にその研究がそれを目的として行われた最初の研究であることを明確にします。そして、重要な点を2つだけ挙げ、他の研究論文とそれぞれ比較して推論を導きます。