

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 分野長
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 医長
	稲垣正俊	岡山大学病院 精神科神経科 講師
	比嘉謙介	国立がん研究センター東病院 精神腫瘍科 レジデント
	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 任意研修生
	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25年度は、経頭蓋直流電流の作用機序の基礎的検討を行うために、近赤外分光スペクトロスコピーを用いた評価法の基礎的な検討を行った。

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すものであり、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

うつ病の病態メカニズムの解明を目的とし、経頭蓋直流電流の作用機序の基礎的検討ならびに、その病態評価を目指して近赤外分光スペクトロスコピーを用いた脳機能計測の検討を計画した。

近赤外分光スペクトロスコピー (near-infrared spectroscopy : NIRS) は、近赤外光が生体を通る際にヘモグロビンにより吸収されることを利用して、近赤外光の透過光強度の変化から生体組織内の血液量を非侵襲的に測定する方法である。近赤外光はヒトの組織内を比較的吸収されずに透過する性質を持つ。一方、赤血球内に存在するヘモグロビンは近赤外光に独特の吸収パターンをもつ。そのため、組織内の血液量が増加すると、ヘモグロビン濃度が高まり、その結果近赤外光の透過光強度が低下する。この透過光強度の変化を連続的に記録することで、組織内の血流量変化を評価する事が可能になる。

近年、NIRS を脳機能評価に応用する試みがなされ、脳神経細胞の活動に比例して変化する脳局所血流量の変化を NIRS を用いて測定することが可能となった。NIRS を脳機能測定に用いる特徴は、光を用いるために完全に非侵襲であること、時間分解能が 0.1 秒単位と高いこと、装置が小型で移動が可能であること、坐位や立位で測定が可能であり、同一位を保持しづらいつい状況でも測定が可能なこと、がある。この特徴を利用して、精神疾患の診断方法として臨床応用を目指す研究が行われ、認知症の重症度評価、うつ病の診断補助検査が試みられてきた。最近ではうつ病の鑑別診断補助検査として、先進医療として認められている。

B. 研究方法

1. 研究対象

1.1. 適格基準

- (1) がんの診断が臨床的もしくは組織学的に確認されている患者
- (2) 国立がん研究センター東病院に入院中の患者で精神腫瘍科にコンサルテーション依頼がなされた患者
- (3) 右手利きの患者
- (4) インフォームド・コンセントが本人あるいは代諾者から得られた患者
- (5) 20 歳以上の患者
- (6) 前頭葉機能課題が実施できる患者

1.2. 除外基準

- (1) 精神症状が著しく緊急の対応が必要な患

者

- (2) 画像検査にて前頭葉に明らかな器質性病変 (脳転移、脳梗塞) を認める患者
- (3) 身体症状が重篤で、担当医あるいは研究担当者が本研究の対象として不適切であると判断した患者
- (4) その他担当医が本研究の対象として不適切であると判断した患者

2. 調査

2.1 調査方法

- (1) 適格基準を満たし、除外基準を満たさない患者を対象とする。研究者より、患者または代諾者に対して、本研究について倫理審査委員会で承認された同意説明文書を用いて説明を行った後、同意の得られた患者に対して調査を実施する。
- (2) 診療録をもとに、基本情報、社会的背景、医学的背景、内服中の薬剤、血液生化学所見、頭部画像検査に関する情報を得る。
- (3) あらかじめ前頭葉課題 (word fluency test) を実施し、指示が入り課題が施行できることを確認する。
- (4) EHI、MMSE-J、FAB を施行する。
- (5) 坐位または仰臥位など安静を保てる姿勢とし、光センサープローブを国際電極配置法 (10-20 法) に従って装着する。装着後安静閉眼状態を指示し、安静時の近赤外光透過光強度をサンプリングレート 10Hz で測定する (約 5 分)。その後、前頭葉機能課題を行い、課題実施時の近赤外光透過光強度を測定する。測定は 20 秒間の測定を 3 回連続して実施する。
- (6) 測定終了後、有害事象の有無を確認する。
- (7) 1 週間後、NIRS 測定ならびに MMSE-J、FAB を再度測定する。

2.2. 調査内容

(1) 対象者背景調査票 (別紙 2)

