

the other systems, to decide how to work together and to communicate. They often feel 'consultation fatigue'. Also, the integration requires any of various staff to be involved at the clinical management. The cost of support staff can be overwhelming. For this reason, the approval of palliative care teams for national health insurance coverage encourages and facilitates the provision of psychiatric consultation-liaison services in palliative care programs under today's economic circumstances (25).

Most psychiatrists on palliative care teams see patients for direct consultation, assess their condition from various aspects and educate staff members regarding mental health problems. However, the quality and actual frequency of supportive care at each hospital varies. Psychiatrists are actively engaged in providing psychiatric care as well as coordination among physicians, nursing staff and the palliative care teams. On the other hand, educational activities are low in general. The key component to achieve the goal of full integration is the development of common clinical information systems. In previous studies, integrating information system is effective to facilitate communication between professionals (35). For approved palliative care teams, developing the information systems shared in the teams, such as clinical assessment tools, protocols about psychiatric treatment and education programs are needed. Also, for non-approved palliative care teams, establishment of a close contact and improving links between programs might be realistic strategies, rather than building up the full integration by constraint.

Our study had several limitations. First, the responses from our survey could be biased, because they were based on self-assessment and recalled information. Secondly, the response rate of the cancer hospitals with non-approved palliative care teams was low, possibly because low-activity institutions may be reluctant to participate in this type of survey. This may result in an overestimation of psychiatric consultation-liaison services and palliative care programs in cancer hospitals with non-approved palliative care teams. Third, the gold standard of psychosocial support has not yet been obtained. Although the questionnaire was generated based on a literature review and an expert panel, it has not been validated. The sphere of action of consultation-liaison psychiatry is complex, and it is difficult to identify new measurements for assessing the quality of the programs. It was recently suggested that the patients' subjective well-being and the medical team's difficulty in helping patients might be used to measure the effectiveness of consultation-liaison psychiatry. Further research is needed to improve the measurements applied to the consultation-liaison processes. Fourth, some results of this survey may reflect the impact from differences in country of practice and education.

In conclusion, these results suggest that the integration model between psychiatric consultation-liaison services and palliative care services holds some promise as an acceptable model for improving supportive care for patients with cancer. Although most designated cancer hospitals have a

psychiatric consultation-liaison service, significant gaps remain in the delivery of care. Additional research is needed to establish the level of synergistic effect between the psychiatric service and the palliative medicine.

Acknowledgements

We thank the staff who assisted in data management, including Ms. Nobue Taguchi and Ms. Yasuko Uchimura. We are also grateful to all respondents for completing the surveys.

Funding

This study was supported by the Cancer Foundation, Japanese Ministry of Health, Labour and Welfare.

Conflict of interest statement

None declared.

References

- Seow H, Barbera L, Sutradhar R, Howell D, Dudgeon D, Atzema C, et al. Trajectory of performance status and symptom scores for patients with cancer during the last six months of life. *J Clin Oncol* 2011;29:1151-8.
- Cleeland CS. Symptom burden: multiple symptoms and their impact as patient-reported outcomes. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2007;16-21.
- Temel JS, Greer JA, Muzikansky A, Gallagher ER, Admane S, Jackson VA, et al. Early palliative care for patients with metastatic non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2010;363:733-42.
- Hui D, Elsayem A, De la Cruz M, Berger A, Zhukovsky DS, Palla S, et al. Availability and integration of palliative care at US cancer centers. *JAMA* 2010;303:1054-61.
- Board INCP. *Improving Palliative Care for Cancer*. Washington, DC: Institute of Medicine, 2001.
- Care NCPIQP. *Clinical Practice Guidelines for Quality Palliative Care* 2nd edn, 2009. http://www.nationalconsensusproject.org/Guidelines_Download.asp.
- Higginson JI, Finlay I, Goodwin DM, Cook AM, Hood K, Edwards AG, et al. Do hospital-based palliative teams improve care for patients or families at the end of life? *J Pain Symptom Manage* 2002;23:96-106.
- Bruera E, Brenneis C, Michaud M, MacDonald RN. Influence of the pain and symptom control team (PSCT) on the patterns of treatment of pain and other symptoms in a cancer center. *J Pain Symptom Manage* 1989;4:112-6.
- Excellence Nfrc. *Psychological Support Services. Improving Supportive and Palliative Care for Adults*. London: National Institute for Clinical Excellence, 2004;74-85.
- Jacobs LG, Bonack K, Burton W. Can palliative care reports improve end-of-life care for hospitalized patients? *J Pain Symptom Manage* 2002;24:299-311.
- Morita T, Fujimoto K, Tei Y. Palliative care team: the first year audit in Japan. *J Pain Symptom Manage* 2005;29:458-65.
- Follwell M, Brnman D, Le LW, Wakimoto K, Secareccia D, Bryson J, et al. Phase II study of an outpatient palliative care intervention in patients with metastatic cancer. *J Clin Oncol* 2009;27:206-13.
- Foley KM. Improving palliative care for cancer: a national and international perspective. *Gynecol Oncol* 2005;99(Suppl 1):S213-4.
- Zabora J, BrintzenhofeSzoc K, Curbow B, Hooker C, Piantadosi S. The prevalence of psychological distress by cancer site. *Psychooncology* 2001;10:19-28.

- Mitchell AJ, Chan M, Bhatti H, Halton M, Grassi L, Johnsen C, et al. Prevalence of depression, anxiety, and adjustment disorder in oncological, haematological, and palliative-care settings: a meta-analysis of 94 interview-based studies. *Lancet Oncol* 2011;12:160-74.
- McCartney CF, Cahill P, Larson DB, Lyons JS, Wada CY, Pincus HA. Effect of a psychiatric liaison program on consultation rates and on detection of minor psychiatric disorders in cancer patients. *Am J Psychiatry* 1989;146:898-901.
- Maguire P. Improving the detection of psychiatric problems in cancer patients. *Soc Sci Med* 1985;20:819-23.
- Maguire P, Faulkner A, Regnard C. Eliciting the current problems of the patient with cancer—a flow diagram. *Palliat Med* 1993;7:151-6.
- Kissane DW, Smith GC. Consultation-liaison psychiatry in an Australian oncology unit. *Aust NZ J Psychiatry* 1996;30:397-404.
- Grassi L, Grilli P, Rigatelli M, Gala C. Psychosocial problems secondary to cancer: an Italian multicentre survey of consultation-liaison psychiatry in oncology. Italian Consultation-Liaison Group. *Eur J Cancer* 2000;36:579-85.
- Ford S, Lewis S, Fallowfield L. Psychological morbidity in newly referred patients with cancer. *J Psychosom Res* 1995;39:193-202.
- John L, Shuster J, Irene J, Higginson. Hospice and palliative care: a psychiatric perspective. In: Harvey Max, Chochinov WB, editors. *Handbook of Psychiatry in Palliative Medicine*. New York: Oxford University Press 2009;3-12.
- Matthews BA, Baker F, Spillers RL. Healthcare professionals' awareness of cancer support services. *Cancer Pract* 2002;10:36-44.
- Leutz WN. Five laws for integrating medical and social services: lessons from the United States and the United Kingdom. *Milbank Q* 1999;77:77-110, iv-v.
- Uchitomi Y, Okamura H, Minagawa H, Kugaya A, Fukue M, Kagaya A, et al. A survey of Japanese physicians' attitudes and practice in caring for terminally ill cancer patients. *Psychiatry Clin Neurosci* 1995;49:53-7.
- Uchitomi Y, Stigihara J, Fukue M, Karamoto Y, Akechi T, Oomori N, et al. Psychiatric liaison issues in cancer care in Japan. *J Pain Symptom Manage* 1994;9:319-24.
- Uchitomi Y. Psycho-oncology in Japan: history, current problems and future aspect. *Jpn J Clin Oncol* 1999;29:411-2.
- Murray AM, Arko C, Chen SC, Gilbertson DT, Moss AH. Use of hospice in the United States dialysis population. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006;1:1248-55.
- Yamagishi A, Morita T, Miyashita M, Akizaki N, Kizawa Y, Shirahige Y, et al. Palliative care in Japan: current status and a nationwide challenge to improve palliative care by the Cancer Control Act and the Outreach Palliative Care Trial of Integrated Regional Model (OPTIM) study. *Am J Hosp Palliat Care* 2008;25:412-8.
- Grassi L, Giraldi T, Messina EG, Magnani K, Valle E, Carlei G. Physicians' attitudes to and problems with truth-telling to cancer patients. *Support Care Cancer* 2000;8:40-5.
- Pomerantz A, Cole BH, Watts BV, Weeks WB. Improving efficiency and access to mental health care: combining integrated care and advanced access. *Gen Hosp Psychiatry* 2008;30:546-51.
- Donabedian A. Evaluating the quality of medical care. *Milbank Mem Fund Q* 1966;44:166-203.
- Maguire P. The psychological impact of cancer. *Br J Hosp Med* 1985;34:100-3.
- Jacobsen PB. Screening for psychological distress in cancer patients: challenges and opportunities. *J Clin Oncol* 2007;25:4526-7.
- Masso M, Owen A. Linkage, coordination and integration: evidence from rural palliative care. *Aust J Rural Health* 2009;17:263-7.
- Andrew Billings J, Block SD. Integrating psychiatry and palliative medicine: the challenges and opportunities. In: Harvey Max, Chochinov WB, editors. *Handbook of Psychiatry in Palliative Medicine*. New York: Oxford University Press 2009;13-9.
- Ogawa A, Shimizu K, Akizaki N, Uchitomi Y. Involvement of a psychiatric consultation service in a palliative care team at the Japanese cancer center hospital. *Jpn J Clin Oncol* 2010;40:1139-46.
- Rabow MW, Smith AK, Braun JL, Weissman DE. Outpatient palliative care practices. *Arch Intern Med* 2010;170:654-5.

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

上山栄子¹⁾, 鶴飼 聡¹⁾, 小川朝生²⁾, 山本雅清²⁾, 川口俊介²⁾,
石井良平²⁾, 篠崎和弘¹⁾

Eiko Ueyama, Satoshi Ukai, Asao Ogawa, Masakiyo Yamamoto, Shunsuke Kawaguchi,
Ryouhei Ishii, Kazuhiro Shinosaki

うつ病に対する反復経頭蓋磁気刺激 (rTMS) の作用機序は未だ解明されていないが、最近の動物を用いた研究からは、海馬の神経細胞新生が抗うつ薬や電気けいれん療法を含む種々のうつ病治療の効果発現に関与している可能性が示唆されている。そこで、本研究では連日の rTMS がラットの海馬の神経細胞新生に及ぼす効果について検討した。強制水泳試験を用いて抗うつ効果が報告された先行研究に準じて直径 70 mm の 8 の字コイルを用い、刺激強度は同規格の rTMS 装置の最大出力の 70%、刺激頻度は 25 Hz、刺激時間を 10 秒とした。先行研究の 5 日間よりも長い 14 日間連日、1 日 1 回の bromodeoxyuridine (BrdU) の投与と 1,000 発/日の rTMS を施行した後、海馬歯状回における細胞増殖について免疫組織化学的に検討した。rTMS 施行群では、海馬歯状回における BrdU 陽性細胞が sham 刺激群と比較して有意に増加していた。結果は連日の rTMS によって海馬の神経細胞新生が増加することを示すとともに、この増加が抗うつ効果に関与している可能性を示唆する。

〈索引用語〉神経細胞新生, 海馬, 経頭蓋磁気刺激, ラット, うつ病

はじめに

反復経頭蓋磁気刺激 (repetitive transcranial magnetic stimulation: rTMS) は非侵襲的に反復して脳を電気刺激する技術の 1 つである。現在、種々の精神・神経疾患に対して rTMS を用いた治療の臨床研究が行われているが、症例数や有効性の報告はうつ病に対するものが圧倒的に多い^{2,3)}。一方、rTMS の抗うつ効果の作用機序については、ヒトの脳機能画像を中心とした検討とともに、げっ歯類などの動物を用いた神経生物学的な検討も多数報告されているが、未だ解明されていないのが現状である⁴⁾。

そのような中で、海馬での神経細胞新生が種々のうつ病の治療効果発現に、中心的ではないかもしれないが、関与している可能性を示唆する報告がある⁵⁾。例えば、マウスの脳の一部に X 線を照射して海馬の神経細胞新生を阻害すると抗うつ薬の効果が認められなくなると報告されたり⁶⁾、抗うつ薬の慢性投与や、ヒトの電気けいれん療法に相当する電気けいれん刺激によって海馬の神経細胞新生が促進されることがげっ歯類^{7,8)}や霊長類⁹⁾で報告されている。

これらの報告からは、ヒトのうつ病の治療で用いるような連日の rTMS が海馬の神経細胞新生

を増加させ、その増加がうつ病治療の効果発現に関与する可能性が示唆されるが、げっ歯類を用いて連日の rTMS が海馬の神経細胞新生に及ぼす効果を検討した報告はこれまでに 1 編のみであり、その検討では有意な増加は認められなかった¹⁾。この否定的な結果には種々の要因が想定されるが、ヒトのうつ病の治療はもとより、実験動物モデルにおいても最適な rTMS の刺激条件が確立していない現状を考えると、用いられた rTMS の刺激条件が適切ではなかった可能性がその 1 つに挙げられる。そこで、本研究では、強制水泳試験によるラットに対する rTMS の抗うつ効果の検討で Sachdev らが用いた刺激条件¹¹⁾にできるだけ準じて rTMS を施行し、rTMS が海馬の神経細胞新生に及ぼす効果について予備的に検討した。

1. 研究の方法および結果

1. rTMS と BrdU 投与

rTMS には Magstim 社製の Magstim Super Rapid を用いた。16 週齢の雌性 Sprague-Dawley ラットを rTMS 施行群 (実刺激群; n=5) と sham 刺激群 (対照群; n=5) に分け、直径 70 mm の 8 の字コイルを用い、刺激強度は rTMS 装置の最大出力の 70%、刺激頻度は 25 Hz、刺激時間は 10 秒で、頭部に 1,000 発/日、14 日間連日 rTMS を施行した。コイル面は頭部に対して接線方向とし、ハンドルをラットの体部に平行となるようにした。sham 刺激ではコイル面を頭部に対して垂直にし、他の全ての刺激条件は実刺激群と同一とした。両群ともに実験期間中にけいれんや特段の見かけの行動上の変化は認めなかった。刺激期間中、bromodeoxyuridine (BrdU) を rTMS 施行後に連日腹腔内投与し、最終刺激の 24 時間後に灌流固定した。

2. 免疫組織学的検討

最終刺激終了 24 時間後、ラットを深麻酔下に 4% パラホルムアルデヒド液にて灌流固定を行い、後固定後、摘出脳を用いて海馬を含む冠状断で 5 μm のパラフィン切片を作製した。脱パラ

イン後、抗 BrdU 抗体を一次抗体として反応後、ABC 法を経て 3,3'-diaminobenzidine tetrahydrochloride (DAB) を用いて発色させ、hematoxylin で対比染色し、BrdU 陽性細胞数をカウントした。また、二重免疫組織染色では抗 BrdU 抗体、抗 neuron-specific class III β-tubulin (TuJ1) 抗体を一次抗体として反応後、biotinylated donkey anti-rat IgG と Cy3-conjugated donkey anti-mouse IgG、Cy2-conjugated streptavidin を使用し、蛍光顕微鏡にて観察した。

3. 統計学的解析

カラー 3 CCD カメラを備えた顕微鏡 (Eclipse E800) にて画像を取り込み、一個体あたり 6 切片ずつ (−2.8mm~−4.5mm, relative to bregma¹²⁾) 歯状回の顆粒細胞層 (granule cell layer: GCL)、下顆粒細胞層 (subgranular zone: SGZ) における BrdU 陽性細胞数をカウントした。実刺激群、対照群で海馬歯状回の GCL、SGZ の面積を NIH Image を用いて計測し、単位面積あたりの BrdU 陽性細胞数を算出した。次に、各個体あたり少なくとも 50 以上の BrdU 陽性細胞について、抗 TuJ1 抗体との二重染色の割合を解析した。統計検定は Student の t 検定を用い、p<0.05 を有意とした。

4. 結果

ほとんどの BrdU 陽性細胞は SGZ に認められた。実刺激群では対照群と比較し、海馬歯状回の GCL、SGZ における単位面積あたりの BrdU 陽性細胞数の有意な増加を認めた (図 1, 2)。

抗 BrdU 抗体とニューロンのマーカーである TuJ1 に対する抗体を用いた蛍光二重染色では、BrdU 陽性細胞の約 80% が TuJ1 陽性であったが、2 群間での差は認められなかった (実刺激群 81.3±2.5%, 対照群 80.4±3.1%)。

II. 考 察

本研究では、連日の rTMS がラットの海馬歯

著者所属：1) 和歌山県立医科大学医学部神経精神医学教室、2) 大阪大学大学院医学系研究科精神医学教室
本論文は、PCN 誌に掲載された最新の研究論文¹³⁾を編集委員会の依頼により、著者の 1 人が日本語で書き改め、その意義と展望などにつき加筆したものである。

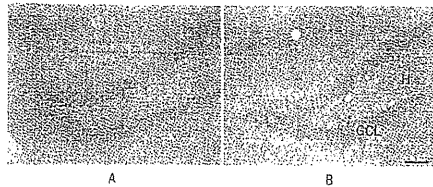


図1 対照群 (A), rTMS 施行群 (B) のラット海馬歯状回における BrdU 陽性細胞
Scale bar: 100 μ m. GCL, granule cell layer; H, hilus.

