

heritable trait of etiologic significance [22, 23, 47]. Our results supported these speculations in lung cancer patients, and even after various factors were considered, the association between personality and depression was especially large.

Moreover, a recent study has shown that neuroticism exerts huge economic costs on health care [48]. As personality traits are generally thought to remain unchanged, neurotic patients should be regarded as having a very high risk of depression. Preventive strategies or the early detection of depression should be considered and this may reduce subsequent economic costs. Examining depression and personality traits by using such scales as the State and Trait Anxiety Inventory may be important to elucidate discriminative traits in detail [49].

Also, how patients cope with and adjust to threats is reportedly associated with depression. A fighting spirit has been consistently shown to be correlated with fewer symptoms of depression [44, 50], whereas individuals with hopelessness or anxious preoccupation are more likely to be depressed [51]. In our study, the significance of coping style was also supported in a multivariate analysis and accounted for a large part of the risk of depression. Unlike personality, coping is considered to be changeable and should be targeted by interventions such as cognitive behavioral therapy [52].

Compared with psychological variables, the lower significance of cancer-related variables, personal characteristics, and physical symptoms was suggested by a hierarchical binary logistic regression, as the model fit of these blocks was comparatively lower. Among them, however, cancer stage, cancer type, and sex remained significant in the final multivariate analysis, and we should take these factors into consideration as part of a comprehensive model. In breast cancer patients, none of the cancer-related variables or personal characteristics were associated after the psychological factors were taken into consideration [37], and differences among the cancer sites were noted. When caring for cancer patients, the specific nature of each cancer site should be considered.

Concerning the cancer stage, only patients with stage IIIB had a significantly higher risk of depression than patients with stage I in a multivariate analysis; for stage IV, only a tendency toward a risk was noted, although the odds ratio was sufficiently high. Although our sample size was comparatively large, it may be insufficient to show the difference for each stage. Although the interpretation of the present data is debatable, we consider our results to support the idea that patients with advanced stages of cancer tend to be affected by depression more commonly than patients with early disease, as reported previously [11, 14].

Regarding cancer type, our results showed that patients with SCLC had a lower risk of depression than those with non-SCLC, contrary to our expectation. The poor prognosis of SCLC is likely to create a larger physical and psychological burden for patients, and a previous study has shown that patients with SCLC tended to be affected by depression [2]. Our surprising finding may represent a type I error, and further validation is needed.

Many factors previously suspected of being risk factors for depression were not replicated in our study. Among them,

frequently reported factors, such as PS, dyspnea, pain, and dullness, were correlated in a univariate analysis, but the correlations disappeared when all the variables were entered into a multivariate analysis. These factors may have had little true relation and should be excluded from a comprehensive model.

Our study had several limitations. First, a sampling bias was present in the data because all the subjects attended a single institution and thus were not representative of lung cancer patients in general. Second, our results provide a snapshot of distress and coping mechanisms soon after cancer diagnosis. Depression and coping styles may evolve naturally over time once patients begin treatment, and the present results may not be applicable to other settings. Third, we used a self-administered questionnaire, which may create a response bias. We did not use a structured psychiatric interview in this study (such as the Structured Clinical Interview for DSM-IV, a widely recognized standard). HADS has been shown to be a reliable and valid screening tool for detecting depression in patients with cancer [46, 53] and is widely used in the field of oncology [54]. However, depressed patients tend to be more likely to report negatively on other self-report questionnaires [55], such as the EPQ-R or MAC. Finally, a causal relationship between factors and depression could not be confirmed because of the cross-sectional design of this study. To clarify the independent effects of each factor, a further longitudinal study is needed.

In conclusion, our study using a large-scale registry enabled a comprehensive understanding of the clinical biopsychosocial-associated factors for depression in lung cancer patients. When caring for lung cancer patients, the specific nature of each patient should be considered. In the present model, psychological factors had a larger association with depression than other variables. Strategies targeting patients with neurotic personality traits and providing cognitive behavioral therapy focusing on their coping styles, such as hopelessness or anxious preoccupation, may be reasonable for alleviating depression [52].

## acknowledgements

The authors would like to thank Mika Kobayashi, Toyoko Matsumoto, and Koh Fumiko for their assistance in conducting the study.

## funding

This work was supported in part by a Grant-in-aid for Cancer Research, Clinical Cancer Research (H22-033) to KS and Third Term Comprehensive 10-year Strategy for Cancer Control (H22-036) to YU, from the Japanese Ministry of Health, Labor and Welfare.

## disclosure

The authors declare no conflicts of interest.

