

厚生労働科学研究費補助金（第3次対がん総合戦略研究事業）  
分担研究報告書

がん患者の難治精神症状に対する病態解明に基づいた介入法の開発

研究分担者	小川朝生	国立がん研究センター東病院臨床開発センター 精神腫瘍学開発分野 ユニット長
研究協力者	内富庸介	岡山大学大学院 医歯薬学総合研究科 精神神経病態学教室 教授
	藤澤大介	国立がん研究センター東病院 精神腫瘍科 外来・病棟医長
	稲垣正俊	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 室長
	武井宣之	国立がん研究センター東病院 精神腫瘍科 がん専門修練医
	能野淳子	国立がん研究センター東病院 精神腫瘍科 心理療法士
	古賀晴美	国立がん研究センター東病院 精神腫瘍科 心理療法士
	横尾実乃里	国立がん研究センター東病院臨床開発センター 精神腫瘍学開発分野 リサーチ・レジデント
	柴山 修	国立がん研究センター東病院臨床開発センター 精神腫瘍学開発分野 任意研修生
	中野谷貴子	国立がん研究センター東病院臨床開発センター 精神腫瘍学開発分野 任意研修生

研究要旨 がん患者の精神症状緩和を図り、療養生活の質の向上を目指すためにはその病態に基づいた介入が重要である。本研究では、薬物療法が困難ながん患者のうつ病に対して、有害事象の危険性の低い反復経頭蓋磁気刺激ならびに経頭蓋直流電気刺激の臨床応用を目指し、その有用性の評価と治療効果の発現機序の検討を計画した。平成24年度は、(1)抗うつ薬が使用できない際の抑うつ状態に対する反復経頭蓋磁気刺激の有用性の予備的検討を継続し、(2)機能的磁気共鳴画像を用いた経頭蓋直流電流の作用機序の基礎的検討を行った。

A. 研究目的

がん体験は、心理的身体的に非常に強いストレスであり、がん患者の多くに抑うつ症状を認め、自殺やQOLの全般的な低下など深刻な弊害をもたらす。特に終末期がん患者において抑うつ症状の出現率は上昇し、患者及び家族に与える負担も大きいことから、積極的な介入が望まれる。しかし、がん患者におけるうつ病の病態は明らかになっておらず、身体的制約から抗うつ薬など一般的な治療的介入が困難であることが多い。がん患者の病態に基づいた新しい抗うつ療法の開発が望まれており、本研究では、うつ病における前頭

前野と辺縁系のネットワーク異常に直接作用すると考えられる以下の二つの治療法に着目した。

反復経頭蓋磁気刺激 (repetitive Transcranial Magnetic Stimulation、以下 rTMS) は、頭皮上に置いたコイルに電流を流したときに生じる磁場により脳内で発生する渦電流で、脳皮質を局所的に痛みを伴わず刺激するものである。米国では、抗うつ薬による治療効果の乏しい難治性うつ病の治療デバイスとして FDA に認可されており、適応を広げた場合の有効性・安全性の報告もある。しかし、がん患者のうつ病への使用はまだ検討

されていない。

経頭蓋直流電気刺激(transcranial Direct Current Stimulation、以下 tDCS)は経皮経頭蓋的に 1mA 程度の弱い直流電流を大脳皮質に通電させることで、安全かつ簡便に電極の極性に依存した皮質の神経活動興奮を局所的にもたらしめるものであり、うつ病を含む多様な臨床症状を改善する報告もある。しかし、がん患者のうつ病への使用ははまだ検討されていない。

そこで、薬物療法が困難ながん患者のうつ病に対する新規治療法の開発、がん患者のうつ病の病態メカニズムの解明を目的とし、以下の二つの研究を実施している。

(1)抗うつ薬が使用できない際の抑うつ状態に対する反復経頭蓋磁気刺激の有用性の予備的検討

(2)機能的磁気共鳴画像を用いた経頭蓋直流電流の作用機序の基礎的検討

## B. 研究方法

(1)国立がん研究センター東病院の 20 歳以上のがん患者における薬物療法が困難な抑うつ状態を対象とした、rTMS の有効性・安全性を検証するためのオープン試験である。目標症例数は、予後 4 週以内の患者において抗うつ薬が有効である報告がないため、予後 4 週以内と 4 週以上に分けてそれぞれ 10 名とする。

rTMS による治療は、国内で行われた薬物抵抗性うつ病に対する刺激パラメータを参考に、左背外側前頭前野(以下 DLPFC)に対し、高頻度磁気刺激を 1 日 2 セッション、平日 10 日間で行う。

判定効果については、薬物療法の判定と同じく、ハミルトンうつ病評価尺度(Hamilton Rating Scale for depression、以下 HAM-D)得点が 50%以上改善したものを有効とし、予後が 4 週以上の群においては、薬物療法と同等の 30%の有効率を、また予後 4 週以内の群においては、有効であったという報告が認められないため、有効例があれば有効とする。