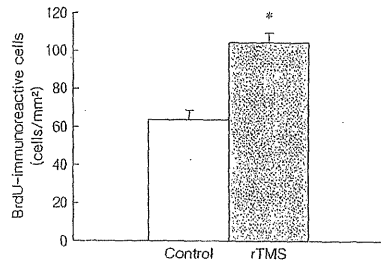


図2 歯状回における単位面積あたりのBrdU陽性細胞数
連日のrTMSによりBrdU陽性細胞数が増加した
(対照群 63.1 ± 5.1 cells/mm², rTMS 施行群 102.3 ± 6.4 cells/mm², *p < 0.05).

状回の神経細胞新生に及ぼす効果について検討し、BrdU陽性細胞の有意な増加を認めた。rTMSによる海馬の神経細胞新生を検討したこれまでの報告ではその増加は示されておらず、本研究は、我々の知る限りrTMSによる増加を示した初めての報告である。

本研究は、げっ歯類^{6,7,12,14}や霊長類⁹において電気けいれん刺激や種々の抗うつ薬の慢性投与により海馬の神経細胞新生が促進されるというこれまでの報告と同様の結果を連日のrTMSを用いて示した。本研究ではうつ病のモデル動物を用いておらず、行動実験も行っていないが、結果は海馬の神経細胞新生が連日のrTMSの抗うつ効果に関与している可能性を示唆するものである。

本研究の刺激条件は、強制水泳試験によってrTMSの抗うつ効果を報告したSachdevらの先

行研究¹¹に準じて設定した。すなわち、彼らと同じ規格の刺激装置と8の字コイルを用い、コイル面を頭部に対して接線方向にあて、刺激パラメーター(刺激頻度は25 Hz、刺激強度はrTMS装置の最大出力の70%、刺激回数は1,000発/日)も彼らの報告に準じた。刺激頻度は、彼らが1, 5, 15, 25 Hzの4条件で実験し、最も効果があると報告した25 Hzに設定した。ただし、刺激回数については、彼らの用いた5日間ではなく、ヒトの臨床研究でも用いられる程度の14日間として連日rTMSを施行した²⁰。

rTMSによるラットの海馬の神経細胞新生の検討の過去の報告はCzehらによるもの1編のみであるが、その報告では有意な増加は認められなかった¹¹。本研究において、Czehらの検討に比べてより高い刺激頻度(25 Hz対20 Hz)で多数回(14,000発/日対5,400発/日)の刺激を行ったことが、海馬の神経細胞新生の促進に有効であった可能性が考えられる。

ラットの脳に対するrTMSでは、単回のTMSで生じる電流や電場の強度と分布にかかわる刺激条件、例えばげっ歯類の小さな脳に対するコイルの大きさ、形状、刺激部位なども重要な検討事項である³。Czehらの検討では本研究と異なり、電流や電場の強度や分布を理論的に推定したうえで刺激条件を設定し、ラット用の小さな円形コイルを用いて左前頭部を刺激している。今後、本研究で用いた刺激条件で生じる電流や電場の強度や分布を理論的に推定し、それらがどのように海馬の神経細胞新生に影響したかを評価する必要がある。

BrdUの投与回数について、先行研究の多くは実験全体で1回あるいは数回程度投与し、約1ヵ月後に海馬の神経細胞新生を検討しているのに対して、本研究では14日間連日rTMSとBrdU投与を行い、最終投与の翌日に灌流固定しているため、14日間の実験期間全体での増殖を評価していることになるので、本研究の結果を先行研究と比較する際には注意が必要である。また、本研究では新生細胞の生存については検討していない。より正確に比較、議論をするためには、本研究で用いたrTMSの刺激条件と先行研究で用いられたBrdUの投与プロトコルを用いて検討することを含め、さらなる検討が必要である。

III. 苦勞・工夫したこと

種々のうつ病治療の効果発現に海馬の神経細胞新生が共通して関与している可能性が先行研究から示唆されているので、rTMSを用いて同様の検討を行った本研究のアイデア自体は特段画期的なものではない。

しかし、最適なrTMSの刺激条件に関して、ヒトの場合でも確定したものはないものの、刺激部位(多くは左前頭前野)、刺激頻度(10 Hz以上)、刺激強度、1日あたりの刺激数、回数などについて、ある程度のコンセンサスが得られた条件が存在するのに対して、ラットの脳に対するrTMSの検討のこれまでの報告は海馬の神経細胞新生以外のものを含めても数少ないうえに、刺激部位やコイルの大きさ・形状を含む刺激条件の差異が大きかったために、これらを参考にして本研究で用いる刺激条件を設定する際に苦慮した。

このようにラットの脳に対するrTMSの報告が少ない理由の1つとして、ヒトに比べて格段に脳や前頭葉が小さいことが挙げられる。小型のコイルで高頻度刺激すると容易にコイルの温度が上昇するのでコイルを多数用意して何度も取り替えるという煩雑さに加えて、小さな脳のために正確な局所刺激が難しい、ヒトと比べて相対的に広範な脳領域で電流が誘導される、導電体である脳が小さいと磁場強度が同じでも誘導電流が小さくな

るなどの問題点が予想された。Czehらは刺激部位や誘導電流の問題は、小型のコイルを用い、さらに電流や電場の強度や分布を理論的に推定することでクリアしたと主張している。しかし、治療の作用機序に関連する、連日のrTMSの「慢性効果」には神経回路を介した脳全体のneuro-modulationが関与すると想定されるので、局所の電気刺激をヒトの条件にできるだけ近似させることは重要ではあるが、それを十分に行ってもラットの脳に抗うつ効果に関連する効果や変化が得られる保障はないと判断し、結局、コイルが大きくなり、また誘導電流の理論的な推定を行っていない問題はあるものの、強制水泳試験で抗うつ効果を示した実績のあるSachdevららを用いたrTMSの刺激条件に準じた条件を本研究では用いることにした。

ただし、本研究での刺激日数はSachdevらの5日に対し、ヒトで抗うつ効果を発揮するのに最低限必要と考えられる14日間とした(ヒトでは週毎に5日の施行と2日の休みを繰り返すので、本研究での日数はヒトの約3週間分に相当する)。一方で、神経細胞新生が何日程度のrTMSで有意に増加するのかを推測できる過去のデータがなかったため、その日数の推定やsurvivalの検討が困難となるが神経細胞新生の増加を捉える可能性が少しでも上がることを優先して、BrdUの投与についてはrTMSの期間中連日施行するという先行研究と比べてやや変則的なプロトコルを用いた。

おわりに

本研究は、14日間連日のrTMSによってラットの海馬の神経細胞新生が増加することを示した。先行研究の結果と合わせて考えると、この結果は海馬の神経細胞新生がrTMSの抗うつ効果に関与している可能性を示唆するが、その可能性は推測の域を出ないものであり、うつ病のモデル動物や行動実験を用いての検討が、前述の電流や電場の強度・分布の理論的推定、BrdUの投与方法の変更とともに今後の課題と考えられる。

一方、rTMSによる海馬の神経細胞新生の増加が示されたので、この増加を客観的な指標としてラットでの最適なrTMSの刺激条件を求めることができれば、ヒトのうつ病に対するrTMS治療での最適な刺激条件を検討する際に、ヒトへのあてはめには難しい面もあるものの、ラットを用いた基礎的な知見が、臨床症状の改善とは全く異なった次元の判断の指標として寄与できる可能性が期待される。

文 献

1) Czeh, B., Welt, T., Fischer, A.K., et al.: Chronic psychosocial stress and concomitant repetitive transcranial magnetic stimulation: effects on stress hormone levels and adult hippocampal neurogenesis. *Biol Psychiatry*, 52; 1057-1065, 2002

2) Gross, M., Nakamura, L., Pascual-Leone, A., et al.: Has repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) treatment for depression improved? A systematic review and meta-analysis comparing the recent vs. the earlier rTMS studies. *Acta Psychiatr Scand*, 116; 165-173, 2007

3) Keck, M.E., Welt, T., Post, A., et al.: Neuroendocrine and behavioral effects of repetitive transcranial magnetic stimulation in a psychopathological animal model are suggestive of antidepressant-like effects. *Neuropsychopharmacology*, 24; 337-349, 2001

4) Loo, C.: TMS in the treatment of major depressive disorder. *The Oxford Handbook of Transcranial Stimulation*. (ed. by Wassermann, E., Epstein, C., et al.). Oxford University Press, Oxford, p.633-660, 2008

5) Loo, C.K., Mitchell, P.B.: A review of the efficacy of transcranial magnetic stimulation (TMS) treatment for depression, and current and future strategies to optimize efficacy. *J Affect Disord*, 88; 255-267,

2005

6) Madsen, T.M., Treschow, A., Bengzon, J., et al.: Increased neurogenesis in a model of electroconvulsive therapy. *Biol Psychiatry*, 47; 1043-1049, 2000

7) Malberg, J.E., Eisch, A.J., Nestler, E.J., et al.: Chronic antidepressant treatment increases neurogenesis in adult rat hippocampus. *J Neurosci*, 20; 9104-9110, 2000

8) Paxinos, G., Watson, C.: *The Rat Brain in Stereotaxic Coordinates*. Academic Press, Sidney, 1986

9) Perera, T.D., Coplan, J.D., Lisanby, S.H., et al.: Antidepressant-induced neurogenesis in the hippocampus of adult nonhuman primates. *J Neurosci*, 27; 4894-4901, 2007

10) Post, A., Keck, M.E.: Transcranial magnetic stimulation as a therapeutic tool in psychiatry: what do we know about the neurobiological mechanisms? *J Psychiatr Res*, 35; 193-215, 2001

11) Sachdev, P.S., McBride, R., Loo, C., et al.: Effects of different frequencies of transcranial magnetic stimulation (TMS) on the forced swim test model of depression in rats. *Biol Psychiatry*, 51; 474-479, 2002

12) Sahay, A., Hen, R.: Adult hippocampal neurogenesis in depression. *Nat Neurosci*, 10; 1110-1115, 2007

13) Santarelli, L., Saxe, M., Gross, C., et al.: Requirement of hippocampal neurogenesis for the behavioral effects of antidepressants. *Science*, 301; 805-809, 2003

14) Scott, B.W., Wojtowicz, J.M., Burnham, W.M.: Neurogenesis in the dentate gyrus of the rat following electroconvulsive shock seizures. *Exp Neurol*, 165; 231-236, 2000

15) Ueyama, E., Ukai, S., Ogawa, A., et al.: Chronic repetitive transcranial magnetic stimulation increases hippocampal neurogenesis in rats. *Psychiatry Clin Neurosci*, 65; 77-81, 2011

【症状緩和の実例】

⑥ がん患者の症状緩和
—精神症状(せん妄, 抑うつ, 睡眠障害など)・倦怠感

松本 禎久* | 小川 朝生**

ポイント

- ◎精神症状は、がん患者のQOLをいちじるしく低下させるため、正しく評価して、症状を緩和することが重要である。
- ◎精神症状は、医療者により過小評価されてしまうことが多く、注意が必要である。
- ◎がん患者によくみられる精神疾患は、適応障害・うつ病・せん妄であり、終末期が近づくくとせん妄の頻度が高くなる。
- ◎身体状況がよくないがん患者においては、投与する薬物を慎重に検討する必要がある。
- ◎倦怠感、30~80%のがん患者が経験する、QOLを低下させる症状であり、積極的に尋ねることが重要である。

キーワード がん, 精神症状, 不安, 抑うつ, せん妄, 倦怠感

* 国立がん研究センター東病棟 緩和医療科・精神腫瘍科 ** 国立がん研究センター東病棟 臨床開発センター 精神腫瘍学開発部

はじめに

がん患者は、診断から終末期に至るまで多くの苦痛を体験する。精神症状は、がん患者に苦痛をもたらし、QOLのいちじるしい低下を引き起こすため、精神症状を正しく評価して症状を緩和することは重要である。本稿では、がん患者に多くみられる精神症状、精神疾患および倦怠感について概説する。

◎精神症状

1. 不安
不安は誰もが経験する不快な感情であるが、がん患者は特にさまざまな不安を抱えていることが多い。不安は、脅威に対する適応的な反応であることが多く、時に強い不安症状が現れ、日常生活に支障をきたす病的な状態を呈することもある。

症状としては、落ち着きのなさ、恐怖感、緊張感などの精神的不安や動悸、息苦しさ、発汗などの自律神経症状を呈する。病的な不安は、全般的なQOLの低下と関連し、積極的な対応が必要となる。病的な不安は、うつ病やせん妄の症状である場合もあり、病的な不安を引き起こす疾患をしっかりと診断し、治療を行うことが重要である。

治療としては、精神療法(全身の筋弛緩法など)に加えて、薬物療法としてベンゾジアゼピン系薬剤や抗うつ薬(選択的セロトニン再取り込み阻害薬:SSRI)を使用することが多い。せん妄による不安症状が疑わしい場合にはベンゾジアゼピン系薬剤の使用は避ける。

2. 抑うつ
抑うつとは、憂うつである。落ち込んだ気持ちである。何もかもがつまらない、何をしても気が湧かない、といった気分のことを指す。一時

的な抑うつは多くの人が経験する症状であるが、持続する抑うつが存在する場合には、うつ病や適応障害といった精神疾患であることが多い。また、躁うつ病やせん妄など、他の精神疾患も念頭におく必要がある。特に終末期がん患者においては、せん妄による症状であることが少なくない。

3. 不眠

30～50%のがん患者において認める頻度の高い症状の一つである。がん患者における不眠の原因は身体的・心理的・精神医学的・薬理学的なものなど多様であり、その背景を十分に評価する必要がある。また、不眠の原因として、せん妄やうつ病などの精神疾患が存在している場合もあり、十分な注意が必要である。対応としては、可能であれば不眠の原因を除去することをまずは考える。

せん妄のリスクが少なければ、睡眠のパターンに合わせて、睡眠薬を使用する。最近ではメラトニン受容体アゴニストであるラメルテオンを使用することもある。薬物療法以外に、原発性不眠症に対しては認知行動療法が有効であることも報告されている。

4. 眠気

眠気は、他の症状と比べて医療者に重要視されないことが多いが、注意力の低下や日常生活動作能力の低下をもたらすことで、患者にとって苦痛となり、QOLを低下させることがしばしばみられる。

がん患者に眠気をもたらす原因としては、薬剤性、代謝性、中枢神経障害、体力消耗状態、睡眠障害・うつ病・せん妄などの精神医学的問題などが考えられる。対処としては、まずは眠気の原因を評価し、原因を除去する治療を可能であれば行うことが第一である。精神刺激薬の投与が有効である場合もあるが、メチルフェニデートなどの精神刺激薬はわが国では使用が厳しく規制されている。ペモリンやコリンエステラーゼ阻害薬を用いることもあるが、エビデンスに乏しい。

終末期において眠気を伴わずに症状の緩和を図ることが難しい場合には、本人が眠気を苦痛と感じているかどうかという評価も重要である。

5. 不穏（精神運動興奮）

一般的に不穏という言葉が使用されているが、精神医学的には精神運動興奮といえる。急性の発症となることが多く、緊急の対応が必要なが多い。原因としては、せん妄がもっとも多いと考えられ、見当識障害、短期記憶障害、注意力障害の有無を確認する必要がある。せん妄他に鑑別すべきものとして、アカシジア、認知症の周辺症状（BPSD）、うつ病の激越状態が挙げられる。また、不穏を呈する患者を診た場合には、痛み、尿意、身体的拘束などの身体的に不快な身体刺激によって、不穏が増強している可能性にも留意が必要である。