## references

- Jemal A, Bray F, Center MM et al. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 61: 69–90.
- Hopwood P, Stephens RJ. Depression in patients with lung cancer: prevalence and risk factors derived from quality-of-life data. *J Clin Oncol* 2000; 18: 893–903.
- Hyodo I, Eguchi K, Takigawa N et al. Psychological impact of informed consent in hospitalized cancer patients. A sequential study of anxiety and depression using the hospital anxiety and depression scale. *Support Care Cancer* 1999; 7: 395–399.
- Montazeri A, Milroy R, Hole D et al. Anxiety and depression in patients with lung cancer before and after diagnosis: findings from a population in Glasgow. *Scotland J Epidemiol Community Health* 1998; 52: 203–204.
- Turner NJ, Muers MF, Haward RA, Mulley GP. Psychological distress and concerns of elderly patients treated with palliative radiotherapy for lung cancer. *Psychooncology* 2007; 16: 707–713.
- Buccheri G. Depressive reactions to lung cancer are common and often followed by a poor outcome. *Eur Respir J* 1998; 11: 173–178.
- Walker CC, Salinas KA, Harris PS et al. A proteomic (SELDI-TOF-MS) approach to estrogen agonist screening. *Toxicol Sci* 2007; 95: 74–81.
- Kurtz ME, Kurtz JO, Stommel M et al. Predictors of depressive symptomatology of geriatric patients with lung cancer—a longitudinal analysis. *Psychooncology* 2002; 11: 12–22.
- Berard RM, Boormeester F, Viljoen G. Depressive disorders in an out-patient oncology setting: prevalence, assessment, and management. *Psychooncology* 1998; 7: 112–120.
- Tagay S, Hertz H, Langkafel M et al. Health-related quality of life, depression and anxiety in thyroid cancer patients. *Qual Life Res* 2006; 15: 695–703.
- Akechi T, Okamura H, Nishiaki Y, Uchitomi Y. Psychiatric disorders and associated and predictive factors in patients with unresectable non-small cell lung carcinoma: a longitudinal study. *Cancer* 2001; 92: 2609–2622.
- Uchitomi Y, Mikami I, Nagai K et al. Depression and psychological distress in patients during the year after curative resection of non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2003; 21: 63–77.
- Suzuki S, Akechi T, Kobayashi M et al. Daily omega-3 fatty acid intake and depression in Japanese patients with newly diagnosed lung cancer. *Br J Cancer* 2004; 90: 787–793.
- Uchitomi Y, Mikami I, Kugaya A et al. Depression after successful treatment for non-small cell lung carcinoma. *Cancer* 2000; 89: 1172–1179.
- Hanniksen MM, Isometsa ET, Hietanen PS et al. Mental disorders in cancer suicides. *J Affect Disord* 1995; 36: 11–20.
- Akechi T, Okamura H, Nishiaki Y, Uchitomi Y. Predictive factors for suicidal ideation in patients with unresectable lung carcinoma. *Cancer* 2002; 95: 1085–1093.
- Grassi L, Indelli M, Marzola M et al. Depressive symptoms and quality of life in home-care-assisted cancer patients. *J Pain Symptom Manage* 1998; 12: 300–307.
- Colleoni M, Mandala M, Peruzzotti G et al. Depression and degree of acceptance of adjuvant cytotoxic drugs. *Lancet* 2000; 356: 1326–1327.
- Prieto JM, Bianchi J, Atala J et al. Psychiatric morbidity and impact on hospital length of stay among hematologic cancer patients receiving stem-cell transplantation. *J Clin Oncol* 2002; 20: 1907–1917.
- Cassileth BR, Lusk EJ, Strousa TB et al. A psychological analysis of cancer patients and their next-of-kin. *Cancer* 1985; 55: 72–76.
- Chida Y, Steptoe A. Positive psychological well-being and mortality: a quantitative review of prospective observational studies. *Psychosom Med* 2008; 70: 741–755.
- Kendler KS, Gardner CO, Prescott CA. Toward a comprehensive developmental model for major depression in men. *Am J Psychiatry* 2006; 163: 115–124.
- Kendler KS, Gardner CO, Prescott CA. Toward a comprehensive developmental model for major depression in women. *Am J Psychiatry* 2002; 159: 1133–1145.
- Lo C, Zimmerman C, Rydall A et al. Longitudinal study of depressive symptoms in patients with metastatic gastrointestinal and lung cancer. *J Clin Oncol* 2010; 28: 3084–3089.
- Akechi T, Kugaya A, Okamura H et al. Predictive factors for psychological distress in ambulatory lung cancer patients. *Support Care Cancer* 1998; 6: 281–286.
- Uchitomi Y, Mikami I, Kugaya A et al. Physician support and patient psychological responses after surgery for non-small cell lung carcinoma: a prospective observational study. *Cancer* 2001; 92: 1926–1935.
- Agarwal M, Hamilton JB, Moore CE, Crandell JL. Predictors of depression among older African American cancer patients. *Cancer Nurs* 2010; 33: 156–163.
- Schnoll RA, Maiström M, James C et al. Correlates of tobacco use among smokers and recent quitters diagnosed with cancer. *Patient Educ Couns* 2002; 46: 137–145.
- Lasheen W, Walsh D. The cancer anorexia-cachexia syndrome: myth or reality? *Support Care Cancer* 2010; 18: 265–272.
- Tanaka K, Akechi T, Okuyama T et al. Factors correlated with dyspnea in advanced lung cancer patients: organic causes and what else? *J Pain Symptom Manage* 2002; 23: 490–500.
- Okuyama T, Tanaka K, Akechi T et al. Fatigue in ambulatory patients with advanced lung cancer: prevalence, correlated factors, and screening. *J Pain Symptom Manage* 2001; 22: 554–564.
- Gonzalez BD, Jacobsen PB. Depression in lung cancer patients: the role of perceived stigma. *Psychooncology* 2012; 21: 239–246.
- Rolke HB, Bakke PS, Gallefoss F. Health related quality of life, mood disorders and coping abilities in an unselected sample of patients with primary lung cancer. *Respir Med* 2008; 102: 1460–1467.
- Hulbert-Williams N, Neal R, Morrison V et al. Anxiety, depression and quality of life after cancer diagnosis: what psychosocial variables best predict how patients adjust? *Psychooncology* 2011 Jun 21 [epub ahead of print], doi:10.1002/pon.1980.
- Lazarus RS. Toward better research on stress and coping. *Am Psychol* 2000; 55: 665–673.
- Somerfield MR, McCrae RR. Stress and coping research: methodological challenges, theoretical advances, and clinical applications. *Am Psychol* 2000; 55: 620–625.
- Bardwell WA, Natarajan L, Dimsdale JE et al. Objective cancer-related variables are not associated with depressive symptoms in women treated for early-stage breast cancer. *J Clin Oncol* 2006; 24: 2420–2427.
- Nakaya N, Goto K, Saito-Nakaya K et al. The lung cancer database project at the National Cancer Center, Japan: study design, corresponding rate and profiles of cohort. *Int J Clin Oncol* 2006; 36: 280–284.
- Tsubono Y, Takamori S, Kobayashi M et al. A data-based approach for designing a semi-quantitative food frequency questionnaire for a population-based prospective study in Japan. *J Epidemiol* 1996; 6: 45–53.
- Okan MM, Creach RH, Tormey DC et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol* 1982; 5: 649–655.
- Eysenck H, Eysenck S. Manual of the Eysenck Personality Questionnaire (Adult and Junior). London: Hodder & Stoughton 1975.
- Hosokawa T, Ohyanagi M. Reliability and validity of the Japanese version of the short form Eysenck Personality Questionnaire-Revised. *Psychol Rep* 1993; 72: 823–832.
- Akechi T, Fukue-Sasaki M, Kugaya A et al. Psychometric properties of the Japanese version of the Mental Adjustment to Cancer (MAC) scale. *Psychooncology* 2000; 9: 395–401.
- Watson M, Greer S, Young J et al. Development of a questionnaire measure of adjustment to cancer: the MAC scale. *Psychol Med* 1988; 18: 203–209.
- Zigmond AS, Snaith RP. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Scand* 1983; 67: 361–370.
- Kugaya A, Akechi T, Okuyama T et al. Screening for psychological distress in Japanese cancer patients. *Jpn J Clin Oncol* 1998; 28: 333–338.
- Janowsky DS. Introspection and extroversion: implications for depression and suicidality. *Curr Psychiatry Rep* 2001; 3: 444–450.
- Cuijpers P, Smit F, Penninx BW et al. Economic costs of neuroticism: a population-based study. *Arch Gen Psychiatry* 2010; 67: 1086–1093.