(2)20 歳以上 40 歳未満の健常成人 20 名を対象とした背外側前頭前野(DLPFC)への tDCS が前頭葉機能に及ぼす影響を検討するための単盲検クロスオーバー偽刺激対照比較試験を行う。前頭葉機能の指標として言語的作業記憶課題である n-back 課題を用い、実刺激と偽刺激の順序はランダム化する。

Profile of Mood States(以下 POMS)による気分評価および十分な言語的作業記憶課題の

練習の後、左 DLPFC に対して tDCS 実刺激あるいは偽刺激を行う。tDCS 実刺激では、直流電流を 1mA、20 分間通電する。偽刺激では、5 秒間通電後、5 秒かけて漸減して通電終了し、そのまま 20 分間保つようにする。刺激直後に n-back 課題(実課題として 3-back 課題、コントロール課題として 0-back 課題)を 10 分間呈示し、その間、3 テスラ MRI を用いて機能的磁気共鳴画像(fMRI)を撮像する。その後再度 POMS を行い、有害事象を聴取する。

2 週間後、同様に POMS と課題練習を行った後、前回行わなかった方の刺激を行い、課題中の fMRI 撮像を行い、POMS と有害事象聴取を行う。

tDCS による n-back 課題施行時の成績および fMRI の BOLD 信号の変化、さらには作業記憶に関わる領域間の機能結合の変化を検討するために、以下の解析を行う。はじめに、tDCS 直後と偽刺激直後の課題成績を対応のある t 検定(あるいはウイルクソンマッチドペア符号付き順位和検定)にて検定する。次に実課題時とコントロール課題時の BOLD 信号の差をブロックデザインにて、関心領域を全脳レベル、あるいは左 DLPFC に設定して、Statistical Parametric Mapping(SPM)法を用いて tDCS 実刺激直後と偽刺激直後で比較する。さらに実課題時とコントロール課題時の作業記憶に関わる領域間の機能結合変化を、dynamic causal modeling(DCM)法を用いて tDCS 実刺激直後と偽刺激直後で比較する。そして刺激間における脳機能データの変化を独立変数とし、刺激間における n-back 課題の成績あるいは POMS の変化を従属変数とする回帰分析を行い、行動データの変化と脳機能データ変化との関係を調べる。最後に tDCS 施行時と偽刺激施行時とで有害事象の種類および頻度を比較するため、生じた有害事象すべてについてマクネマー検定を行う。

### (倫理面への配慮)

研究への参加は個人の自由意思によるものとし、研究に同意し参加した後でも随時撤回が可能であること、研究に参加しない場合でも何ら不利益は受けないこと、個人のプライバシーは遵守されることを開示文書にて示し説明する。調査中に生じる身体・精神的負担についてはできるだけ軽減するように努める。本研究は実施施設の倫理委員会にて審議を受け、研究実施計画の承認を得た後に実施する。参加者には開示文書を用いて研究の目的・内

容に関して十分に説明し、参加者本人から文書にて同意を得られた後におこなわれる。

### C. 研究結果

(1) 高度医療申請等に関する厚生労働省との相談を経て、有効性・安全性のデータの蓄積を先行する方向となり、治療技術の習得及び実施体制を整え、平成 23 年 4 月からリクルートを開始した。

(2) 健常成人 18 名(うち脳機能データまで解析可能 17 名)を解析対象とした。3-back 課題の正答率(実刺激 vs. 偽刺激:  $0.863 \pm 0.094$  vs.  $0.870 \pm 0.103$ ,  $p=0.83$ )、誤答率(実刺激 vs. 偽刺激:  $0.021 \pm 0.028$  vs.  $0.012 \pm 0.015$ ,  $p=0.20$ )、および平均反応時間(実刺激 vs. 偽刺激:  $0.658 \pm 0.134$  vs.  $0.635 \pm 0.110$ ,  $p=0.40$ )、さらには POMS 得点すべてにおいて、刺激間で有意な差異は認められなかった。また 3-back 課題>0-back 課題における BOLD 信号の差についても、全脳レベル、左 DLPFC 関心領域いずれも刺激間で有意な結果は得られなかった。しかし、3-back 課題>0-back 課題における作業記憶に関わる領域間の機能結合については、実刺激は偽刺激と比べ、固有の結合としては前帯状皮質(ACC) 左 DLPFC の結合が有意により負の方向にはたらき( $p=0.022$ )左縁上回 左 DLPFC の結合が有意に正に強まり( $p=0.039$ )、左 DLPFC の自己結合の negative feedback が弱まる傾向( $p=0.076$ )および左 DLPFC 左縁上回の結合がより負の方向にはたらく傾向( $p=0.084$ )があり、3-back 課題による modulation では左 DLPFC 左縁上回の結合が 3-back 課題時において有意に強まった( $p=0.009$ )。行動データと脳機能データの間には、関連を見いだせなかった。なお、重篤な有害事象は認められなかった。