◎精神疾患

がん患者によくみられる精神疾患は、適応障害、うつ病、せん妄であり、終末期が近づくとせん妄の頻度が高くなる。

1. せん妄

せん妄とは、身体的・環境的な負荷により、脳が機能的な破綻をきたした状態であり、変動する意識障害や認知機能障害によって特徴づけられる。せん妄の発症要因を図1に示す。せん妄は、担当入院患者においては約25%、終末期がん患者においては約85%に認め、実際の臨床で頻回に遭遇する疾患である。せん妄は、患者にとって苦痛な体験といわれており、予防と早期発見が重要であるが、実際の臨床現場ではしばしば見落とされている。見落とされる原因として、①見当識や記憶の問題がアセスメントから抜ける、②見当識障害が軽視される、③症状は一時的なもので続かないと考える、④気分的なものや心理的なものとする、⑤応答があるから認知は正常と判断する、といった理由が考えられる。せん妄の症状としては、不穏行動や幻覚が目目されがちだが、実際には睡眠覚醒サイクルの障害や注意障害などの頻度が高い。よって、不眠、注意力の低下、とまどい、固い表情、不安、焦燥など通常と異なる様子がある場合には、医療者はせん妄に留意する必要がある。せん妄が疑わしい場合やせ

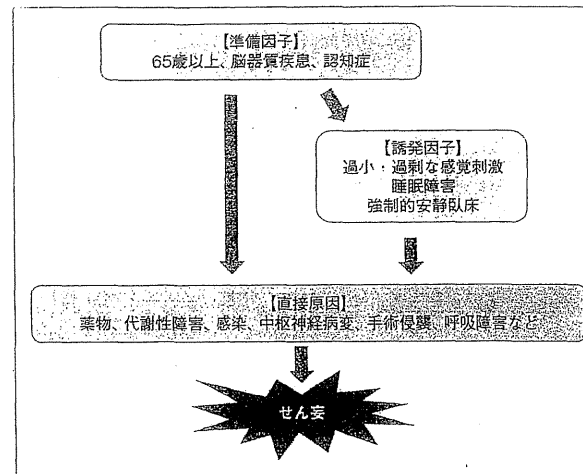


図1 せん妄の発生要因

ん妄を起こす可能性が高い場合には、せん妄を増悪させる可能性があるベンゾジアゼピン系薬剤は避けることが重要である。また、せん妄によって身体症状の訴えが強くなることもあり、訴えに合わせて過剰に鎮痛薬や鎮静薬を使用することで、せん妄がさらに悪化してしまうことがある。

せん妄の治療の基本は原因を取り除くことである。原因の除去以外に必要な対応としては、環境の調整、本人・家族へのせん妄に関する説明、抗精神病薬の投与、危険物の除去による安全確保などを検討する必要がある。がんの進行に伴い原因の除去が難しくなる終末期の場合には、薬剤によって鎮静状態を維持することも選択肢の一つであり、治療の目標について本人・家族およびかわる医療者スタッフとの話し合いが重要となる。

2. 適応障害

がん患者にもっとも多くみられる精神疾患であり、強い心理的ストレスのために日常生活への適応に支障をきたすほどの不安や抑うつなどを呈する反応性の疾患である。うつ病や不安障害と鑑別する必要がある。治療としては、心理教育的介入、支持的療法などの精神療法や環境調整が主体

となるが、症状が強い場合や早期の症状改善が望ましい場合には、抗不安薬や抗うつ薬による薬物療法が適応となる。抗うつ薬としては、選択的セロトニン取り込み阻害薬（SSRI）、セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬（SNRI）、ノルアドレナリン作動性抗うつ薬（NaSA）を使用する。

3. うつ病

がん患者の5%前後がうつ病と診断されるといわれている。がん患者におけるうつ病は、全般的なQOLの低下、抗がん治療に対するアドヒアランスの低下、自殺などさまざまな問題に影響を与えるため、早期に適切な治療を導入することが重要であると考えられている。

がん患者のように身体的に衰弱している場合には、抑うつは診断が難しく、見逃されやすいと言われている。これには、抑うつに伴う身体症状ががんに伴う症状や治療に伴う有害事象として捉えやすいこと、がんという疾患の深刻さに「自然な心理反応」と考えること、精神症状を評価することへのためらい、医療者側の知識不足なども関係している。一方で、抑うつ症状は、痛みが適切に緩和されていない場合に生じることが示され

ており、身体症状の緩和も重要である。また、患者がうつ病に罹患している場合には意思決定能力が低下することがあり、治療に関する意思決定能力を正しく評価することも重要となる。身体状況のよくない患者や終末期がん患者においては、せん妄によって抑うつや不安の症状が引き起こされている可能性もあるため、鑑別が重要である。特に低活動型のせん妄はうつ病と見誤りやすい。

治療は、抗うつ薬を中心とした薬物療法や精神療法を行う。ただし、身体状況が良くない場合には抗うつ薬投与によってせん妄を惹起することがあり、また、予後が1ヵ月以内と考えられる場合には抗うつ薬投与による改善が期待できないため、終末期がん患者に対する抗うつ薬の投与は慎重に判断する必要がある。

4. 不安障害

前述のように、がん患者が不安を抱えることは多いが、時に精神疾患の診断基準に該当することもある。強い不安は、適応障害に該当する頻度が高いが、数%の割合でパニック障害、全般性不安障害、外傷後ストレス障害などの診断を満たすといわれている。対応としては、精神療法および抗うつ薬(SSRI, SNRI, NaSSA)や抗不安薬による薬物療法が適応となる。

5. てんかん

がん患者の約10%になんらかのけいれん発作を認めるともいわれ、原因としては頭蓋内転移や代謝異常などが多いと考えられる。最近では、進行がん患者に生じる傾眠や意識障害のなかに、明らかにけいれんを伴わない無けいれん性てんかん発作が原因となっているものもしばしばみられることが報告されており、意識障害を有する患者を診察する場合にはてんかん発作も念頭に置く必要がある。

6. その他の併存する精神疾患

認知症、統合失調症、パーソナリティ障害、アルコール依存などのもとにも罹患している疾患もがん治療において問題となる。特に、高齢者の増加に伴って患者数が増加している認知症への対応は今後重要な課題である。認知症は、せん妄・抑うつリスクファクターであること、療養生活

におけるセルフケア能力の低下、治療に関する意思決定能力が低下している可能性があることなどが問題となり、適切な支援体制を提供することが望ましい。

◎倦怠感

倦怠感とは、抗がん治療中の患者やサバイバーを含む多くのがん患者が経験する症状であり、その頻度は30~80%にも及ぶ。倦怠感とは、「がんやがん治療に関連した身体的・精神的・認知的な疲労という苦痛を伴う持続する主観的な感覚」と定義されており、患者のQOLをいちじるしく低下させる症状である。一方、医師と患者の間では、倦怠感について取り上げられることが少ないといわれており、積極的に尋ねることが重要と考えられる。評価にはcancer fatigue scaleなどを用いてもよい。

倦怠感とは複合的な要因から生じることが多く、それらの一つひとつの要因に対応することが治療の原則であるが、終末期に近いほど原因の除去が困難となることが多い。また、倦怠感とは、抑うつや睡眠障害などの精神症状の関連も指摘されており、注意が必要である。その他の対応としては、薬物療法(ステロイド、プロゲステロン、精神刺激薬など)、エネルギー温存療法、環境調整などを検討する。運動療法の有効性も報告されている。

まとめ

がん患者で問題となる精神症状について概説した。がん患者においては、精神心理的なストレスも強く、がん自体や抗がん治療により生じる身体症状も伴うため、精神症状の評価や対応を細やかに行うことが重要である。われわれの施設が編集を行った精神腫瘍学クイックリファレンス¹⁾なども参考にされたい。

文献

- 1) 財団法人医療研修推進財団監、小川朝生、内宮麻介編：精神腫瘍学クイックリファレンス。創造出版、東京、2009

■特集2

早期介入で改善できる!

せん妄の発見と対応のポイント

がん患者の精神心理的ケアの最大の問題点

企画協力：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
精神腫瘍学開発部 心理社会科学室長

せん妄は、入院中のがん患者の30%に認められる精神症状です。終末期になるにつれてその頻度はさらに高まります。がん患者・家族のケアの質を高めるためには、疼痛だけではなく、せん妄の症状緩和も同時に考えなければなりません。まさしく避けて通れない症状なのです。

せん妄はさまざまな疾患に随伴する症状でもあります。単に「せん妄」という症状だけを扱うのではなく、背景に潜む全身状態を想定し、精査を加え、見通しを立ててケアに当たらなければなりません。

また、せん妄はほかの精神症状と見分けることも重要です。低活動型せん妄を例に挙げると、医療者が目につくのは、「日中もうつらうつらして元気がない」とか「食事あまり食べない」といった点でしょう。医療者は「元気がない」というと、「気分が落ち込む」とか「意欲がない」などの抑うつ状態と考えがちです。しかし、よく観察をして、「元気がない」背景に、「実は自分がどこにいて、何をしているのかが分かっていない(見当識障害)」「考えたり話そうにもまとまりがない(注意力障害)」があることが分かれば、実はせん妄があることに気づくことができます。隠れた症状(見当識障害、注意力障害)に気づく、「せん妄があるのでは」と疑って積極的に観察項目を拾い上げていく視点の重要性に気づいてください。

不眠はせん妄と密接な関係があります。せん妄の原因には、薬剤の不適切な使用が絡んでいます。せん妄の前駆症状は睡眠リズムの

障害なのですが、その前駆症状を単に不眠と扱い、ベンゾジアゼピン系薬剤を投与したことでせん妄が顕在化・重症化する場面によく出会います。さらに問題なことは、投薬した薬剤によってせん妄が増悪していることに気づかない(知識がない)医療者が多いことです。せん妄を知ること、せん妄を生じさせないケアを熟知したいものです。

せん妄に抗精神病薬を投与して寝かしておしまい、ではありません。せん妄は家族にもさまざまな影響を与えます。「せん妄だから寝かせるしかない」「せん妄だから拘束するしかない」という誤った対処をしている医療者がいるのが現状です。単なる鎮静はせん妄を改善しませんし、拘束はせん妄の増悪因子にもなります。服薬の必要性を納得してもらい、患者にも治療に参加してもらう。単に見舞いだけではなく、せん妄の治療のために家族にも積極的に参加してもらう。複合的なケアが患者・家族の満足度を高めます。適切な指導と心理的サポートが重要です。

せん妄の半数以上が見落とされ不適切な対応がなされていること、その大半は、前述した基本的な問題によっています。心身両面に関係する重要な症候群であるせん妄について、ごくごく当たり前にあなたの病棟で遭遇する問題に対してどのように対応するのがよいのか、実践に活用できることを目的にこの特集は企画されました。気楽に読んでいただき、せん妄のケアに少しでも自信を持っていただけたら幸いです。

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

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 心理社会科学室長

小川朝生



1999年大阪大学医学部医学科卒業。2004年国立病院機構大阪医療センター神経科医員。2007年国立がんセンター東病院精神腫瘍科医員。2009年同院臨床開発センター精神腫瘍学開発部心理社会科学室長。日本サイコオンコロジー学会理事。

がん医療において、治療の段階を問わず臨床で問題となる最大の精神症状はせん妄である。特にがん医療においては、オピオイドによる薬剤性せん妄の頻度が他の疾患に比べて高く、また終末期のケアの質を高めて患者・家族の満足度を高めるためには、疼痛コントロールと並んでせん妄のコントロールが重要となる。

本稿では、がん患者のせん妄の概要と、がん医療において重要な点をまとめて紹介したい。

せん妄の発症頻度

せん妄は、がん医療だけではなく、あらゆる治療場面において認められる。一般には入院がん患者の20～30%に認められるが、高齢者に焦点を当てれば入院患者の60%にせん妄状態が認められている。

入院1週間前後でのせん妄の有症率を調査した報告では、抗がん剤治療中の入院患者の15% (95%信頼区間9～18%)で認められた^{1,2)}。緩和ケア病棟やホスピス入院中の進行がん患者では、有症率がより高い。緩和ケア病棟入院時で28%³⁾、海外のヨーロッパでの多施設研究でも緩和ケア病棟入院時点で27.7%であり、脳転移を認めた患者やPerformance Statusが低い患者、男性でより頻度が高かった。入院後は次第に高くなり、死亡前には83%で認知機能障害が認められている⁴⁾。

一般病棟においても、せん妄が発症しやす

くなる危険因子が分かっており、例えば70歳以上の患者では、疾患の重症度や視覚障害、認知症の既往、高BUN/Cr比(脱水)はせん妄のリスク因子となる⁵⁾。

せん妄の管理がどうして重要なのか

このように、せん妄は非常に一般的に認められる病態である。それにもかかわらず見落とされ、適切な治療がなされていないのが我が国の現状である。

せん妄は、幻視や見当識障害などその体験自身が患者に強い苦痛を強いるばかりではなく、ルートやドレーンの抜去、転倒・転落、コミュニケーションの障害となる。

がんの臨床において、せん妄が生じる場面は、身体的にも重篤な場面である。当然、がん治療の方向性を考えるためには患者の意向が重要であるが、せん妄状態にあると患者の意向が確認できない。また、がん患者の症状緩和を進めるためには、疼痛や倦怠感などの自覚症状を確認しながら、オピオイドやステロイドを調整する必要がある。ここでせん妄が重畳すると、自覚症状を確認できず、病態の変化を早期に発見して速やかな症状緩和を図ることが妨げられる。患者の身体的・精神的苦痛の緩和は患者のみならず、家族の生活の質(QOL)を維持し向上させることに直結するため、せん妄の管理は多様な面で重要である。

せん妄の種類

せん妄は精神運動興奮と覚醒レベルによって、過活動型と低活動型の2群に大きく分けられることができる。また、両者が混在した混合型を加える場合もある。

過活動型は、点滴の抜去や転倒・転落によって気づかれるタイプで、精神運動興奮が目立つ。典型的には、ベンゾジアゼピン系離脱症候群や抗コリン薬が誘発するせん妄と言われる。一方、低活動型は、代謝性障害(肝性脳症)のように昼夜を問わず活動性が落ちるタイプである。過活動型と低活動型で臨床経過や予後が異なるかどうかは、議論が分かれている。

临床上重要なのは、せん妄は過活動型だけと思われて、低活動型せん妄が見逃されている点である。中には、8割以上の低活動型せん妄が見落とされているとの報告もある⁶⁾。低活動型せん妄は、活動や食事摂取が落ちるために、「気がないのではないか」「意欲がないのではないか」と疑われ、うつ病と誤診されることも多い。例えば、低活動型せん妄がうつ病と誤診された結果、誤って抗うつ薬が処方されると、抗うつ薬によりさらにせん妄が悪化する危険がある(なぜならば、抗うつ薬には一般的に抗コリン作用があり、せん妄の悪化因子となるからである)。注意を喚起したい。

せん妄の原因

せん妄の治療や見通しを評価するためにも、せん妄の原因を詳細に検討することは重要である。せん妄は脳機能の破綻であり、脳に負荷を与えるような原因であれば、直接・間接を問わずせん妄を誘発する原因となる(表1)。一般に術後せん妄など治療による侵襲が非常に大きい場合には単一要因だけで発症するが、通常認められる進行がん患者のせ

表1 せん妄の原因

中枢神経系への直接浸潤	原発性脳腫瘍、転移性脳腫瘍 がん性髄膜炎
臓器不全に伴う代謝性障害	肝不全、腎不全
低酸素	呼吸不全
循環不全	心不全、低血圧
電解質異常	高カルシウム血症 高ナトリウム血症
感染症	敗血症
血液学的異常	貧血、DIC
栄養障害	低栄養、 ビタミン欠乏 (thiamine, 葉酸、ビタミンB12)
腫瘍随伴症候群	ホルモン産生腫瘍(肺小細胞癌) 胸腺腫、甲状腺腫瘍
薬剤	オピオイド ベンゾジアゼピン系薬剤 ステロイド、インターフェロン 抗コリン作用のある薬剤
腫瘍随伴症候群	アルコール
その他	脱水

ん妄は多要因が絡むことが多い。終末期がん患者の場合、複数(平均3つ)の要因がせん妄の発症に関連するとされている。特に疼痛治療にオピオイドが頻用される時期では、薬剤性のせん妄の比率が上がる。

では、なぜせん妄の原因を詳細に検討する必要があるのだろうか。その理由は、たとえ終末期に出現して一見治りにくいように見えるせん妄であっても、せん妄の原因を詳細に検討し、修正可能な原因に介入することを通して、そのうちの50%は症状の改善を図ることが可能だからである。