49. Spielberger CD, Auerbach SM, Wadsworth AP et al. Emotional reactions to surgery. *J Consult Clin Psychol* 1973; 40: 33–38.
50. Watson M, Pruyt J, Greer S, van den Bome B. Locus of control and adjustment to cancer. *Psychol Rep* 1990; 66: 39–48.
51. Osborne RH, Elsworth GR, Kissane DW et al. The Mental Adjustment to Cancer (MAC) scale: replication and refinement in 632 breast cancer patients. *Psychol Medicine* 1999; 29: 1335–1345.
52. Greer S. CBT for emotional distress of people with cancer: some personal observations. *Psychooncology* 2008; 17: 170–173.
53. Razavi D, Delvaux N, Farvacques C, Robaye E. Screening for adjustment disorders and major depressive disorders in cancer in-patients. *Br J Psychiatry* 1990; 156: 79–83.
54. Patrick DL, Ferrellich SL, Frame PS et al. National Institutes of Health State-of-the-Science Conference Statement: Symptom Management in Cancer: Pain, Depression, and Fatigue, July 15–17, 2002. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95: 1110–1117.
55. Nakaya N, Saito-Nakaya K, Akechi T et al. Negative psychological aspects and survival in lung cancer patients. *Psychooncology* 2008; 17: 466–473.