### D. 考察

(1) rTMS については、有効性・安全性に関するデータの蓄積を継続する。

(2) tDCS については、左 DLPFC 直上に陽極を置いた tDCS は、健常成人に対して安全に施行可能であり、作業記憶中の作業記憶に関わる脳領域間の機能的結合のいくつかに変化をもたらすことが示され、これは左 DLPFC の作業記憶に関わる脳領域との関連が、tDCS によって強まると考えて矛盾はないと思われる。

### E. 結論

従来の抗うつ療法の適応が難しい終末期を

含むがん患者のうつ病治療として、安全かつ簡便に施行可能と思われる rTMS 及び tDCS に着目し、その有用性の評価と治療効果の発現機序の検討を開始し、あるいは行った。

rTMS は、先行研究において、薬物療法と併用することで症状改善の立ち上がりを促進する報告もあり、今後は広くがん患者のうつ病に適応を拡大し、症例の蓄積とともに高度医療の申請へつなげていく。さらに、神経障害性疼痛等、うつ病以外への適応も期待される。

tDCS については、基礎的検討から左 DLPFC への tDCS が前頭葉機能を増強する可能性が示唆されたため、今後は終末期を含むがん患者のうつ病に対する臨床試験を計画、実行する予定である。

### F. 健康危険情報

特記すべきことなし。

### G. 研究発表

論文発表(英語論文)

1. Shirai Y, Ogawa A, Uchitomi Y, et al: Patients' perception of the usefulness of a question prompt sheet for advanced cancer patients when deciding the initial treatment: a randomized, controlled trial. *Psychooncology*. 21(7): 706-13, 2012
2. Ogawa A, Uchitomi Y, et al: Availability of Psychiatric Consultation-liaison Services as an Integral Component of Palliative Care Programs at Japanese Cancer Hospitals. *Jpn J Clin Oncol*. 42(1): 42-52, 2012
3. Shimizu K, Akechi T, Ogawa A, Uchitomi Y, et al: Clinical biopsychosocial risk factors for depression in lung cancer patients: a comprehensive analysis using data from the Lung Cancer Database Project. *Ann Oncol*. 23(8): 1973-9, 2012

論文発表(日本語論文)

1. 上山栄子, 小川朝生, 他: 反復経頭蓋磁気刺激によるラット海馬における神経細胞新生の増加. *精神神経学雑誌*, 114(9): 1018-1022. 2012
2. 松本禎久, 小川朝生: がん患者の症状緩和. *Modern Physician*. 32(9): 1109-1112, 2012

- |   |  |
|---|--|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>3. <u>小川朝生</u>: がん患者の精神心理的ケアの最大の問題点. <u>がん患者ケア</u>. 5(3): 55, 2012</li> <li>4. <u>小川朝生</u>: がん患者に見られるせん妄の特徴と知っておきたい知識. <u>がん患者ケア</u>. 5(3):56-60, 2012</li> <li>5. <u>小川朝生</u>: 悪性腫瘍(がん). <u>精神看護</u>. 15(4): 76-79, 2012</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>2. 実用新案登録なし。</li> <li>3. その他特記すべきことなし。</li> </ul> |
|---|--|

学会発表

- 1. 小川朝生: 医療者育成. 第25回日本総合病院精神医学会総会. 2012.11.大田区(シンポジウム演者)
- 2. 小川朝生: がん患者の有症率・相談支援のニーズとバリアに関する多施設調査. 第50回日本癌治療学会学術集会. 2012.10.25.横浜(ポスター)
- 3. 小川朝生: がん診療におけるせん妄. 第6回日本緩和医療学会年会. 2012.10.7.神戸市(シンポジウム演者)
- 4. 小川朝生: Cancer Specific Geriatric Assessment(CSGA)日本語版の開発. 第77回大腸がん研究会. 2012.7.6.港区(口演演者)
- 5. 小川朝生: 緩和ケアチームが精神心理的ケアを提供する工夫. in 第17回日本緩和医療学会学術大会. 2012. 神戸市.(シンポジウム座長)
- 6. 小川朝生: 緩和ケアにおける介入エビデンス. in 第17回日本緩和医療学会学術大会. 2012. 神戸市.(シンポジウム演者)
- 7. 小川朝生: 患者が意思決定できないときの対応. in 第17回日本緩和医療学会学術大会. 2012. 神戸市.(パネルディスカッション演者)
- 8. 小川朝生: 臨床心理士へのサイコオンコロジー教育. in 第25回日本サイコオンコロジー学会総会. 2012. 福岡市.(シンポジウム座長)
- 9. 小川朝生: 高齢者のサイコオンコロジー. in 第25回日本サイコオンコロジー学会総会. 2012. 福岡市.(シンポジウム演者)
- 10. 小川朝生: がん相談支援センターとサイコオンコロジーとの連携. in 第25回日本サイコオンコロジー学会総会. 2012. 福岡市.(シンポジウム座長)

H.知的財産権の出願・登録状況(予定を含む。)

- 1. 特許取得なし。