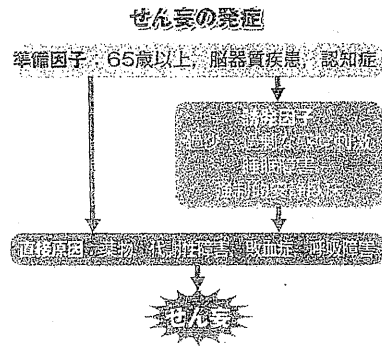
例えば、終末期のせん妄は、その原因として薬剤(オピオイド)、脱水、代謝異常、呼吸器感染による低酸素血症が高頻度に認められる。そのうち、オピオイドや脱水、高Ca血症などは適切に対処することで可逆性は高い⁷⁾。

臨床では、治療を検討する上で、原因を次の3種類に分けて考えることが多い(図1)。
・準備因子(脳自身に機能低下を生じやすい状態が用意されている)

- ・誘発因子（直接せん妄を生じはしないものの、脳に負荷をかけ、機能的な破綻を誘導する）
- ・直接原因

3要因に分けて考える利点は、それぞれが介入方法に対応しているからである。具体的には、準備因子は直接介入することは難しいが、入院時のせん妄発症リスクの評価のポイントになる。誘発因子は、環境の調整や疼痛

図1 せん妄の原因の分類とせん妄の発症の流れ



図表2 せん妄の診断基準

DSM-IV-TR 診断基準	臨床現場で観察される症状
注意集中、維持、転移する能力の低下を伴う意識の障害（環境認識における清明度の低下）	<ul style="list-style-type: none"> ◎会話のつじつまが合わない ◎場面当たりの返事を繰り返す ◎ベッドの周囲が乱雑で整理できない ◎周囲の状況が理解できない様子で困惑している ◎声をかけないとすぐに寝てしまう
認知の変化（記憶欠損、失見当識、言語の障害など）、またはすでに先行し、確定され、または進行中の認知症ではうまく説明されない知覚障害の出現	<ul style="list-style-type: none"> ◎直前のことを思い出せない ◎同じ質問を繰り返す ◎指示を理解できずにとまどっている ◎病院と家を間違えている ◎朝と夕方を間違える ◎人がいないのに「人がいる」と言ったり、話しかけるようなそぶりを見せる ◎虫もいないのに、虫をつまむようなしぐさをする
その障害は短期間のうちに出現し（通常数時間から数日）、1日のうちで変動する傾向がある	<ul style="list-style-type: none"> ◎午前中はしっかりと会話もできていたのに、夕方辺りからそわそわと落ち着かなくなる ◎面会者が帰ると、落ち着かずに自室の中をうろろする ◎夜になると「家に帰る」と繰り返す、トイレに頻回に行く ◎点滴を絡ませてしまう、抜いてしまう
病歴、身体診察、臨床検査所見から、その障害が一般身体疾患の直接的な生理学的結果により引き起こされたという証拠がある	<ul style="list-style-type: none"> ◎症状の出現に前後して、感染や脱水など身体の変化がある ◎症状の出現前に、薬剤を変更している

ケアなど看護ケアで改善する因子である。直接原因は、治療的介入のターゲットとなる。

せん妄の症状

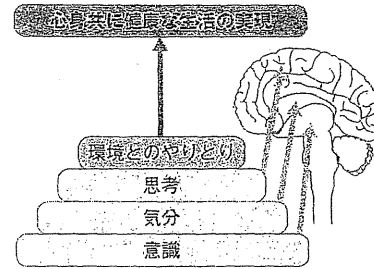
せん妄は、見当識障害を中心とするいくつかの症状の有無を基準として診断する。現在用いられているDSM-IV-TRの診断基準を表2に示す。

せん妄は脳の活動の根拠を成す意識が障害される病態である。そのため、脳機能に応じたさまざまな症状を同時に呈する。例えば、注意力が続かずまとまりなく話しながら（注意力の障害であり、軽度の意識障害を疑う症状）、急に怒り出す（情動の障害）、少し前のことも覚えていない（記憶の障害）などが当たり前のようにならざる。これがせん妄をとらえづらいため、分かりにくいと感じさせる大きな原因である。

せん妄の症状を理解するためには、脳機能をいくつかのレベルに分けて考えると分かりやすい（図2）。

日常生活を営む裏では、脳が正常に機能し（意識が清明）、気分が正常で（おおまかな外

図2 脳機能の層構造



界の様子を正確に判断できる）、思考・判断が正しくでき（思考能力が正常）、脳が環境とうまくやりとりできて、生活を送っている。

せん妄とは、気分や思考が正常に働く前提となる意識が障害された状態である（図2）。そのため、せん妄では、図3に示すようなさまざまな症状が出現する。

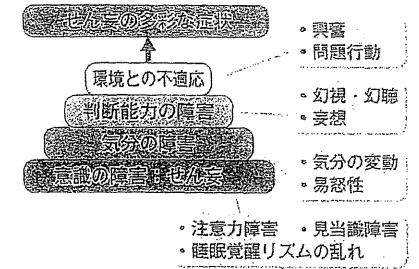
せん妄の早期発見

せん妄の症状というと、幻視や興奮など華々しい症状が目立ちがちである。しかし、せん妄の神経精神症状の出現率を調べた報告では、行動障害としては睡眠覚醒リズム（97%に出現）、認知症状としては注意力障害（97%に出現）が高頻度に認められている⁸⁾（表3）。

実際、幻視や妄想など日につきやすい精神症状は50%以下の出現率であり、思われているほど一般的ではない。せん妄に気づくためには、昼夜逆転がないかどうか、日常会話が成立するくらい一般的な注意力が保たれているかどうかなど、目立ちにくい変化を把握できるかどうかが重要である。

例えば、臨床現場で「口中うつらうつらして寝て過ごしていないか」を確認したり、「夜になるとトイレの回数が増える」「夜になると落ち着かなくなる」「ことがあったりすれば、積極的にせん妄を疑って対応を進めていく。また日常診察場面においても、「脈絡な

図3 せん妄の症状と脳機能との対応



図表3 せん妄の症状の出現頻度

行動異常 (%)	認知症状 (%)
睡眠覚醒リズム 97	見当識 76
知覚障害/幻覚 50	注意力 97
妄想 31	短期記憶 88
情動の変容 53	長期記憶 89
言語 57	視空間能力 87
思考過程 54	
運動性焦燥 62	
運動抑制 62	

Meagher DJ, Moran M, Raju B, Gibbons D, Donnelly S, Saunders J, Traquair PT Phenomenology of delirium: Assessment of 100 adult cases using standardised measures. *Br J Psychiatry*. 2003; Feb; 183: 115-41.

図表4 せん妄の早期発見に有用な臨床上の症状

精神症状や徴候	行動
<ul style="list-style-type: none"> ◎夜間不眠 ◎覚醒を維持することが難しい時に夢と現実を混同する ◎ありありとしたリアルな夢または悪夢 ◎落ち着きがなくそわそわする ◎易刺激性（怒りやすい） ◎集中困難（まとまった行動や動作ができない、ちょっとした刺激にすぐに気をそらす） ◎聴覚過敏、視覚過敏 ◎不安（落ち着きがない、視線がぎよるぎよると遊ぶ） ◎自分自身で考えを整理することができずと自覚することがある 	<ul style="list-style-type: none"> ◎不適当な行動 ◎まとまった動作・行動がとれない ◎慣れた動作・行動ができなくなる ◎行動の亢進・あるいは低下

く会話が飛ばないかどうか」や「質問に集中して返事をしているかどうか（おどおどしながらうなずいている）」など、注意力の変化を意識することが重要である（表4）。

せん妄が患者・家族に及ぼす影響

せん妄は、治療や心理的問題、経済的問題などさまざまな面に悪影響を及ぼすが、特に見落としがちなのは、せん妄が家族にも強い苦痛を与えるということである。

身近な人が周囲の物事を正しく認知・判断できなくなったと気づくことは、家族に強い苦痛を与える。特に、せん妄に伴って奇妙な解釈をしたり、幻視を訴えたり、急に怒りっぽくなったりするなどのせん妄の典型的な症状が出たり、睡眠覚醒リズムが乱れたりして付き添いの家族を疲弊させることは、家族にとって強い負担となり、「患者がまもなく死ぬのではないか」と受け止めがちである⁹⁾。家族は、患者が今までにあった過去の出来事を話したり、患者がおかしな内容を話していると気がついて苦しんだり、患者が達成が困難なことについて話したりする姿を見て、「患者が苦痛に苦しんでいる」と受け止めたり、「疼痛が緩和されない、あるいは薬剤を使用したためにこのように苦しんでいる」と誤解をしたりしがちであることが指摘されている¹⁰⁾。

治療可能なせん妄の場合には、家族に原因について説明をすると共に、家族が抱える不安や家族の健康への配慮が望ましい。また、残念ながら不可逆的なせん妄の場合には、ケアの焦点をせん妄症状の改善から、患者・家族の苦痛の除去に移した対応を検討する(表5)。

表5 家族から見た望ましいケア(終末期せん妄)

- 興奮・不穏を緩和する、家族のアンビバレントな気持ちに気づく
- せん妄の原因を説明する 「そばにいる」
- せん妄による言動を否定しない
- 患者が何を伝えたいのかが理解しようとする
- おかしなことを言っていることを患者が気づかないようにする
- 別離の準備を進める 「家族の健康に配慮をする」

おわりに

がん医療におけるせん妄の特徴を概説した。せん妄は症状の緩和を図ることは当然であるが、同時に治療の見直しや家族の意向など包括的な評価が必要となる。他の著者の具体例を参考にしつつ、臨床で取り組んでいたければ幸いである。

引用・参考文献

- 1) Ljubisavljevic V, Kelly B Risk factors for development of delirium among oncology patients. *Gen Hosp Psychiatry*. 2003 Sep-Oct; 25 (5) : 345-52.
- 2) Gaudreau JD, Gagnon P, Harel F, Roy MA, Tremblay A. (2005). Psychoactive medications and risk of delirium in hospitalized cancer patients. *J Clin Oncol*. 23 (27) : 6712-8.
- 3) Minagawa, H., Yosuke, U., Yamawaki, S. and Ishitani, K., Psychiatric morbidity in terminally ill cancer patients. *Cancer*, 78 (1996) 1131-37.
- 4) Bruera, E., Miller, L., McCallion, J., Macmillan, K., Kretting, L. and Hanson, J. (1992). Cognitive failure in patients with terminal cancer: a prospective study. *J Pain Symptom Manage*. 7 192-95.
- 5) Inouye, S.K., Viscidi, C.M., Horwitz, R.L., Hurst, L.D. and Tinetti, M.E., A predictive model for delirium in hospitalized elderly medical patients based on admission characteristics. *Ann Intern Med*, 119 (1993) 474-81.
- 6) Nurse's recognition of delirium and its symptoms Inouye SK, Foreman MD, Mion LC, Katz KH, Cooney LM *Arch Intern Med*. 2001 161 (20): 2467-73.
- 7) Lawlor, P.G., Gagnon, B., Mancini, I.L., Pereira, J.L., Hanson, J., Suarez-Almazor, M.E. and Bruera, E.D., Occurrence, causes and outcome of delirium in patients with advanced cancer. *Arch Intern Med*. 160 (2000b) 786-94.
- 8) Meagher DJ, Moran M, Raju B, Gibbons D, Donnelly S, Saunders J, Trzepacz PT Phenomenology of delirium. Assessment of 100 adult cases using standardised measures. *Br J Psychiatry*. 2007 Feb; 190 : 135-41.
- 9) Breitbart W, Gibson C, Tremblay A. (2002). The delirium experience: delirium recall and delirium-related distress in hospitalized patients with cancer, their spouses/caregivers, and their nurses. *Psychosomatics*. 43 : 183-94.
- 10) Morita T, Akechi T, Ikenaga M, Inoue S, Kohara H, Matsubara T, et al. (2007) Terminal delirium: recommendations from bereaved families. *J Pain Symptom Manage*. 34 579-89.
- 11) 内宮研介, 小川朝生編: 精神腫瘍学, P.120~132. 医学書院, 2011.

悪性腫瘍(がん)

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
小川朝生

標準的ながんの薬物療法

がんとは、簡単にいえば、生体の細胞がコントロール機能を持って無制限に増殖するようになり、他の正常組織とのあいだに明確なしきりを作らずに浸潤したり、転移をしたりする状態です。がんを治療するためには、この無制限に増殖する細胞を、身体から取り除くために、外科的に切除をする、あるいは抗悪性腫瘍薬で死滅させる、放射線を照射することで死滅させるという3つの手段を組み合わせる治療をすることになります。がんが浸潤したり転移をしたりすると、外科的に取り除く(切除をする)ことは困難になり、主に抗悪性腫瘍薬を投与することになります。

抗悪性腫瘍薬はさまざまな種類が開発されており、現在では、がんの種類や全身状態に応じて複数の抗悪性腫瘍薬を組み合わせる用いることが一般的です。たとえば、進行した大腸がんでは、FOLFOXと呼ばれるレジメン(抗悪性腫瘍薬を投与する定まったスケジュール)があり、オキサリプラチンと呼ばれる白金系の抗がん剤に、フルオウラシルと呼ばれるフッ化ピリミジン系の代謝拮抗薬系の抗がん剤を併せます。上記のようにがん細胞の遺伝子を傷害してがん細胞を死滅させるように働く抗がん剤のほか、最近では、がん細胞の増殖を刺激する細胞間のやりとりを妨害してがん細胞の増殖を抑える分子標的薬と呼ばれる薬が出てきています。代表的なものに、肺がんによく用いられるゲフィニチブ(イレッサ[®])があります。

精神科の患者さんでも、高齢の方になればがんに罹患することが必然的に多くなりますし、近年では認知症患者さんでがんを合併する場合もしばしばあります。たとえば認知症病棟に入院する患者さんで胃がんも合併していたり、あるいは大腸がんの手術後でがんの再発を予防するために内服するタイプの抗がん剤(たとえばTS-1[®])を飲んでいる方などがいます。

相互作用に注意・慎重投与・禁忌となる組み合わせ

悪性腫瘍治療に使う薬×向精神薬	可能性のある相互作用	相互作用が起こる理由
シスプラチン (プリプラチン [®] 、ラン ダ [®]) カルボプラチン (パロプラチン [®])など	バルプロ酸ナトリウム (デバケン [®] 、セレニカ [®]) フェニトイン (アレリアチン [®] 、ホス トイン [®] など) フェニトイン (アレリアチン [®] 、ホス トイン [®] など) フェノバルビタール (フェノバル [®] 、フェ ノバルビタール [®])	抗がん剤の骨髄毒性 位群薬の阻害薬であ り、白金系抗腫瘍薬の 代謝を阻害する 抗腫瘍薬は一般的に CYP酵素などの活性 を高める。そのためフェ ニトインの血中濃度 が低下する MAO阻害作用の 相互作用
テキサメタゾン (テキサメタゾン [®] 、テ カドロン [®])	フェニトイン (アレリアチン [®] 、ホス トイン [®] など) フェノバルビタール (フェノバル [®] 、フェ ノバルビタール [®])	発作抑制作用が弱ま る され、血中濃度が低下 する
プロカルバジン (塩酸プロカルバジン [®] 旧：ナツラン)	クロルプロマジン (コントミン [®] 、ウインタ ミン [®])など イミプラ (イミドール [®] 、トフラ ニール [®])など	

抗腫瘍薬と抗不安薬・睡眠導入薬との併用は、代謝相互作用の起こる可能性は指摘されているが、特異する相互作用は報告されていない。
新規抗てんかん薬はCYP系で代謝されるものが少ないため、抗腫瘍薬との併用において、薬物動態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。
抗腫瘍薬と抗精神薬との併用についても、特記すべき相互作用の報告はない。ただし、臨床において同時に使用するときは、せん妄のように全身状態が不安定な場合が多いため、相互作用だけでなく薬物動態全般が不安定になることに注意をしなければならない。



PROFILE

精神科
あけびクリニック

現在、がん患者さんのメンタルケアに関わる精神腫瘍学に取り組んでいます。体の疾患を持った患者さんのケアを考える際には身体・精神面両方にバランスのとれた働きかけが大事です。がん患者さんのケアに関心のある方、ぜひ一緒にすすみましょう。

●国立がん研究センター東病院
〒277-8577 千葉県柏市柏の葉 6-5-1

悪性腫瘍治療に使う薬×向精神薬

悪性腫瘍治療に使う薬×向精神薬	可能性のある相互作用
タモキシフェン (ノルバデックス [®] 、タソミン [®])	抗腫瘍効果が弱まる (タキシール [®]) (アルボキ [®]) (デプロメール [®] 、ルボックス [®])