*Annals of Oncology* 23: 1979–1985, 2012  
doi:10.1093/annonc/mds178  
Published online 24 June 2012

## Deterioration in quality of life (QoL) in patients with malignant ascites: results from a phase II/III study comparing paracentesis plus catumaxomab with paracentesis alone

P. Wimberger<sup>1</sup>, H. Gilet<sup>2\*</sup>, A-K. Gonschior<sup>3</sup>, M. M. Heiss<sup>4</sup>, M. Moehler<sup>5</sup>, G. Oskay-Oezcelik<sup>6</sup>, S-E. Al-Batran<sup>7</sup>, B. Schmalfeldt<sup>8</sup>, A. Schmittl<sup>9</sup>, E. Schulze<sup>10</sup> & S. L. Parsons<sup>11</sup>

<sup>1</sup>Gynaecology and Obstetrics Clinic, University of Duisburg-Essen, Essen, Germany; <sup>2</sup>Mapi Consultancy, Lyon, France; <sup>3</sup>Pricing, Reimbursement and Market Access, Fresenius Biotech GmbH, München; <sup>4</sup>Department of Surgery, Cologne-Merheim Medical Center, Köln; <sup>5</sup>1st Medical Clinic and Polyclinic, Johannes-Gutenberg University, Mainz; <sup>6</sup>Quality of Life Working Group of the North-Eastern German Society of Gynecological Oncology (NOGGO), Berlin; <sup>7</sup>Department of Hematology and Oncology, Krankenhaus Nordwest, Frankfurt; <sup>8</sup>Department for Obstetrics and Gynecology, Technical University of Munich, München; <sup>9</sup>Department of Hematology, Oncology and Transfusion Medicine, Charité University Hospital Berlin, Berlin; <sup>10</sup>Medical Affairs, Fresenius Biotech GmbH, München, Germany; <sup>11</sup>Department of Surgery, Nottingham University Hospitals NHS Trust, Nottingham, UK

Received 3 February 2012; revised 17 April 2012; accepted 18 April 2012

**Background:** Malignant ascites (MA) is associated with poor prognosis and limited palliative therapeutic options. Therefore, quality of life (QoL) assessment is of particular importance to demonstrate new treatment value. Following the demonstration of the superiority of catumaxomab and paracentesis over paracentesis on puncture-free survival, this analysis aimed at comparing deterioration in QoL between both the treatment options.

**Patients and methods:** In a randomised, multicentre, phase II/III study of patients with MA due to epithelial cell adhesion molecule (EPCAM) positive cancer, the QoL was evaluated using the European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30 items (EORTC QLQ-C30) questionnaire at screening, 1, 3 and 7 months after treatment and in the case of re-puncture on the day of paracentesis. Time to first deterioration in QoL was defined as a decrease in the QoL score of at least five points and compared between the catumaxomab ( $n = 160$ ) and control ( $n = 85$ ) groups using the log-rank test and Cox proportional hazards models adjusted for baseline score, country and primary tumour type.

**Results:** Deterioration in QoL scores appeared more rapidly in the control than in the catumaxomab group (median 19–26 days versus 47–49 days). The difference in time to deterioration in QoL between the groups was statistically significant for all scores ( $P < 0.01$ ). The hazard ratios ranged from 0.08 to 0.24 ( $P < 0.01$ ).

**Conclusions:** Treatment with catumaxomab delayed deterioration in QoL in patients with MA. Compared with paracentesis alone, catumaxomab enabled patients to benefit from better QoL for a prolonged survival period.

**Key words:** deterioration, malignant ascites, quality of life

\*Correspondence to: Mrs H. Gilet, Mapi Consultancy, 27 rue de la Vilette, 69003 Lyon, France. Tel: +33-4-72-13-69-78; Fax: +33-4-72-13-61-40; E-mail: hgilet@mapigroup.com

## 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<sup>1)</sup>, 鷗飼 聡<sup>1)</sup>, 小川朝生<sup>2)</sup>, 山本雅清<sup>2)</sup>, 川口俊介<sup>2)</sup>,  
石井良平<sup>2)</sup>, 篠崎和弘<sup>1)</sup>

Eiko Ueyama, Satoshi Ukaï, 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) の作用機序はまだま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<sup>1,2)</sup>。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、いまだ解明されていないのが現状である<sup>3,10)</sup>。

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<sup>11)</sup>。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<sup>12)</sup>、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<sup>6,7,14)</sup> や霊長類<sup>9)</sup> 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<sup>1)</sup>。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<sup>11)</sup> 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。

### I. 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 週齢の雄性 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% パラフォ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製作した。脱パラフ

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 bregma<sup>15)</sup>) 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<sup>11)</sup>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、その意義と展開などにつき加筆したものである。

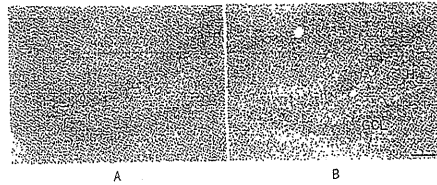


図1 対照群 (A), rTMS 施行群 (B) のラット海馬歯状回における BrdU 陽性細胞  
Scale bar: 100 $\mu$ m. GCL, granule cell layer; H, hilus.