基本情報 : 年齢、性別、身長、体重

社会的背景 : 教育歴、職業歴、婚姻歴、同居者、喫煙歴、飲酒歴

医学的背景 : がん種、病期、既往歴、家族歴、治療

Performance Status (Eastern Cooperative Oncology Group の基準に従う)

薬剤

認知症既往の有無

血液検査所見

頭部 MRI または CT 所見

(2) 利き手の判定 (EHI; Edinburgh Handedness Inventory) (別紙 3)

代表的な利き手の調査票である。10項目から成り、側性係数-100から+100にスコア化して利き手を判定する。本研究では側性係数が50より大きい場合を右利きと判定する。

(3)前頭葉課題施行中のNIRSによる脳機能画像評価

近赤外光脳機能イメージング装置(FOIRE-3000 島津製作所社製)を用いて、頭部の近赤外光(780nm、805nm、830nm)の透過光強度変化を測定する。

NIRSは、脳神経活動に伴って生じる脳局所血流の増加とカップリングするオキシヘモグロビン濃度増大を近赤外光透過光強度の変化で捉える手技であり、神経活動部位を高空間分解能で推測する機能画像検査法である。本研究では、前頭葉課題施行中にNIRS測定を行い、安静時と前頭葉課題実施時の近赤外光透過光強度の差をとり、左前頭部に関心領域を設定して透過光強度の差から局所血流増加を推定する。

(4)測定上の問題点の有無

NIRSはこれまで数千人以上を対象に測定が行われており、深刻な有害事象は報告されていない。しかし、NIRSは光ファイバーの断端を頭皮に密着させて測定するために、多少の体動には耐えられるものの、被験者が大きく動いた場合に密着が外れて測定できなくなる可能性も否定できない。課題の完遂とともに、測定が完遂できたか否か、できなかった場合の原因ならびに問題点を種類別に数える。

3. 解析方法

NIRSを用いた脳機能画像検査が実施可能か否かを検討するために、以下の解析を行う。

(1)測定したNIRS信号をbandpass filterを用いてノイズを除去した後、30秒のウィンドウを設定し、安静時ならびに課題実施時の近赤外光透過光強度が測定できているか否かを確認する。

(2)左前頭部のプローブ信号に注目し、課題実施時の透過光強度の変化を測定する。課題実施前の平均透過光強度をベースラインとし、課題実施時の透過光強度のベースラインとの差を求め、健常人のデータベースとグループ間で比較解析する。

4. 目標症例数

20例

5. 評価項目

5.1. プライマリ・エンドポイント

NIRSによる脳機能画像検査の完遂率

5.2. セカンダリ・エンドポイント

(1)抑うつ患者における脳機能画像検査実施時の測定上の問題点の有無

(2)抑うつ患者に対する脳機能画像検査における異常値の検出率

(前頭葉課題実行中の近赤外光頭部透過光強度の未変化の検出率)

(3)抑うつ重症度変化と脳機能画像検査異常値変化との関連

6. データ収集・管理方法

個人情報取扱いは厳密に行いプライバシー保護に努める。全ての個人情報取扱いは、研究組織である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の施設内に限定し、その保管には全責任を負う。データは電子ファイルとしてスタンド・アローンのコンピュータ上に保管する。コンピュータは施錠できる部屋内に設置し、研究者によって設定されたパスワードを入力しない限り第三者によってログインすることはできないように保管する。また紙媒体も施錠された部屋内のロッカーに保管され、研究者以外の者が閲覧できないようロッカーに施錠する。

7. 倫理的事項

7.1. 遵守すべき諸規則

本研究に関係するすべての関係者は、ヘルシンキ宣言および臨床研究に関する倫理指針を遵守して本研究を実施する。

7.2. インフォームド・コンセント

「疫学研究に関する倫理指針」に従い、適格基準を満たした患者および代諾者に対し研究担当者は説明・同意文書を用いて実施する。説明内容には、以下の内容を含む。

この調査の目的

調査の内容と手順

本調査への参加が自由意思によるものであり、参加に同意しない場合でも不利益を受けないこと

本調査への参加に同意した後でも随時これを撤回でき、調査に参加中でも申し出によりこれを中止できること

プライバシーの保護

調査全体の実施予定期間とあなたに参加いただく期間

予想される利益と可能性のある不利益、社会的利益

試料の取り扱いについて
データの二次利用について
調査にともなう負担の可能性・有害事象が
発生した場合の対応・補償措置
研究資金と費用負担、利益相反
施設における審査
本調査に関して疑問のある場合はいつで
も担当者に尋ねることができること
調査担当者と連絡先