体内で代謝を受けてはじめて活性を有するようになる薬物のこと。作用点や作用部位において活性体の量が増大になるように工夫されている。

乳がん術後補助療法などに使われるタモキシフェンはプロドラッグであり、CYP2D6で代謝されて抗腫瘍効果を発現する。そのため、CYP2D6を阻害する薬剤があると、タモキシフェンが活性化されなくなり、抗腫瘍効果が弱まる。
パロキセチンはCYP2D6の阻害作用があり、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。フルボキサミン（デプロメール[®]やルボックス[®]）でも、同様のことが起こる危険性がある。

併用している人には、こういう観察をしてほしい

特になし

併用している人には、こういう観察をしてほしい

がん患者さんにおいて、発作（けいれん、無けいれんともに）が問題になるのは、てんかんの患者さん以外に、がんの脳転移をもった患者さんです。どちらの場合でも発作は複数回起こり、日常生活に支障をきたす場合に治療を考える必要があります。

治療は抗てんかん薬の投薬です。通常、抗てんかん薬は内服でおこないます。そのときには、発作型や、同時に内服する薬剤との相互作用を考えて薬を選びます。通常は相互作用の少ないバルプロ酸ナトリウムや新規抗てんかん薬であるガバペンチン、ラモトリギン、レベチラセタムなどを選びます。

ところが、抗がん剤での治療の場合、副作用である悪心・嘔吐のために、内服すること自体が困難になる場合がしばしば生じます。内服が難しくなると、注射剤が使える抗てんかん薬を選ばざるを得ません。現在のわが国で、注射で利用できる抗てんかん薬はフェニトインとフェノバルビタール、ジアゼパムしかなく、特に数週間にわたり連用でき、眠気など日常生活への影響が少ないタイプを選ぶとなるとフェニトインしか選択肢がありません。そのため、相互作用の危険性をふまえて、フェニトインを使用せざるを得ません。

その際に注意したいのは、抗腫瘍薬を投薬することにより、急激にフェニトインの代謝が促進され、発作抑制効果が落ちることです。その結果、今までは

発作が止まっていたのに、急に発作が増加し、けいれんが生じたり、あるいは急に意識障害（てんかん後もうろう状態）が出現したりすることが起こり得ます。

フェニトインで発作をコントロールしており、抗悪性腫瘍薬の投薬をおこなった場合、その後3~7日くらいのあいだに、発作のコントロールが悪化し、けいれんが再発したり、重症発作が生じることがあります。何よりも事故の予防をしつつ発作に注意するとともに、発作後しばらく続くことの多いもうろう状態（注意力の低下）がないかも観察します。

患者さんにも発作が起こりやすくなることを説明し、転倒などの事故に注意をすることを伝え、発作の前兆が増えるようなことがあればすぐに言ってほしいことをお願いします。

小学生以来、症候性てんかんで抗てんかん薬を内服していた40代の方が食道がんになり、入院治療を受けることになりました。がんが進行していたため、手術は困難であったことから、抗がん剤と放射線を組み合わせた治療をおこなうことになりました。

治療開始当初は内服ができていたのですが、3週間ほど経った頃から治療による食道粘膜の荒れにより嚥下が困難になったため、フェニトインの点滴にて発作をコントロールすることになりました。4週間目に再度抗がん剤の点滴（フルオロウラシル）を数日連続しておこなったところ、3日目頃に、応答がとどきあやふやになったり、反応がなくなることがみられ、そのうち全身性強直間代発作が起きました。

採血をしてフェニトインの血中濃度を確認したところ、抗がん剤治療を開始する前より濃度が40%低下していることがわかりました。血中濃度を2日に1回測定しつつフェニトイン量を徐々に増やし、最終的に1.6倍まで増やしたところで発作回数が減りました。

素朴な疑問：身体疾患の治療薬で抑うつ症状が起こる？

身体疾患の治療薬により抑うつ症状が生じる危険性のある薬剤はいくつか知られています。代表的な薬剤には、インターフェロン、ステロイドがあります。

たとえば、自己免疫疾患の治療のために大量のステロイドを用いた場合や、抗がん剤の副作用止めのためにステロイドを一時的に大量に投与をすると、その後に気分が落ち込んだり、意欲が低下したり、中には自殺念慮を生じる場合があります。そのほかにも、レセルピンなどのアドレナリン系を阻害するタイプや、カルシウム拮抗薬などの降圧薬でも抑うつ症状が出現することがあり、注意が必要です。

vol.15 no.4 精神看護 July 2012 079

トピックス

糖尿病とうつ病

峯山 智佳*, 野田 光彦**

うつ病ではうつ病のない場合と比較して糖尿病発症リスクが60%上昇する。原因として、うつ病に特徴的な生理学的要因と療養行動上の要因が影響していると考えられている。うつ病-糖尿病併存症例は良好な血糖コントロールを維持することが困難な場合があり、古典的糖尿病合併症や心血管疾患が進展しやすく、総死亡や心血管疾患による死亡リスクも上昇するなど身体予後が悪化しやすい。うつ病では身体疾患の一次予防・二次予防が一般人口と比較して不十分であることも指摘されており、生命予後を改善するためには糖尿病病を見落とさないこと、身体科との連携のもとで抑うつ症状の重篤度に応じた適切かつ十分な糖尿病治療を行うことが必要である。

I. はじめに

うつ病は虚血性心疾患や脳血管疾患などの動脈硬化性疾患、がんやアルツハイマー病、糖尿病など、さまざまな身体疾患に併存しやすいことに加えて、身体疾患にうつ病が併存した場合、身体疾患の予後を悪化させることが明らかにされている(表1)¹⁾。糖尿病は、うつ病とともに近年患者数が著しく増加している疾患であることに加えて、両疾患の間には双方向性の関連が存在すると推測されており、精神科、身体診療科のいずれにおいても併存症例を診察する機会が高いと考えられる。

本稿では、うつ病と糖尿病の併存に関する研究を紹介したのち、糖尿病とうつ病が併存した場合の臨床的問題点とその対策について検討していきたい。

II. 疫学

はじめに疫学研究を紹介すると、おもにpopulation basedの研究からなる13報の前向き縦断研究(経過中の糖尿病発症:計6,916例)のメタ解析において、うつ病が先行した場合の糖尿病発症リスクが解析されている²⁾。これによると、うつ病が先行した場合の糖尿病発症のリスク比は1.60(95%CI[信頼区間]:1.37~1.88)と、有意に上昇することが報告されている(図1)。同論文内では糖尿病が先行した場合のうつ病発症リスクも検討されており、(7報の前向き縦断研究に基づき、経過中のうつ病発症:計6,414例)、こちらも1.15(95%CI:1.02~1.30)と軽度ではあるが、有意に上昇することが報告されている。

一方、厚生労働省の平成19年国民健康・栄養調査に

*Tomoka Mineyama, 国立国際医療研究センター 病院 糖尿病・代謝症候群診療部 / 国立国際医療研究センター 国府台病院 内科 糖尿病・内分泌外来

**Mitsuhiko Noda, 国立国際医療研究センター 病院 糖尿病・代謝症候群診療部・部長 / 国立国際医療研究センター 糖尿病研究センター

表1 精神疾患と糖尿病に関する国際的エビデンス

うつ病と糖尿病は併存しやすいこと、かつ両疾患が併存すると生命予後を悪化させる可能性があることが、複数の研究による一貫したエビデンスとして証明されている。

	統合失調症と糖尿病	うつ病と糖尿病
精神疾患が身体疾患のリスク因子である	1	1
精神疾患は身体疾患の結果である	1	2
併存しやすい(因果関係は明らかでない)	3	3
精神疾患の併存は、身体疾患の治療に対するアドヒアランスに影響する	2	3
精神疾患の併存は、身体疾患の予後に影響する	0	3
精神疾患に対する治療は、身体症状の改善に影響する	0	1

3: 複数の研究結果に基づく確実なエビデンス, 2: 1つの研究結果に基づくエビデンス, 1: 不完全なエビデンス, 0: エビデンスが併存しない (文献1より改変)

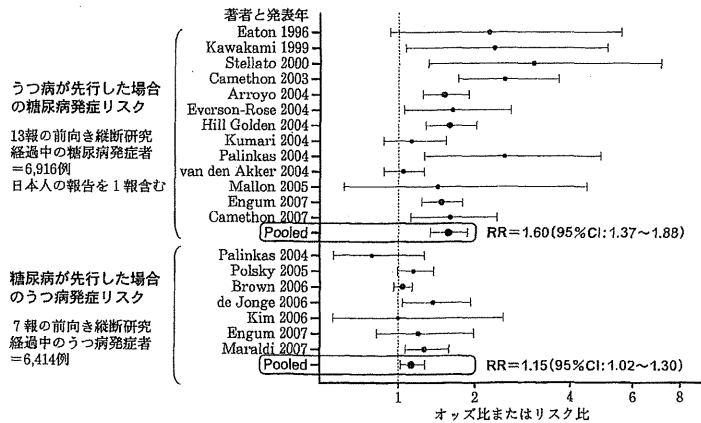


図1 うつ病患者における糖尿病有病率: 縦断研究のメタ解析

うつ病が先行した場合の糖尿病発症のリスク比は1.60 (95%CI: 1.37~1.88) と有意に上昇している。一方、糖尿病が先行した場合のうつ病発症リスクも1.15 (95%CI: 1.02~1.30) と軽度ではあるが、有意に上昇している。CI: 信頼区間, RR: 相対危険度 (文献2より改変)

よると、HbA1c (JDS) 値 (ヘモグロビン・エイワンシー (JDS) 値) $\geq 6.1\%$ 、もしくは現在糖尿病治療中であって「糖尿病が強く疑われる人」は約890万人、5.6% \leq HbA1c (JDS) 値 $< 6.1\%$ で、上記以外の「糖尿病の可能性を否定できない人」は1,320万人で、合計すると約2,210万人が糖尿病に罹患しているかそ

CI (信頼区間)

HbA1c (ヘモグロビン・エイワンシー)

のハイリスクである可能性を報告している。年齢別に見ると、男女ともに20代で約1%、30代で約6%の人が既に「糖尿病の可能性が否定できない」もしくは「糖尿病が強く疑われる」状態であること、その割合は40代から急速に増加し、60代では男性の約2.5人に1人、女性の約3人に1人が糖尿病になっている可能性があるとされている。一般人口と比較してうつ病では糖尿病発症リスクが60%高くなると報告されていることを踏まえると、糖尿病併存うつ病患者は極めて高い割合で存在すると推測され、うつ病の治療経過中における糖尿病のスクリーニングが非常に重要であるということになる。

Ⅲ. うつ病と糖尿病とを結ぶメカニズム

うつ病で糖尿病発症リスクが上昇する機序として、うつ病に特徴的な生理学的要因と療養行動上の要因の2つが想定されている。生理学的要因としては、①視床下部-下垂体-副腎皮質系の亢進、②自律神経系の変化(交感神経系の活動が亢進し副交感神経系の活動が低下)、③炎症性サイトカイン(IL [インターロイキン]-2, IL-6, TNF [腫瘍壊死因子]- α などの)増加、④睡眠障害によるインスリン感受性の低下、摂食調節ホルモンの異常(レプチンは減少、グレリンは増加)による過食、⑤セロトニン合成の律速酵素であるトリプトファン水酸化酵素2の遺伝子多型の影響、などが推測されている。一方、療養行動上の要因としては、⑥食行動の変化(高カロリー食の摂取や過食、食事時間の不規則さ)と⑦精神運動抑制症状に伴う体重の増加の影響があると考えられている³⁾。上述した特徴は、いずれもインスリン作用を低下させる方向に働くことから、うつ病の病態そのものが耐糖能異常を惹起したり増悪させたりする要因になっていると考えられる。このうち、①HPA系(視床下部-下垂体-副腎皮質系)の亢進、③炎症性サイトカインの増加、④睡眠障害は一部の糖尿病やメタボリックシンドロームの患者でも認められることが知られており、このような共通

の生理学的背景を介して、双方向性に発症リスクが高まるのではないかと推測されている。

ところで、継続的な抗うつ薬の内服が「糖尿病発症の独立した危険因子となり得るかどうかについては、前向きコホート内症例対照研究⁴⁾やDPP/DPPOS (Diabetes Prevention Program/Diabetes Prevention Program Outcomes Study)⁵⁾において糖尿病発症リスクの上昇と関連したと報告しているが、いずれの研究も抗うつ薬が代謝に及ぼす影響を纯粹に評価しているとは言えず、更なる研究の集積が必要である。ただしヒスタミン1 (H1) 受容体遮断作用とセロトニン2C (5-HT2c) 受容体遮断作用がともに強い薬剤は、視床下部における食欲亢進作用を一部介して、体重増加を来しやすいことが報告されている。具体的には、三環系抗うつ薬の amitriptyline, imipramine, clomipramine, 四環系抗うつ薬の mianserin, maprotiline, その他の抗うつ薬である trazodone, 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の mirtazapine が相当する。また臨床的には、三環系や四環系抗うつ薬の副作用である抗コリン作用によって口渇をきたすと、炭酸飲料水などの多飲を招きやすいことにも留意が必要である。特に肥満傾向があり糖尿病の家系歴を有する症例で、耐糖能異常に関する注意や指導をまだ受けていない場合に糖分を多く含んだソフトドリンクを大量に摂取すると、比較的急激な経過で「清涼飲料水(ソフトドリンク)ケトosis」を発症する場合があります。著しい代謝異常の結果、意識障害にまで陥ることがある。うつ病治療中の患者が吐き気や腹痛などの消化器症状、呼吸障害、頭痛や意識障害を伴う高血糖で来院した場合には、直ちに糖尿病専門の入院設備のある医療機関に紹介していただきたい。なお、上記以外にも糖尿病専門医との連携が必要と考えられる症例にはどのような場合があるのか、日本医師会のホームページで公開されている「糖尿病治療のエッセンス: 2010年版」⁶⁾や国立国際医療研究センターのホームページから閲覧できる「糖尿病標準診療マニュアル(一般診療所・クリニック向け)」⁷⁾に記載

IL (インターロイキン)
HPA系 (視床下部-下垂体-副腎皮質系)
5-HT2c (セロトニン2C)

TNF (腫瘍壊死因子)
H1 (ヒスタミン1)

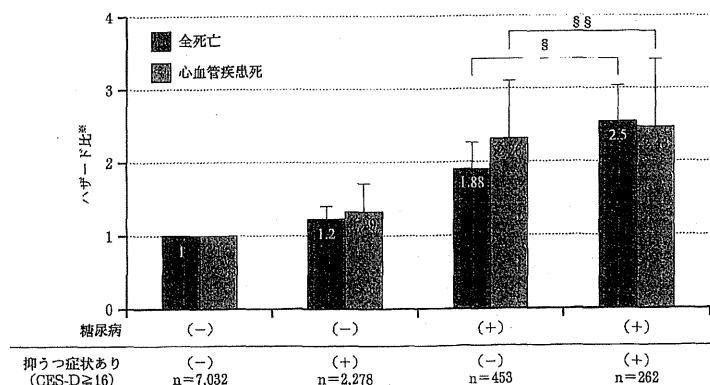
されているので参照していただきたい。

IV. 糖尿病併存うつ病患者の問題点とスクリーニング、治療

糖尿病とうつ病が併存した場合の糖尿病診療上の問題は、上述した抑うつ状態に特徴的な生理学的要因と療養行動上の要因が原因となつて、インスリン作用が低下しやすくなることに加えて、糖尿病の療養に必要なセルフケア行動や服薬・予約日時の遵守といった治療行動へのアドヒアランスが低下するために良好な血糖コントロールを維持するのが困難な症例が多い⁹⁾¹⁰⁾ ことにある。加えて肥満、高血圧や脂質異常症といった他の慢性疾患の合併率や、喫煙率が高いことなどのために、古典的糖尿病合併症や心血管疾患が進展しやすく¹⁰⁾健康寿命が短縮すること、糖尿病関連医療費が増大することなど¹¹⁾、さまざまな面で患者負担

が増大する可能性が高い。

大うつ病性障害の患者における虚血性心疾患の新規発症リスクを検討した、9報の前向き縦断研究のレビューによると、うつ病のない群と比較した場合のうつ病患者の虚血性心疾患の相対危険度は1.5~2.0倍に上昇していることを報告している¹²⁾。さらに、リクルート時の抑うつ症状の有無、糖尿病併存の有無によって4群に分け平均8年間追跡調査した(83,624人年)米国の研究によると¹³⁾、年齢・性別などの背景因子の影響を調整した分析の結果、「抑うつ症状があり、かつ糖尿病の群」は「抑うつ症状があり、糖尿病のない群」と比較して全死亡、心血管疾患死ともに有意に上昇していた(図2)。糖尿病の治療は、診断後早い段階から血糖値や体重、血圧、血清脂質などの代謝データを良好に管理することによって、糖尿病細小血管合併症および動脈硬化性疾患の発症・進展を阻止し、