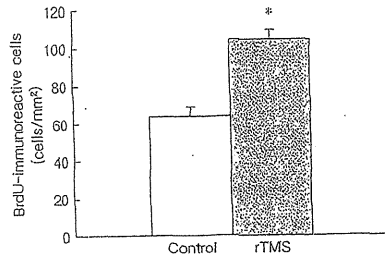


図2 歯状回における単位面積あたりの BrdU 陽性細胞数。連日の rTMS により BrdU 陽性細胞数が有意に増加した (対照群  $63.1 \pm 5.1$  cells/mm<sup>2</sup>, rTMS 施行群  $102.3 \pm 6.4$  cells/mm<sup>2</sup>, \* $p < 0.05$ ).

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<sup>6,7,12,14</sup>や霊長類<sup>21</sup>において電気刺激や薬物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 の抗うつ効果に関連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<sup>11</sup>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<sup>2,5</sup>。

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 Czéh 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<sup>2</sup>。本研究において、Czéh 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<sup>22</sup>。Czéh 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 ヶ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設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

などの問題点が予想された。Czéh 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 neuromodulation 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 らが用いた 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が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 の抗うつ効果に関連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) Czéh, 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, Sydney, 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

（症状緩和の実際）

## 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 積久 \* | 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、終末期が近づくとき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、積極的に導くことが重要である。

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院 緩和医療科・精神腫瘍科 \* 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

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す。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、がん患者によ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ことが多い。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。せん妄の他に鑑別すべきものとして、アカンジア、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、終末期が近づくとき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、がん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立ちがちだが、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

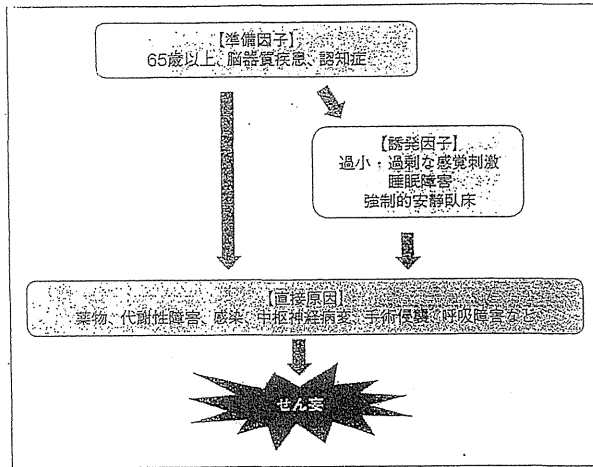


図1 せん妄の発生要因

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 (NaSSA) 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ヶ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いわれ、原因としては頭蓋内転移や代謝異常などが多く考えられる。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、アルコール依存症などのもともと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・抑うつの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、治療に関しての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係した身体的・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<sup>1)</sup>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、創進出版、東京、2009

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せておしまい、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い、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い、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か、実践に応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。

## せん妄の診断時間

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<sup>1,2)</sup>。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%<sup>3)</sup>、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<sup>4)</sup>。

一般病棟においても、せん妄が発症しやすい

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<sup>5)</sup>。

## せん妄の管理がとって重要なのか

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も直結するため、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<sup>6)</sup>。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

せん妄の治療や見直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

図表1 せん妄の原因

|             |   |
|-------------|---|
| 中枢神経系への直接作用 | 原発性脳腫瘍、転移性脳腫瘍<br>がん性髄膜炎                               |
| 腎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<br>高ナトリウム血症                                  |
| 低血糖         | 敗血症   |
| 血液学的異常      | 貧血、DIC  |
| 栄養障害        | 低栄養<br>ビタミン欠乏 (thiamine, 葉酸, ビタミンB12)                 |
| 腫瘍因子症候群     | ホルモン産生腫瘍(肺小細胞癌)<br>胸腺腫、甲状腺腫瘍                          |
| 薬剤          | オピオイド<br>ベンゾジアゼピン系薬剤<br>ステロイド、インターフェロン<br>抗コリン作用のある薬剤 |
| 腫瘍症候群       | 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<sup>7)</sup>。

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

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

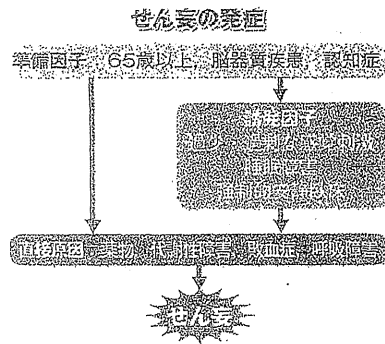
せん妄は、見当識障害を中心とするいくつかの症状の有無を基準として診断する。現在用いられているDSM-IV-TRの診断基準を表2に示す。

せん妄は脳の活動の根底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早する。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じむ。これがせん妄をとらえづらいつ、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（おまかせな外