7.3. 同意

登録に先立って、研究者は倫理審査委員会
で承認が得られた説明同意文書を用いて、患
者あるいは代諾者に研究についての説明を適
切かつ十分に行った後、患者あるいは代諾者
が研究の内容をよく理解したことを確認した
上で、研究への参加について依頼する。同意
文書は、一部は患者または代諾者に渡し、一
部は保管する。

7.4. 同意書

同意書は 2 部用意をし、1 部は診療録に保
管し、もう 1 部は患者が保管する。

8. 研究内容の公開

本研究の結果は、国内外の学会及び英文論
文（レフリーのある雑誌）で発表する。研究
成果のフォードバックおよび公表の際、個人
情報は匿名化し、研究対象者が特定されるこ
とは一切ないものとする。

9. 個人情報の保護

個人情報の紛失や破壊、改ざん、漏洩を防
止するために情報保護対策を行う。研究で得
られたデータは、鍵のかけられた部屋で厳重
に管理をし、データベースは外界とは接続し
ていない独立したコンピュータを使用する。

10. 研究参加者の利益と不利益

10.1. 研究に参加することにより期待される利益

本研究は NIRS 検査が実施可能かどうかを
検討する探索的な研究であ

り、研究対象者に直接還元される利益はない。

10.2. 研究対象者に対する予測される危険や不利益

本研究では、質問紙による面接と非侵襲的
な近赤外光を用いた NIRS による検査であり、検
査に伴う身体的な危険性は基本的には無いと
考えられる。面接や NIRS 測定に 1 時間程度時
間がかかるため、面接や測定中は常に負担を
軽減するように配慮する。万が一苦痛が強く、

問題となる精神症状が検出され、本人が専門
的対応を希望された場合には、当院精神腫瘍
科、その他専門の医療機関を責任を持って紹
介する。治療にかかる費用については、健康
保険の範囲内で被験者が負担する。

10.3. 社会的利益と被験者の福利

本研究を実施する事により、NIRS 測定が実
施可能であることが示され、脳機能画像的な
解析と最適な課題設定・測定方法の検討を行
うことができる。

（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

施設内の倫理審査委員会の承認を得て、
2013 年 9 月より検討を開始した。健康成人 5
名を対象に、坐位または仰臥位など安静を保
てる姿勢とし、光センサープローブを国際電
極配置法(10-20 法)に従って装着、安静閉眼
状態を指示し、安静時の近赤外光透過光強度
をサンプリングレート 10Hz で測定した。その
後、前頭葉機能課題を行い、課題実施時の近
赤外光透過光強度を測定する。測定は 20 秒間
の測定を 3 回連続して実施した。

課題の実施可能性を確認した後に、透過光
強度の測定をおこなった。課題施行時に、一
部で基線変動を認めた。再現性から発声によ
る体動ならびに体位がノイズに影響している
ことが疑われた。別装置での測定を参考に、
変動を抑制するための条件を探索した。

また、同一条件下で光センサープローブの
配置条件を変更し、再現性を確保するために
必要な密度を見積もり、tDCS 実施下での測定
条件を評価した。

D. 考察

NIRS 測定の実施可能性を検討し、頸部を保
持し、頭部の動作を抑制した条件下で、実施

が可能であることを確認した。

NIRSの測定に関しては、不均一多重散乱系における光吸収の定量的測定が可能かという分光学の基本問題が残っている。現状では、血管系およびそれを取り巻く脳組織の脳賦活に伴う散乱変化等のアーチファクトをできるだけ取り除いた計測システムを確立すること、統計処理に耐えうる信号なのか否かの評価、各チャンネルの光路長のばらつきによる光吸収の信頼性の問題、頭部の層構造を無視した解析法でよいかどうか、皮膚血流のアーチファクトの問題、散乱補正を行わない条件の妥当性がある。現行の定常光測定を用いる場合には、三波長を用いた二波長差分分光法を用いること、計測データの個人間比較をせずに用いること、再現性を担保するために高密度プローブ配置が必要であることが指摘されている。今回、先進医療で採用されている機器よりも精度の高い三波長機器を用いて測定系を整備する事ができた。今後本調査に入り、tDCS施行下での測定を進める予定である。