※①1982年における年齢、②性、③人種、④経済状態、⑤教育、⑥喫煙の有無、⑦喫煙歴、⑧身体活動度、⑨BMI、⑩アスピリン使用の有無、⑪ベースラインでの合併疾患を各群間でマッチさせたMultivariate Model
s, ss: (糖尿病あり/抑うつ症状なし)群 vs (糖尿病あり/抑うつ症状あり)群間で有意差あり

図2 抑うつ症状と糖尿病が併存した場合の総死亡と心血管疾患死 (National Health and Nutrition Examination Survey)

「抑うつ症状があり、かつ糖尿病の群」(右端)は「抑うつ症状があり、糖尿病のない群」(左から2番目)と比較して全死亡、心血管疾患死ともに有意に上昇している。

BMI: 体格指数, CES-D: the center for Epidemiologic Studies Depression Scale (文献 11 より改変)

健康な人と変わらない日常生活の質を維持し、寿命を確保することが目標であり、これはうつ病に併存した場合も同様である。そこでまずは糖尿病の見落としを少なくするための対策をとることが重要であり、ついで精神症状の改善と身体医学的予後の改善の両方に寄与する精神医学的なアプローチを開発、提供することが求められる。

糖尿病のスクリーニングとして、自治体健診や職場健診の受診を勧めることはもちろんであるが、精神疾患に罹患している患者では健診などの Health care provider へのアクセスが悪く、一次予防・二次予防が一般人口と比較して十分になされていないことが指摘

されている。問診上、健診その他で糖尿病などの生活習慣病のスクリーニングがなされていないことが判明した場合には、精神科で定期的に血液検査などを行うことが必要になる。方法や検査項目は、米国糖尿病学会と米国精神神経学会が作製した新規抗精神病薬投与中のモニタリングプロトコルが参考になるであろう。なお、体重測定と食生活の確認(過食や清涼飲料水多飲の有無など)は、患者への負担が少ないため受診ごとに実施されることが望ましい。

ところで、2010年7月1日に糖尿病の診断基準が改訂された(図3)。改訂の要点は、①HbA1cをより積極的に糖尿病の診断に取り入れ、糖尿病型の判定に

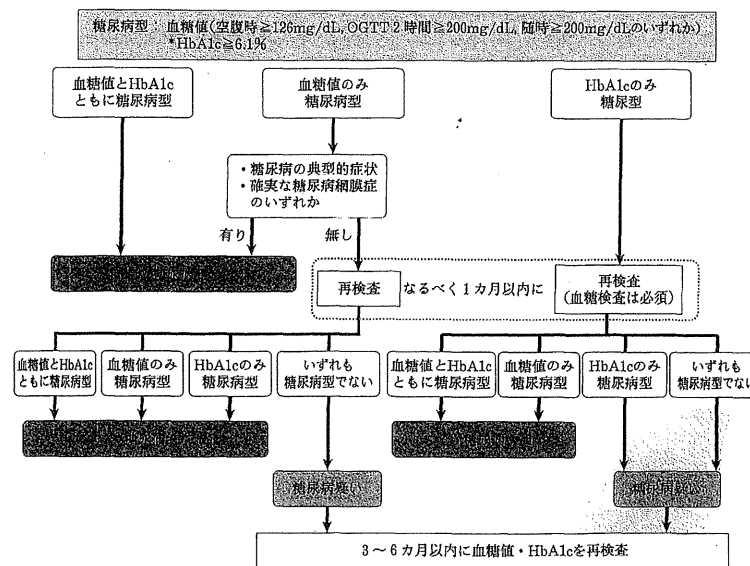


図3 糖尿病の臨床診断のフローチャート

①糖尿病型の判定に新たにHbA1c値の基準を設けたこと、②血糖とHbA1c値の両方が糖尿病型であれば1回の検査で糖尿病と診断できるようになったこと、③HbA1c(JDS)値の基準値を6.1%以上に引き上げることが主な改訂点である。

HbA1c: ヘモグロビン・エイワンシー, JDS: 日本糖尿病学会, OGTT: フドウ糖負荷試験 (糖尿病 53巻(6号): p450-467 [2010年]より)

新たにHbA1c値の基準を設けたこと、②血糖とHbA1cの同日測定を推奨し、血糖値とHbA1c値の双方が糖尿病型であれば1回の検査で糖尿病と診断できるようにして、より早期からの糖尿病の診断と治療を促すことになったこと、③これまでHbA1c (JDS) 値が6.5%以上であり、かつ、血糖値の基準を満たされれば糖尿病と診断できたが、新しい診断基準ではこのHbA1c (JDS) 値の基準値を6.1%以上に引き下げたこと、の3点である。特に、採血当日の食事摂取の有無がデータに影響しないHbA1c値が、診断の第1段階に組み入れられたことが重要で、糖尿病を疑って採血する場合には血糖値とHbA1cを同時に測定していただきたい。

さて糖尿病併存症例において、精神症状の改善と身体医学的予後の改善の両方にアプローチした治療法の効果を検討したものとして、2009年までに11のRCT(無作為化比較試験)が報告されている¹⁰⁾。治療法は大別して、①抗うつ薬治療、②心理学的治療、③薬物療法と心理学的治療の併用療法の3カテゴリーに

分類されるが、このうち、抗うつ症状とHbA1cの両方に改善傾向を認めたのは、①選択的セロトニン再取り込み阻害薬 (SSRI) の fluvoxamine を8週間投与した研究と、②糖尿病教育に加えて認知行動療法もしくは社会的支援を主体とする集団カウンセリングを行った研究の3報のみであった。研究レベルでは、認知行動療法の効果が今後特に期待されている。現状においては、うつ病の治療法とは独立して抗うつ症状の改善が血糖コントロールの改善と関連するというデータがあることから、まずは精神科において従来のうつ病治療を十分に行っていたこと、同時に身体科との連携を密にし、抗うつ症状の重症度に応じた適切な十分な糖尿病治療を行うことが必要であると考えられる。

最後に、経口血糖降下薬や脂質代謝改善薬などの生活習慣病治療薬と抗うつ薬を併用する場合の注意点に言及しておく。抗うつ薬の持つCYP450 (チトクロムP450) 阻害作用が原因で薬剤の血中濃度が上昇し、副作用の発生頻度を高める可能性がある(表2)¹⁴⁾。特

表2 CYP450 (チトクロムP450) の代謝基質と抗うつ薬の阻害作用

生活習慣病治療薬と抗うつ薬を併用する場合は、抗うつ薬の持つCYP阻害作用が原因で薬剤の血中濃度が上昇し、副作用の発生頻度を高める可能性があるので注意が必要である。

CYP450	アイソザイム	1A2	2C9	2D6	3A4
基質	経口血糖降下薬	アクトス [®]	アクトス [®] アマリール [®] スターシス [®] ファスティック [®]	アクトス [®] ネシーナ [®]	アクトス [®] ネシーナ [®]
	脂質代謝改善薬		ローコール [®] リパロ [®] クレステール [®]	クレステール [®]	リボバス [®] リビトール [®] クレステール [®]
	降圧薬	インデラル [®]	ニューロタン [®] ディオバン [®]	いくつかのβ遮断薬	カルシウム拮抗薬 ニューロタン [®]
Amitriptyline	トリプタノール [®]			複合阻害	
Fluvoxamine	デプロメル [®] 、ルボックス [®]	酵素阻害 (1A2 > 3A4 > 2D6)			
Paroxetine	パキシル [®]	酵素阻害		酵素阻害 (2D6 > 3A4 > 1A2)	
Sertraline	ジエトロプト [®]		酵素阻害 (特に2D6に対しては強い阻害作用)		
Duloxetine	サインバルタ [®]			複合阻害	

(文献14より改変)

RCT (無作為化比較試験)
CYP450 (チトクロムP450)

SSRI (選択的セロトニン再取り込み阻害薬)

にSSRIは複数のCYP450アイソザイム阻害作用を有しているものが多いため、CYP450の代謝基質であるpioglitazone (アクトス[®])、glimperide (アマリール[®])、nateglinide (スターシス[®])、ファスティック[®])、alogliptin (ネシーナ[®])の血中濃度を上昇させる可能性があり、併用時には低血糖や各薬剤の副作用発現頻度上昇に注意が必要である。脂質代謝改善薬ではpravastatin (メバロチン[®])やfluvastatin sodium (ローコール[®])、pitavastatin calcium (リパロ[®])がCYP3A4の代謝を受けないという報告があるが、それ以外のCYP3A4で代謝されるスタチンを使用する場合には横紋筋融解症の発症リスクの上昇や、抗精神病薬と併用した場合のQTc延長を注意深くモニタリングする必要がある。循環器系薬剤では降圧薬以外にも抗不整脈薬や抗凝固薬など、さまざまな薬剤との相互作用とそれによる重篤な副作用が報告されているので、成書を参照していただきたい。

V. おわりに

うつ病と糖尿病の併存症例の予後を改善するためには、糖尿病に関わる医療者と精神保健医療の専門家がチームを作って、連続的、統合的に医療を提供することが必要であると指摘されている¹⁰⁾。これに向けた対策は、わが国では緒についたばかりであり、今後は糖尿病と精神保健、それぞれの医療者が相互に知識と理解を広げる中で課題を明らかにし、連携を進めていく必要がある。

文献

- Prince M, et al: Global mental health 1. No health without mental health. The Lancet 370: 859-877, 2007.
- Mezuk B, et al: Depression and type 2 diabetes over the lifespan. Diabetes Care 31: 2383-2390, 2008.
- Patrick J, et al: Section III: Practical Considerations in the Management of Depression in Diabetes. Diabetes Spectrum 17: 160-166, 2004.
- Kivimaki M, et al: Antidepressant medication use, weight gain, and risk of type 2 diabetes. Diabetes Care 33: 2611-2616, 2010.
- Rubin RR, et al: Antidepressant medicine use and risk of developing diabetes during the diabetes prevention program and diabetes prevention program outcomes study. Diabetes Care 33: 2549-2551, 2010.
- 糖尿病治療のエッセンス: 2010年版. 日本糖尿病対策推進会議編. 日本医師会ホームページ <http://di.med.or.jp/dl-med/tounyoubyou/diabetesp2010.pdf>
- 糖尿病標準診療マニュアル(一般診療所・クリニック向け). 国立国際医療研究センター糖尿病情報センターホームページ http://www.ncgm-dmic.jp/doc/diabetes_treatment_manual.pdf
- Lustman PJ, et al: Clouse, Depression and poor glycemic control: a meta-analytic review of the literature. Diabetes Care 23: 934-942, 2000.
- Lin EHB, et al: Relationship of depression and diabetes self-care, medication adherence, and preventive care. Diabetes Care 27 (9): 2154-2160, 2004.
- Trong KL, et al: Resource use among patients with diabetes, diabetic neuropathy, or diabetes with depression. Cost Effectiveness and Research Allocation 4 (18): 2006.
- Egede LE, et al: Depression and all-Cause and coronary heart disease mortality among adults with and without diabetes. Diabetes Care 28: 1339-1345, 2005.
- Lett HS, et al: Depression as a risk factor for coronary artery disease: Evidence, mechanisms, and treatment. Psychosomatic Medicine 66: 305-315, 2004.
- Petrak F, et al: Treatment of depression in diabetes: an update. Curr Opin Psychiatry 22: 211-217, 2009.
- Stahl SM: 仙波純一監訳, 精神薬理学エッセンス シャルズ 第3版 メディカル・サイエンス・インターナショナル, 2010年.
- Egede LE, Ellis C: Diabetes and depression: Global perspectives. Diabet Res Clin Prac 87: 302-312, 2010.

(A)

精神科病床 (認知症病床)	0	95	11	38	20	16	47	159	47
一般病床	0	59	39	27	15	8	7	98	31
療養病床	1	3	0	24	4	2	18	17	11
療養病床	0	5	0	16	2	6	22	40	7

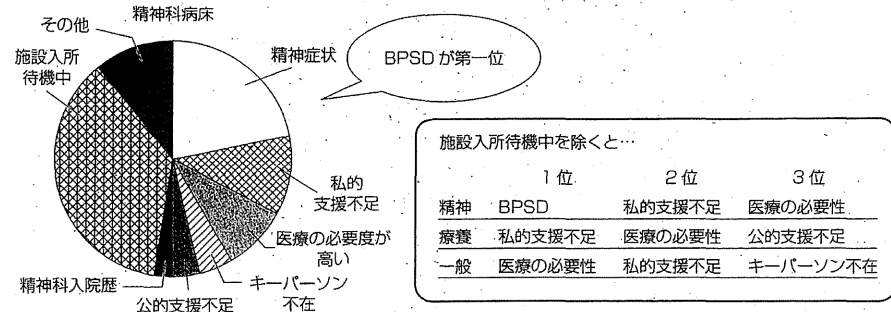


図8 病院種別にみる「とくに力を入れた」退院支援にもかかわらず、なお在院の理由(複数回答)

介護保険系機関が多くを占める。

9. 退院支援の失敗理由

精神科病院における失敗の理由としては、やはりBPSDが最も多く挙げられている(図8)。それに家族の受け入れや協力といった私的支援の不足が次いでいる。一般病院における失敗の理由、(高度の)医療が必要という実態とコントラストをなす実態がみえてくる。

10. 身体科病院と精神科病院の連携

一般病床では6割、療養病床では約8割の病院が、精神科病院との連携がないという回答を寄せている。精神科に身を置く者には心外な結果だが、精神科病院の敷居は身体科の医師にとっても高いものだという現実が想定される。

以上をまとめると、精神科はたしかにBPSDの激しい患者を多くケアしていることがみてとれる。しかしこのBPSDによって後方支援が得られず、入院の長期化に結びついている原因だと思われる。このように認知症医療における精神科の

最大の特徴はBPSDにあることは事実であろう。

まとめ

精神科における認知症の医療サービスについては、認知症疾患センターを中心に地域での連携を推進すべく平成24年度診療報酬でも新対応法が盛り込まれた。こうしたものを起爆剤として精神科から一般科への呼びかけ・声かけが求められると思われる。

最後に、今後の認知症医療・サービスの骨格は以下の3点に集約されるといわれる。家族介護者へのケア、老々介護・認々介護ともいわれる新しい介護形態を支える社会サービス、それに医療系と介護保険系という枠を超えた安心のしくみ作りである。このような新たな方向性をリードする精神科の認知症医療が望まれる。

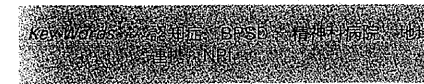
参考文献

- 1) 朝田 隆: 認知症の実態把握に向けた総合的研究。厚生労働科学研究費補助金認知症対策総合研究事業 平成22年度総括・分担研究報告書, 2011.

精神科におけるBPSD治療の現状とこれから*

数井 裕光*1 武田 雅俊*2

*1大阪大学大学院・医学系研究科・精神医学 講師 *2同教授



はじめに

認知症の患者では、中核症状である認知障害に加えて、しばしば精神行動障害(Behavioral and psychological symptoms of dementia: BPSD)を認める。このBPSDは、家族介護者の介護負担を重くし、早期の施設入所の原因にもなる重大な症状である。しかしBPSDの治療や対応は必ずしも円滑に行われているわけではない。本稿では、BPSD診療に関して最近われわれが行った調査や研究を紹介しつつ、精神科診療におけるBPSD治療について考えてみたい。

認知症患者の基本的な診療の流れ

認知症の診療において最も重要なことは、認知症患者の診療は原因疾患の診断から始まるということである。現在では認知症の原因疾患の診断を行うのは当然のことであるが、10年前はまだ「認知症」「老年期認知症」などが最終診断として扱われることもまれではなかった。ここ10年の啓発活動により、認知症の原因となる疾患は、アルツハイマー病(Alzheimer's disease: AD)、血管性認知症(Vascular dementia: VaD)、レビー小体型認知症(Dementia with Lewy bodies: DLB)、前頭側頭型認知症(Frontotemporal

dementia: FTD)、特発性正常圧水頭症(idiopathic normal pressure hydrocephalus: iNPH)などさまざまな原因疾患に応じて治療や対応を行うことの重要性が周知されるようになってきた。わかりやすい例としては、ADの徘徊とFTDの常同的周遊とがある。ともに第三者から見ると「理由のわからない外出、散歩」のようにみえる。しかし表1のように原因、配慮すべき点の異なる、対応法も異なる。

一般的な認知症患者の診療の流れを図1に示す。このなかで④の診療、介護を受けながら送る在宅療養生活が認知症患者の基本的な生活で、この在宅療養生活を長く安心して送れるよう支援することが重要である。その鍵となるのが家族介護者、介護専門職、かかりつけ医である。

BPSD治療に関するアンケート調査結果

大阪府に在住の認知症家族介護者244名、介護専門職289名、かかりつけ医15名に対して平成21~22年度にアンケート調査を行った。まず、家族介護者に対して、Neuropsychiatric inventory (NPI)¹⁾の12項目にわれわれが加えた症状のなかから「在宅生活で対応に困るBPSD」と「入院させたいBPSD」を、それぞれ上位3つ選択させた。その結果、睡眠障害、徘徊を含む異常行動は多くの人が対応に困り、かつ入院させたいと思う症状であった(図2)。妄想と幻覚は、多くの人が対応には困るが、入院させたいと思う人はそれよりは少なかった。逆に排泄物を認識できなくなるという症状と暴力は入院させたいと思う人が多かった。

BPSDの治療入院となると、現在のところ、精神科病院となるのがほとんどである。そこでBPSD治療のために精神科病院に入院させること

* Current situation and near future of treatment of BPSD in the field of psychiatry.