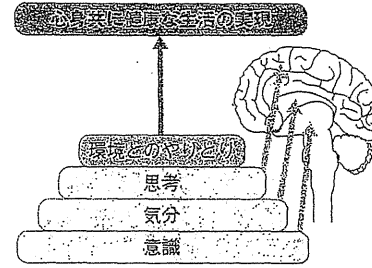
図1 せん妄の原因の分類とせん妄の発症の流れ



図表2 せん妄の診断基準

| DSM-IV-TR 診断基準  | 臨床場面での観察ポイント  |
|---|---|
| 注意集中、維持、転換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"> <li>◎会話のつじつまが合わない ◎場当たり的な返事を繰り返す</li> <li>◎ベッドの周囲が乱雑で整理できない</li> <li>◎周囲の状況が理解できない様子で困惑している</li> <li>◎声をかけないとすぐに寝てしまう</li> </ul>   |
| 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はうまく説明されない知覚障害の出現 | <ul style="list-style-type: none"> <li>◎直前のことを思い出せない ◎同じ質問を繰り返す</li> <li>◎指示を理解できずにとまどっている ◎病院と家間違えている</li> <li>◎朝と夕方を間違える</li> <li>◎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</li> <li>◎虫もいないのに、虫をつまむようなしぐさを示す</li> </ul> |
| 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"> <li>◎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</li> <li>◎面会者が帰ると、落ち着かずに自室の中をうろろする</li> <li>◎夜になると「家に帰る」と繰り返す、トイレに頻回に行く</li> <li>◎点滴を絡ませてしまう、抜いてしまう</li> </ul>                      |
| 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"> <li>◎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</li> <li>◎症状の出現前に、薬剤を変更している</li> </ul>   |

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。

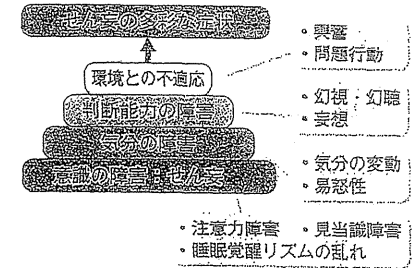
### せん妄の早期発見

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<sup>3)</sup>（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の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、臨床場面で「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

| 行動障害 (%)   | 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   |          |
| 運動制止 62    |          |

Meagher DJ, Moran M, Raju B, Gibbons D, Dornally S, Saunders J, Tezoparcz PT Phenomenology of delirium. Assessment of 100 adult cases using standardised measures. Br J Psychiatry. 2007; Feb; 190: 135-41.

図表4 せん妄の早期発見に有用な臨床上の症状

| 精神症状や習慣   | 行動  |
|---|---|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>◎夜間不眠</li> <li>◎覚醒を維持することが難しい時に夢と現実を混同する</li> <li>◎ありありとしたリアルな夢または悪夢</li> <li>◎落ち着きがなくそわそわする</li> <li>◎易刺激性（怒りやすい）</li> <li>◎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）</li> <li>◎聴覚過敏、視覚過敏</li> <li>◎不安（落ち着きがない、視線がきよるきよると動く）</li> <li>◎自分自身で考えを整理することができないと自覚することがある</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>◎不適当な行動 ◎まとまった動作・行動がとれない</li> <li>◎慣れた動作・行動ができなくなる</li> <li>◎行動の亢進、あるいは低下</li> </ul> |

く会話が飛ばないかどうか」や「質問に集中して返事しているかどうか（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、特に見落ししがちなことは、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<sup>9)</sup>。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<sup>10)</sup>。

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
- 別居の準備を進める(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、同時に治療の見通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) : 8712-8.
- 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., Krefting, 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., Viscoli, 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, Kalz KH, Cooney LM *Arch Intern Med*. 2001 161 (20): 2467-73.
- 7) Lawlor, P.G., Gagnon, B., Mancini, J.L., Pereira, J.L., Hanson, J., Suarez-Almazor, M.F. 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*. 34 879-89.
- 11) 内富研介, 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失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、この無制限に増殖をする細胞を、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ことで治療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(抗悪性腫瘍薬を投薬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、フルオロ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に、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®など)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

| 悪性腫瘍治療に使われる薬×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<br>(プリプラチン®, ランタ®)<br>カルボプラチン<br>(リバラチン®)など   | バルプロ酸ナトリウム<br>(デバケン®, セレニカ®)<br>抗がん剤の骨髄毒性<br>の頻度が高まる | バルプロ酸はCYP2D6阻害薬であり、白金系抗悪性腫瘍薬の代謝を阻害する            |
| フェニトイン<br>(アレビアチン®, ホストイン®など)<br>フェニトイン<br>(アレビアチン®, ホストイン®など)<br>フェノバルビタール<br>(フェノバル®, フェノバルビタール®)<br>クロロプロマジン<br>(コンミン®, ウインタミン®)など<br>イミプラミン<br>(イミドール®, トフラニール®)など | フェニトインの発作抑制作用がある<br>発作抑制作用がある<br>MAO阻害作用の<br>強さによる   | 抗悪性腫瘍薬は一般的にCYP阻害薬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 |
| プロカルバジン<br>(塩酸プロカルバジン®<br>旧:ナツラン)  | クロロプロマジン<br>(コンミン®, ウインタミン®)など                       | MAO阻害作用の強さによる                                   |