E. 結論

従来の薬物療法の適応が困難な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、その基礎検討を進めた。tDCS についてはその基礎検討より、前頭葉機能を増強する可能性が示唆されている。今回、NIRS による測定の実施可能性を確認した。今後、抑うつ状態の評価を含める予定である。

F. 健康危険情報

特記すべきことなし。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Kondo K, Ogawa A, et al: Characteristics associated with empathic behavior in Japanese oncologists. Patient Educ Couns 93(2): 350-3, 2013
2. Asai M, Ogawa A, et al: Impaired mental health among the bereaved spouses of cancer patients. Psychooncology 22(5): 995-1001, 2013
3. 小川朝生: がん領域における精神疾患と緩和ケアチームの役割. PSYCHIATRIST 18: 54-61, 2013

4. 小川朝生: 一般病棟における精神的ケアの現状. 看護技術 59(5): 422-6, 2013
5. 小川朝生: せん妄の予防-BPSD に対する薬物療法と非薬物療法-. 緩和ケア 23(3): 196-9, 2013
6. 小川朝生: 高齢がん患者のこころのケア. 精神科 23(3): 283-7, 2013
7. 小川朝生: がん患者の終末期のせん妄. 精神科治療学 28(9): 1157-62, 2013
8. 小川朝生: がん領域における精神心理的ケアの連携. 日本社会精神医学会雑誌 22(2): 123-30, 2013

2. 学会発表

1. 小川朝生: 高齢がん患者のこころを支える, 第 32 回日本社会精神医学会, 熊本市, 2013/3/7, シンポジウム演者
2. 小川朝生: 震災後のがん緩和ケア・精神心理的ケアの在宅連携, 第 4 回日本プライマリ・ケア連合学会学術大会, 仙台市, 2013/5/19, シンポジウム座長
3. 小川朝生: がん治療中のせん妄の発症・重症化を予防する効果的な介入プログラムの開発, 第 18 回日本緩和医療学会学術大会, 横浜市, 2013/6/21, シンポジウム演者
4. 小川朝生: 各職種の役割 精神症状担当医師, 第 18 回日本緩和医療学会学術大会, 横浜市, 2013/6/22, フォーラム演者
5. 小川朝生: 不眠 意外に対応に困る症状, 第 18 回日本緩和医療学会学術大会, 横浜市, 2013/6/22, 特別企画演者
6. 小川朝生: がん領域における取り組み, 第 10 回日本うつ病学会総会, 北九州市, 2013/7/19, シンポジウム演者
7. 小川朝生: Cancer Specific Geriatric Assessment 日本語版の開発, 第 11 回日本臨床腫瘍学会学術集会, 仙台市, 2013/8/29, 一般口演
8. 小川朝生: がん患者の有症率・相談支援ニーズとバリアに関する多施設調査, 第 11 回日本臨床腫瘍学会学術集会, 仙台市, 2013/8/29, 一般口演
9. 小川朝生: チーム医療による診断時からの緩和ケア, 第 11 回日本臨床腫瘍学会学術集会, 仙台市, 2013/8/31, 合同シンポジウム司会
10. 小川朝生: がん治療と不眠, 第 26 回日本サイコロジ学会総会, 大阪市, 2013/9/20, ランチョンセミナー演者

11. 小川朝生: 緩和ケアチーム専従看護師を対象とした精神腫瘍学教育プログラムの開発, 第26回日本サイコオンコロジー学会総会, 大阪市, 2013/9/20, ポスターセッション
12. 小川朝生: 個別化治療時代のサイコオンコロジーを再考する, 第26回日本サイコオンコロジー学会総会, 大阪市, 2013/9/20, 合同シンポジウム司会
13. 小川朝生: 高齢がん患者と家族のサポート: サイコオンコロジーに求められるもの, 第26回日本サイコオンコロジー学会総会, 大阪市, 2013/9/20, シンポジウム
14. 小川朝生: サイコオンコロジー入門, 第26回日本サイコオンコロジー学会総会, 大阪市, 2013/9/21, 特別企画演者
15. 小川朝生: がん患者に対する外来診療を支援する予防的コーディネーションプログラムの開発, 第51回日本癌治療学会学術集会, 京都市, 2013/10/24, ポスター発表

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。
2. 実用新案登録
なし。
3. その他
特記すべきことなし。