** neuropsychiatric inventory dementia, behavioral and psychological symptoms of dementia (BPSD), psychiatric hospital, regional cooperation, neuropsychiatric inventory (NPI)

表1 徘徊と常同的周遊の違い

	ADの徘徊	FTDの常同的周遊
原因	<ul style="list-style-type: none"> 自分の家を探している。 何かを求めている。 不安感、疎外感を持っている。 	<ul style="list-style-type: none"> 常同症によって同じ経路を散歩したいという強い欲求が生じている。
配慮すべき点	<ul style="list-style-type: none"> 視空間認知障害のために道に迷う可能性がある。 	<ul style="list-style-type: none"> 視空間認知障害は通常ないため、迷う可能性は低い。 欲求は強く制止困難。 周遊の途中で、脱抑制のために欲しい物をお金を払わずにとるかもしれない。
対応法	<ul style="list-style-type: none"> 安心させてあげる。 途中でまで一緒に散歩して、忘れたころに家に連れて帰る。 	<ul style="list-style-type: none"> 安全に周遊をさせてあげる。 もしも物をとったら、「後で家族がお金を払いに行きます」と店の人に説明しておく。

について調査した。設問 (a)「BPSD を治療するため、精神科病院の受診/入院を勧められたらど

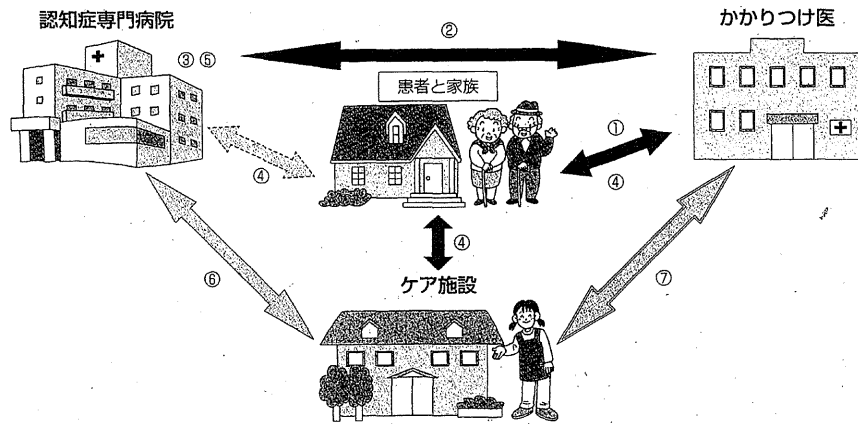


図1 一般的な認知症患者の診療の流れ

- ①患者は、通常かかりつけ医を有している。認知症についての相談も、まずかかりつけ医が対応する。
- ②認知症の精査が必要とかかりつけ医が考えたときには、かかりつけ医が認知症専門医を紹介。
- ③認知症専門病院では精査、診断、治療法の検討、治療の開始を行う。また患者と家族に今後望まれる生活や対応法を指導する。そしてこれらの情報をかかりつけ医に報告する。
- ④患者はかかりつけ医に戻って、ここで日常的な治療を継続してもらう。また介護保険の認定審査を受け、ケア施設での在宅介護サービスを利用する。かかりつけ医を2週間に1回程度受診しながら、認知症専門病院にも3、4カ月に1回通うという、2人主治医制をとる地域もある。
- ⑤認知症患者の在宅療養生活中にはBPSDが悪化して、一時的に認知症専門病院で治療を受けることもある。この入院治療は最短にして、また在宅療養生活に戻ることを目指す。
- ⑥、⑦の連携はこれからの課題であり、今後はこの連携を推進していく必要がある。

うするか」との問いに対しては、かかりつけ医は全員が、家族介護者は半数以上が「入院させる」と回答した (図3 (a))。しかし「積極的に入院させる」を選択した介護専門職は少なかった。

設問 (b)「精神科病院での治療に対する抵抗感の理由は何か」の問いに対しては、介護専門職が「イメージが悪い」「具体的に(悪い話を)見聞きした」との回答が多かった (図3 (b))。しかし家族介護者の約1/3と、かかりつけ医の約1/2は「抵抗ない」を選択した。

設問 (c)「精神科病院でどのように治療されるのかについての情報が開示されれば、精神科病院への抵抗が減ると思うか」の問いに対しては、ほとんどの人がそう思うとの回答であった (図3 (c))。設問 (b) と (c) の回答には関連があり、設問 (b) の個別の回答としては、「睡眠薬でずっと眠らされて床ずれができた人を知っている。

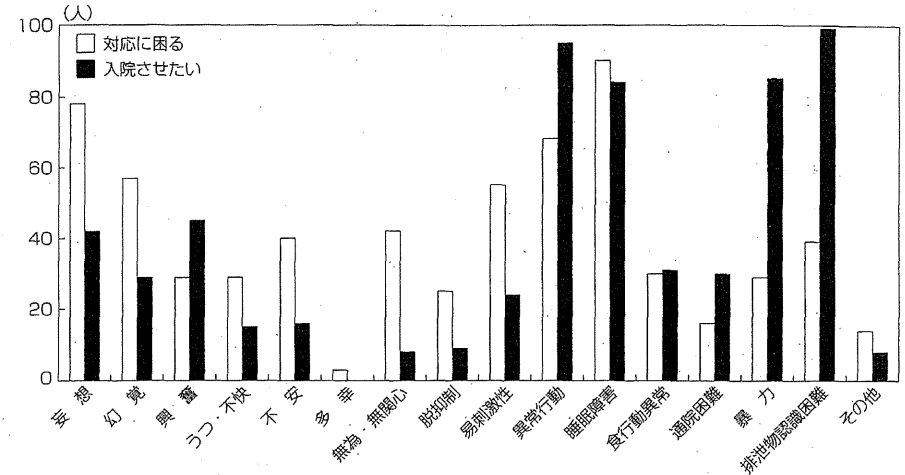


図2 家族介護者が対応に困るBPSDと入院させたいと思うBPSD

*妄想から食行動異常までの12症状がNPIの項目である。

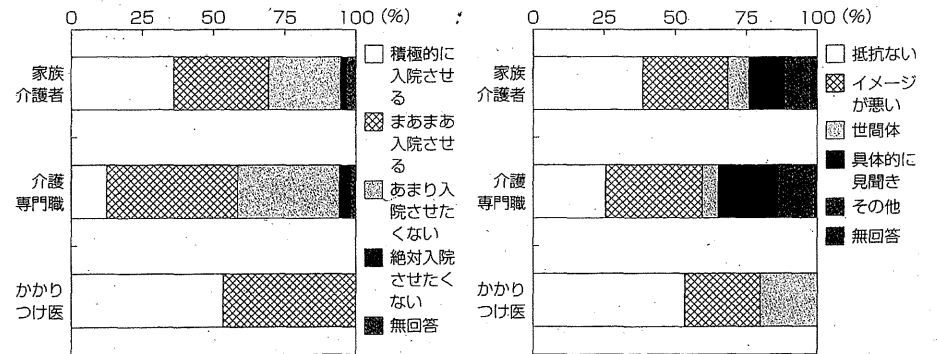


図3 (a) 精神科病院への入院について

図3 (b)：精神科病院入院に対する抵抗感の理由

暴力や拘束があると聞いている」「暴力をふるう人と同じ病室では不安」があった。また「認知症はケアで対応するもので、精神科病院での治療の問題とは思えない」「治療は期待できないのに薬の副作用で苦しむのはかわいそう」という回答もあった。これらの回答は誤解に基づいている可能性があり、情報開示、正しい知識の啓発で対応可

能と考える。すなわち前者については、通常、精神科病院に入院した場合、薬剤が増えることは少なく、逆にまず減薬したり中止したりして経過観察することが多いこと、拘束はやむを得ないときに限り家族への説明を経て行われること、当然、医療スタッフによる暴力はないこと、認知症以外の統合失調

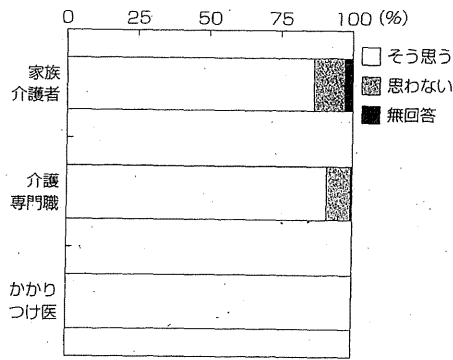


図3(c) 情報開示の効果について

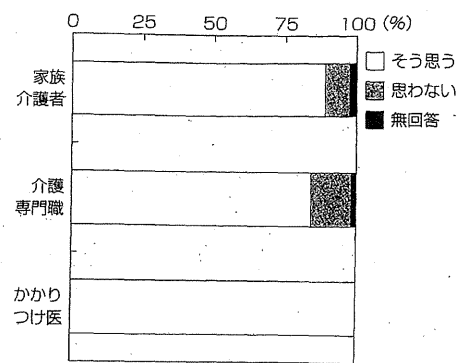


図3(d) BPSD入院目安希望

症や薬物中毒患者など比較的若い急性の精神病患者とは別の病棟に入院することが多いことなどである。後者は認知症診療全体に対する誤解で、たしかに認知症の原因疾患そのものは治療困難であることが多いが、BPSDは治療可能で、BPSDの治療によって患者と家族介護者の生活の質が改善することを広く知ってもらうことが必要である。

BPSDが出現したときに精神科専門病院で入院して治療したほうがいいのか(させたほうがいいのか)か、自宅や介護施設で対応し続けたほうがいいのか迷うことがあるとの声が多かったため、設問(d)「こんな症状があれば、あるいはこんな状態であれば専門病院で入院治療したほうがいいのか」というような目安があればいいと思うか」と質問した。その結果、多くの人が入院治療の目安を希望した(図3(d))。精神症状は身体的な異常とは異なり、数値化できずあいまいであること、BPSD治療のための入院がまだ一般的でないため、どのような患者が入院しているかについての情報が共有されていないためだと考えられた。

われわれは、認知症患者の在宅療養生活には、家族介護者、介護専門職、かかりつけ医、認知症専門医など患者に関わる人たちの間での情報共有や連携が必要であると考えている。この情報共有と連携を円滑にするために「連携ファイル」を考案した。連携ファイルは、認知症患者1人に1冊作成し、天寿をまっとうするまでこれを使い続

けることを想定している。そして患者が介護や診察を受けるときには必ず持参してもらう。

ノートは2つの部分からなり、1つは「母子手帳」をイメージした患者に関する情報をまとめた部分である。診断名、これまでの経過の概略、かかりつけ医名、ケアマネジャー名、主介護者名、要介護度などをまとめる。

他方は「交換日記」をイメージした連携のための部分である。家族も含めた患者に関わる人たちが、患者の症状、診療や介護の内容など皆に周知したいことを記述する。また紙面でBPSDに対する治療法や対応法を協議し、その効果を共有することもできる。たとえば、「患者さんは夜になると〇〇という症状が出ます。この症状に対しては××の対応をしましたが、うまくいきませんでした(家族介護者)」「◎◎という声かけをしてはどうでしょうか(介護専門職)」「△△という薬を開始しました。副作用は□□です。この点に注意してください(医師)」「教えていただいた対応法と薬で夜間の症状は減りました(家族介護者)」というようにである。

このような連携ファイルの概念を提示し、有用性について質問したところ便利だと思える人がほとんどであった(図3(e))。

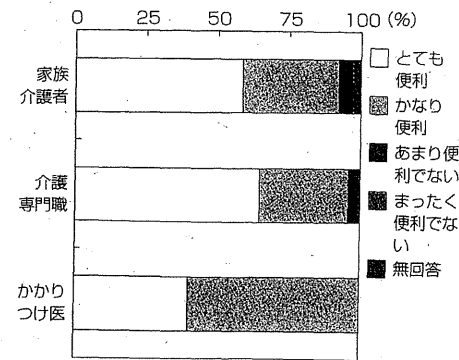


図3(e) 連携ファイルの有用性について

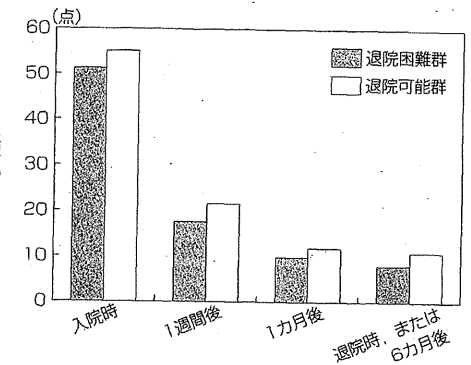


図4 専門病院での治療によるNPI合計点の推移

BPSD治療のための精神科病院入院に関する調査結果

前述のアンケート調査で、BPSD治療入院のための目安が求められていることが明らかになった。BPSD治療のために入院するか否かは、家族介護者の介護負担度、疲弊度がどの程度重いか、ケア体制がどのくらい構築されているかなども関与する。しかし症状が最も重要な因子であると考えられたため、まず、現在、精神科病院においてどのような種類のBPSDがどの程度になったときに患者が入院しているかを実態調査した。

1. BPSD治療入院の目安

大阪府にある浅香山病院、大阪大学附属病院神経科精神科、ためなが温泉病院と、兵庫県にある東加古川病院、この4つの精神科病院にBPSD治療目的で入院した連続例を対象とした。調査期間は2009年5月11日から2010年11月30日。これらの患者の入院時にNPIを施行した。また主治医に入院治療の対象となったBPSDをNPI12項目のなかから選択(複数選択可)させた。

全施設で157名がBPSD治療目的で入院となった。うち17名は身体疾患の治療のために転院、または死亡により中止となったため解析から除外した。入院目的となったBPSDは興奮、妄想、異常行動、睡眠障害の順で多かった。NPIでは12

個の下位症状について頻度を4段階で、重症度を3段階で評価し、頻度×重症度がそれぞれの下位症状の得点となる。

興奮が入院の原因であった患者96名のNPIの興奮得点は7.7±3.8、興奮以外のBPSDが入院の原因であった残りの患者44名の興奮得点は5.0±4.0であった。感度と特異度がともに高くなるようにROC解析で基準を決めると、カットオフ値は8でそのときの感度は0.65、特異度は0.66であった。

妄想が原因であった患者62名の妄想得点は7.7±3.9、妄想以外の症状が目的で入院となった患者78名の妄想得点は3.4±4.3で、カットオフ値は6(感度0.69、特異度0.71)であった。

異常行動が入院の原因であった患者60名の異常行動得点は8.0±4.2、それ以外の患者80名の異常行動得点は5.4±4.9で、カットオフ値は8(感度0.68、特異度0.6)であった。

睡眠障害が入院の原因であった患者58名の睡眠障害得点は8.2±3.5、それ以外の患者82名の睡眠障害得点は5.0±4.6で、カットオフ値は6(感度0.81、特異度0.54)であった。