抗悪性腫瘍薬と抗不安薬・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、待避するような相互作用は報告されていない。  
新規抗がん剤はCYP系で代謝されるものが少ないため、抗悪性腫瘍薬との併用において、薬物動態の従来の抗がん剤よりも薬物学的には望ましいと考えられている。  
抗悪性腫瘍薬と抗精神薬との併用についても、待避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ので、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

小川朝生  
あしかわあさひ

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・精神両方にバランスのとれた働きかけが大切です。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

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盛大になるように工夫されている。

悪性腫瘍治療に使う薬×向精神薬

|   |   |            |
|---|---|------------|
| 抗がん剤  | 抗がん剤  | 可能性のある相互作用 |
| タモキシフェン<br>(ノルバテックス <sup>®</sup> 、タソミン <sup>®</sup> ) | フルボキサミン<br>(デプロメール <sup>®</sup> 、ルボックス <sup>®</sup> ) | 抗腫瘍効果が低下する |

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弱ら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<sup>®</sup>、ルボックス<sup>®</sup>)でも、同様のことが起こる危険性がある。

薬師さんへお話を聞きたい

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、抗がん剤での治療中の場合、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(てんかん発作もうろう状態)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日くらいのおいだに、発作のコントロールが悪化し、けいれんが再発したり、重積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。

お話を聞きたい

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、応答がときどきあやふやになったり、反応がなくなることがみられ、そのうち全身性强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、シ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。

# 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腺垂体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を見落とさないことと、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な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きている(表1)<sup>1)</sup>。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。

\*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。

|                                  | 前者先発症と糖尿病 | 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はない)             | 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)

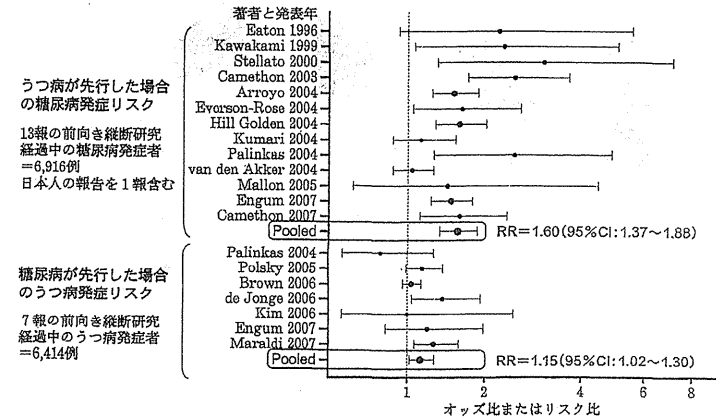


図1 うつ病患者における糖尿病有病率: 縦断研究のメタ解析  
うつ病が先行した場合の糖尿病発症リスクは1.60 (95%CI: 1.37~1.88)と有意に上昇している。一方、糖尿病が先行した場合のうつ病発症リスクも1.15 (95%CI: 1.02~1.30)と軽度ではあるが、有意に上昇している。CI: 信頼区間, RR: 相対危険度 (文献2より改変)

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、

$5.6\% \leq \text{HbA1c (JDS) 値} < 6.1\%$ 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<sup>9)</sup>。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

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)

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象研究<sup>10)</sup>やDPP/DPPOS (Diabetes Prevention Program/Diabetes Prevention Program Outcomes Study)<sup>9)</sup>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純粋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くなる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族歴を有する症例で、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」<sup>9)</sup>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)」<sup>7)</sup>に記載

TNF (腫瘍壊死因子)  
H1 (ヒスタミン1)

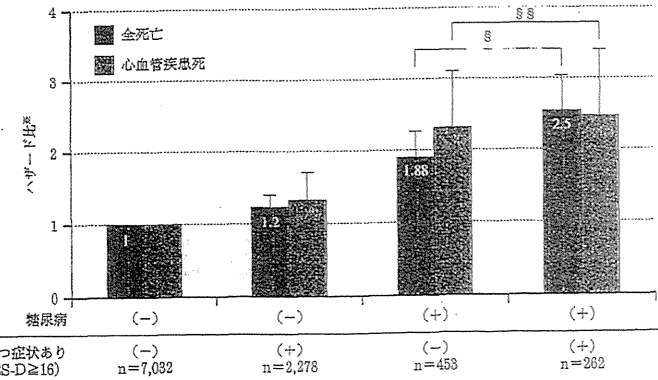
されているので参照していただきたい。

### 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って、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<sup>9)</sup> 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<sup>10)</sup>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<sup>11)</sup>、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<sup>12)</sup>。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<sup>13)</sup>、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、糖尿病微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婚姻の有無、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拓、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ー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、① HbA1c 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