今後、実臨床で検証する必要があるが、頻度の高いこの4つの症状のそれぞれのカットオフ値は入院の1つの目安となり得る可能性がある。

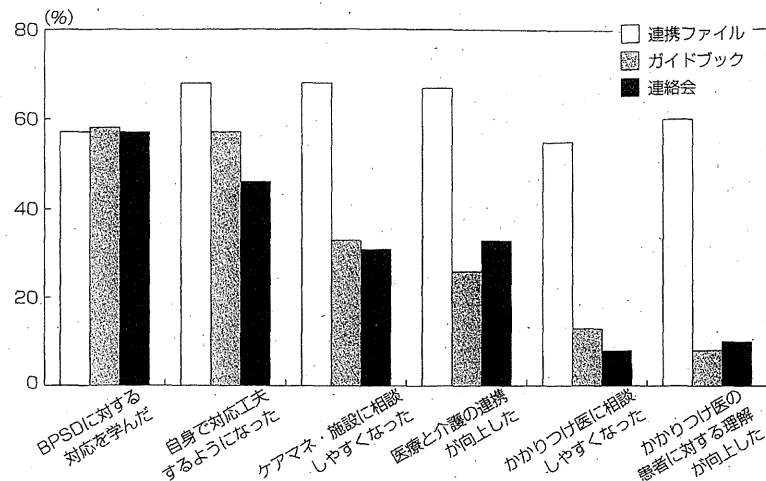


図5 連携システムに対する家族介護者の感想

2. 入院期間について

この調査では、入院1週間後、1カ月後、退院時にNPI-Nursing Home版(NPI-NH)²⁾を用いて入院後のBPSDの評価を繰り返し行った。また入院6カ月までに退院できた患者を退院可能群と、6カ月を超えて在院している患者を退院困難群と定義した。退院困難群に対しては、入院6カ月後にNPI-NHを施行し、観察終了とした。退院可能群は92例、退院困難群は48例であった。退院困難群が退院できない理由は、16例が受け入れ施設がない、14例が特別なBPSD(性的逸脱行為、大声、暴力、盗食、放尿など)、6例が家族が関わりを拒否、5例が身体疾患・副作用、7例がその他であった。両群のNPI12項目の合計点の推移を図4に示す。両群のNPI合計点の推移は類似しており、ともに入院1週間後に著明に得点が低下し、1カ月後の時点では退院時、または6カ月後の得点と同等になった。この結果より、退院可能群も退院困難群も、ともにBPSDは入院1カ月後の時点で軽減することが明らかになった³⁾。すなわちBPSDの治療だけであれば、入院期間は1カ月程度でよいかもしれないと考えられた。

われわれが考えた認知症地域連携システム

われわれは前述した連携ファイルに加えて疾患別・重症度別ガイドブックを用いた認知症患者のための地域連携システムを考案した。疾患別・重症度別ガイドブックとは、疾患別・重症度別に分冊することにより1冊の分量を減らし、当該患者に必要な情報だけが届くようにしたガイドブックである。総論、AD(初期、中期、後期)、DLB(初期、中期、後期)、FTD(初期・中期、後期)、VaDの10種類がある。内容は、出現しやすいBPSDとその対応法の説明で、患者の診断と重症度に応じて適したガイドブックを家族介護者に提供する。

平成23年2月より6カ月間、大阪府北摂地域で在宅生活をしている認知症患者58例(男/女:19/39, 平均年齢:79.0±6.7歳, 平均MMSE得点:13.5±9.1, AD47例, DLB5例, FTD4例, VaD2例)に対して連携ファイルと疾患別・重症度別ガイドブックを用いた地域連携システムを試験運用した。この試験運用中は、1カ月に1回連絡会を開催した。ここでは、試験運用に

参加している家族介護者、介護専門職、かかりつけ医、認知症専門医、行政職員が集まり、このシステムをよりよいものにするために議論した。また認知症の診療や介護について認知症専門医がミニレクチャーを行ったり、参加者同士で互いに有用な介護法を披露しあったりした。

この試験運用の全体の結果は、投稿準備中であるため、本稿では結果の一部のみ記載する。

このシステムに対する家族介護者の感想を連携ファイル、ガイドブック、連絡会別に聴取したところ、さまざまな効果が得られたが、とくに連携ファイルの効果が大きかった(図5)。また介入前後にさまざまな評価も行っており、それらを比較したところ、「患者の症状や生活状況について、かかりつけ医がよりよく知るようになった」「家族介護者の認知症、およびその介護法についての知識が増加した」「家族介護者の介護負担感が軽減した」「患者の妄想、興奮、不安が改善した」ことが明らかになった。

その他、家族介護者は、連携ファイルを持つことで、皆が支えてくれているということを実感でき安心感が増したと感じた。また複数の参加者が、「『連携ファイルに記入する』『連携ファイルを読む』ことを通じて、『認知症の患者さんと家族から学んで、現場に活かす』ことが同時にでき、その成果を共有できた」との感想を述べた。

今回の結果より、地域連携システムは情報の共有、連携の推進だけでなく、教育的効果、BPSDの軽減、家族介護者の介護負担の軽減に対する効果も得られることが明らかになった。

おわりに

認知症患者の診療には精神科医以外の医師も関与するが、BPSD治療は精神科医が専門家として今後も主導的な役割を果たしていこう。さらにBPSDの出現や悪化を予防するよう、家族介

護者や介護専門職、かかりつけ医に対して教育的指導を行うことも精神科医の役割である。

今後の認知症患者の増加に伴い、認知症診療における精神科医の役割はますます増していく。さらに多くの精神科医が、認知症診療に携わるようになることを期待する。なお本稿で紹介した連携ファイルは、つながらりノート・みまもりノートと名称を変え、専用のホームページ(<http://handaichihikirenkei.com/index.html>)で公開している。また、疾患別・重症度別ガイドブックは1冊の書籍⁴⁾にまとめ、2012年7月に出版された。

謝辞

本稿で紹介したデータは、平成21～23年度厚生労働科学研究費補助金 認知症対策総合研究事業「認知症の行動心理症状に対する原因疾患別の治療マニュアルと連携クリニックパス作成に関する研究」(研究代表者:数井裕光)の助成を受けて行われた研究の成果の一部である。本研究に参加、協力してくれた浅香山病院の繁信和恵先生、田伏薫先生、東加古川病院の正木慶大先生(現ためなが温泉病院)、ためなが温泉病院の八田直己先生、大阪大学大学院医学系研究科精神医学教室の杉山博通先生、山本大介先生、和田民樹先生、板東潮子さんをはじめとする神経心理研究室の皆さんに深謝申し上げる。

文献

- 1) 博野信次, 森 悦朗, 池尻義隆, 他: 日本語版 Neuropsychiatric Inventory - 痴呆の精神症状評価法の有用性の検討. 脳と神経 49: 266-271, 1997.
- 2) 繁信和恵, 博野信次, 田伏 薫, 他: 日本語版 NPI-NHの妥当性と信頼性の検討. BRAIN and NERVE: 神経研究の進歩 60: 1463-1469, 2008.
- 3) Sugiyama H, Kazui H, Shigenobu K, et al: Predictors of prolonged hospital stay for the treatment of severe BPSD: a hospital-based cohort in multiple hospitals. (in submission).
- 4) 武田雅俊監修, 数井裕光, 杉山博通, 他著: 認知症 知って安心 症状別対応ガイド. メディカルレビュー社, 大阪, 2012.



特集

長寿社会における認知症診療の課題

Tasks and Perspectives in Clinical Practice for Dementia Patients

認知症診療におけるクリニカルパスと 情報共有ノートを用いた認知症地域連携 — つながりノート・みまもりノートの有用性 —

数井 裕光* 杉山 博通* 武田 雅俊*

Key Words: 認知症, BPSD, 地域連携, クリニカルパス, つながりノート, みまもりノート

抄録: 認知症地域連携パスは認知症患者の在宅生活を支援するために有用であるが、通常のパス表だけでは不十分で、これを補完するツールが必要である。その中で手帳型パスとも呼ばれる、患者の症状や診療内容、介護に関する情報を共有するためのツールが注目されている。われわれも患者の情報を共有するためのツールとして「つながりノート・みまもりノート」を作成した。またこのノートを円滑に使用するために「疾患別・重症度別ガイドブック」を作成し、「連絡会」を開催した。そしてこの3つの仕組みを用いた認知症地域連携システムを構築し、このシステムの有用性を前向き研究で検証した。その結果、このシステムには、家族介護者の認知症、およびその介護法に関する知識を向上させ、患者の介護状況や症状に対するかかりつけ医の理解を深め、家族介護者の介護負担感を軽減させる効果があることが明らかになった。また患者のBPSDの一部が改善する可能性も示唆された。またBPSD対応法の獲得、医療とケアの連携などに対する効果を「つながりノート・みまもりノート」、「疾患別・重症度別ガイドブック」、「連絡会」別に家族介護者にアンケート調査したところ「つながりノート・みまもりノート」の効果が最も高かった。一方、ノートに記述すること、持ち運ぶことに対する負担感は比較的少なかった。以上より、「つながりノート・みまもりノート」を用いた認知症地域連携システムは有用であると考えられた。

はじめに

一般市民に対する認知症の啓発が進み、早期診断と早期からの治療的介入がなされるようになってきた。これにより認知症であっても、よ

い状態を長く維持できるようになり、認知症患者が長期的に在宅生活を送ることも稀ではなくなってきた。今後、さらに脱施設介護の流れは進むと考えられるので、認知症患者の在宅療養生活を支援するシステムの構築が重要である。

Clinical pathways for patients with dementia and regional cooperative system for dementia patients with collaboration notebooks - Effectiveness of "Tsunagari (linkage) notebook" and "Mimamori (watch over) notebook" -

* KAZUI Hiroaki, SUGIYAMA Hiromichi and TAKEDA Masatoshi

大阪大学大学院医学系研究科精神医学 [〒 565-0871 大阪府吹田市山田丘 2-2]

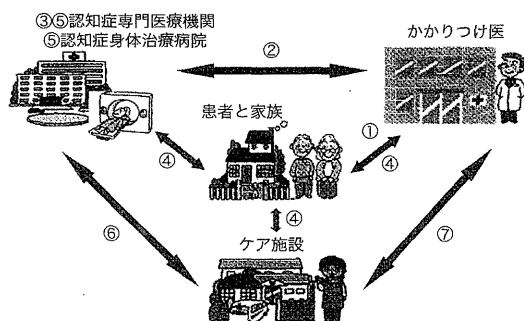


図1 一般的な認知症患者の診療の流れ

- ①高齢者は身体疾患を有することが多いので、かかりつけ医を持っておくことが推奨される。認知症についての相談、診療もまずはかかりつけ医が対応するのがよい。
- ②認知症の精査が必要と考えたときには、かかりつけ医が認知症専門医を紹介する。
- ③認知症専門医療機関では精査、診断、治療法の検討、治療の開始などを行う。また患者と家族に今後の望まれる生活や対応法を指導する。そしてこれらの診療結果をかかりつけ医に報告する。
- ④患者はかかりつけ医に戻って、ここで日常的な治療を継続する。また介護保険の認定審査を受け、ケア施設での在宅ケアサービスを利用する。かかりつけ医を2週間に1回程度受診しながら、認知症専門医療機関にも3、4カ月に1回通うという、2人主治医性をとる地域もある。
- ⑤認知症患者の在宅療養生活中にはBPSDが悪化したり、身体疾患に罹患して一時的に専門病院で治療を受けることがある。しかしこの入院治療は最短にして、また在宅療養生活に戻ることを目指す。
- ⑥、⑦の連携はこれからの課題であり、今後はこの連携を推進していく必要がある

本稿では、このようなシステム作りにおけるクリニカルパスの有用性について筆者らの考えを述べる。また筆者らが持っている情報共有ノートを用いた認知症地域連携を紹介する。

1. 認知症患者の基本的な診療の流れ

認知症の診療において最も重要なことは、認知症患者の診療は原因疾患の診断から始まるということである。認知症の原因となる疾患には、アルツハイマー病(Alzheimer's disease; AD)、血管性認知症(Vascular dementia; VaD)、レビー小体型認知症(Dementia with Lewy bodies; DLB)、前頭側頭型認知症(Frontotemporal dementia; FTD)、特発性正常圧水頭症(idiopathic normal pressure hydrocephalus; iNPH)などがある。疾患が同じであれば障害される脳部位が共通しているため出現する症状も類似してい

る。そして治療法や対応法も共通している。一方、疾患が異なれば障害される脳部位が異なり、このため出現する症状が異なる。そして治療法や対応法も異なる。

一般的な認知症患者の診療、療養生活の流れを図1に示すが、この流れは大きく3つに分類される。それは「認知症の気づき～診断」、「日常在宅診療およびケア」、「非日常診療」である。「認知症の気づき～診断」は、家族など周囲の人やかかりつけ医に認知症が疑われた患者が専門医療機関を受診し、そこで認知症の原因疾患や重症度の診断を受け、治療方針を決定される過程である。「日常在宅診療およびケア」は、その後の、かかりつけ医を通院しながら、介護支援を受けて在宅生活を送る過程である。「非日常診療」は在宅療養生活を受けている中で生じ

る精神行動障害(Behavioral and psychological symptoms of dementia; BPSD)の悪化や身体疾患の罹患の際の一時的な専門病院での診療である。認知症患者の療養生活の中では、「日常在宅診療およびケア」が最も長く、この期間を穏やかに過ごすことが重要である。

2. 認知症診療におけるクリニカルパス

クリニカルパスとは、特定の疾患の治療や検査の標準的な手順をまとめたもので、縦軸に担当する医療スタッフやケア職員を、横軸に時間軸をとり、誰がいつどんな検査や診療、ケアを行うかを二次的に配置したパス表であらわされることが多い。認知症診療においてもクリニカルパスは有用である。認知症の診療の手順や流れはまだ一般的にはよく知られていない。したがって、パスは非専門家、非医療従事者に認知症患者の診療やケアの手順を視覚化してわかりやすく提示する効果がある。また認知症患者にはかかりつけ医、ケアマネジャー、ケア職員、家族介護者、専門医、行政職員など多くの人が関わる。この多職種の人たちの役割分担・連携を明確化できる。さらにパスを一般に広く公開することによって、医療の標準化、透明化にも役立ち、一般市民への早期受診の啓発につながる。

認知症患者の診療とケアのためのクリニカルパスの作成は、前述した3つの過程に分けて行い、その後それらを連結するという手順が適当だと考えたため、われわれのパス表⁶⁾もそのようになっている。「認知症の気づき～診断」、「非日常診療」は、ともに診療施設内の診療行為が中心で、検査や治療を担当者が順次行っていくという通常のパスの考え方で作成可能である。われわれは以前、認知症の診断、治療方針の決定、介護者教育のためのクリニカルパスを作成した²⁾。これは「認知症の気づき～診断」のパスに当たるが、このパスを用いることによって、患者家族が診療の流れを理解しやすくなる、退院準備を早くからできるようになるなどの効果とともに、在院日数が短縮され、医療費が削減

される効果があることを報告した⁵⁾。また「非日常診療」のパスもすでに作成され使用されている²⁾。これに対して、もっとも重要な「日常在宅診療およびケア」の過程は、いわゆるパス表だけでは不十分である。それは、①この過程が病院内の診療行為ではなく地域での診療、ケアが中心となるため、非専門の人も含んだ多くの人がかかわること、②特別な検査や治療手順が少なく、平穩に過ごすことが目標となること、③使用期間が非常に長いことなどの理由のためである。そこでわれわれは、この過程のパス表は大枠を示すにとどめ、実際の運用は手帳型パスで行う方がよいと考えている。筆者らが知りうる限りでは、熊本県八代市の「物忘れ手帳」、日本精神科病院協会が作成した「オレンジ手帳」、長野県東信地区の「あったか手帳」が現在、作成、使用されている。われわれも「連携ファイル(その後の改訂に伴い「つながりノート・みまもりノート」と改称、本稿では混乱をさけるため「つながりノート・みまもりノート」で統一する)」を作成し、これを中核とした認知症地域連携システムを構築しその有用性を検討した。

3. つながりノート・みまもりノートを中核とした地域連携システム

「つながりノート・みまもりノート」は、認知症の診断を受けたときにその医療機関で作成され、天寿を全うするまで使用することを想定している。患者が医療機関で医療を受ける時や、介護施設でケアを受ける時には、家族介護者(家族介護者がいない場合は介護担当者)が必ずこれを携帯する。そして患者に関わる医療者、ケアマネジャー、ケア職員、家族介護者が患者の症状やこれに対して行った治療やケアの内容などを記入し合い、情報を共有する。また患者の診断、病歴、利用しているケアサービスや医療機関、かかりつけ医や介護の担当者の氏名などの患者にとって大切な情報もまとめられている(診断などの重要な情報のページは日々の情報を記入しあうページと切り離して普段は自宅に置いておくこともできる)。