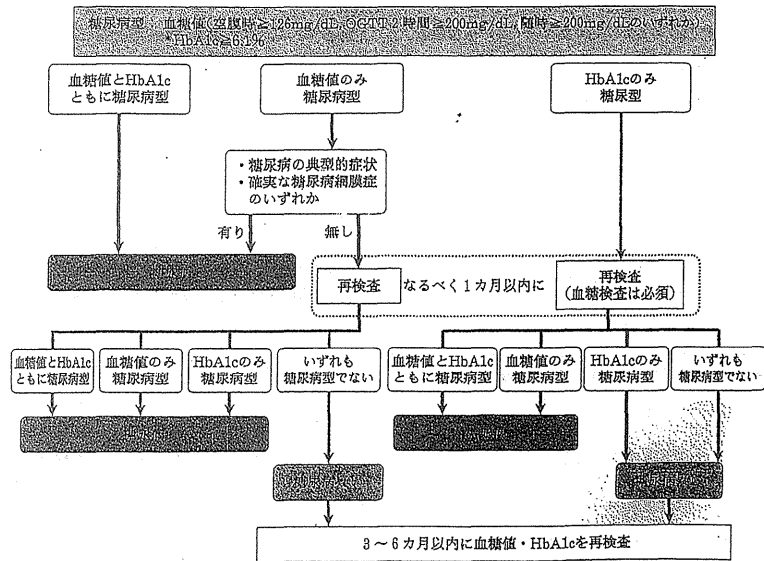


図3 糖尿病の臨床診断のフローチャート

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 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なったこと、③ HbA1c (JDS) 値の基準値を 6.1% 以上に引き上げてい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: ブドウ糖負荷試験  
(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、血糖値の基準が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<sup>10)</sup>。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、抑うつ症状と 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抑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、抑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)<sup>14)</sup>。特

表2 CYP450 (チクロム 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ため注意が必要である。

| CYP450                      | 代謝基質 | 1A2    | 2C9                                   | 2D6                         | 3A4                        |
|-----------------------------|------|--------|---------------------------------------|-----------------------------|----------------------------|
| 経口血糖降下薬                     |      | アクトス®  | アクトス®<br>アマリール®<br>スターシス®<br>ファスティック® | アクトス®<br>ネシーナ®              | アクトス®<br>ネシーナ®             |
| 脂質代謝改善薬                     |      |        | ローコール®<br>リパロ®<br>クレストール®             | クレストール®                     | リボバス®<br>リビトール®<br>クレストール® |
| 降圧薬                         |      | インデラル® | ニューロタン®<br>ディオバン®                     | いくつかのβ遮断薬                   | カルシウム拮抗薬<br>ニューロタン®        |
| Amitriptyline (N) / イミプラミン® |      |        |                                       | 競合阻害                        |                            |
| Fluvoxamine (S) / フルボキサミン®  |      |        |                                       | 酵素阻害 (1A2, 3A4, 2D6)        |                            |
| Paroxetine (S) / パロキチン®     |      | 酵素阻害   |                                       | 酵素阻害 (2D6, 3A4, 1A2)        |                            |
| Sertraline (S) / セトラリン®     |      |        |                                       | 酵素阻害 (特に 2D6 に対して 6 倍の阻害作用) |                            |
| Duloxetine (S) / デュロキシetin® |      |        |                                       | 競合阻害                        |                            |

(文献 14 より改変)

RCT (無作為化比較試験)  
CYP450 (チクロム 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<sup>®</sup>), glimepiride (アマリール<sup>®</sup>), nateglinide (スターシス<sup>®</sup>, ファステック<sup>®</sup>), alogliptin (ネシーナ<sup>®</sup>) 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<sup>®</sup>) や fluvastatin sodium (ローコール<sup>®</sup>), pitavastatin calcium (リパロ<sup>®</sup>) 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、継続的、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<sup>10)</sup>。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

- 1) Prince M, et al : Global mental health 1. No health without mental health. The Lancet 370 : 859-877, 2007.
- 2) Mezuk B, et al : Depression and type 2 diabetes over the lifespan. Diabetes Care 31 : 2383-2390, 2008.
- 3) Patrick J, et al : Section III : Practical Considerations in the Management of Depression in Diabetes. Diabetes Spectrum 17 : 160-166, 2004.
- 4) Kivimaki M, et al : Antidepressant medication

- use, weight gain, and risk of type 2 diabetes. Diabetes Care 33 : 2611-2616, 2010.
- 5) 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.
- 6) 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>
- 7) 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](http://www.ncgm-dmic.jp/doc/diabetes_treatment_manual.pdf)
- 8) Lustman PJ, et al : Clouse, Depression and poor glycemic control : a meta-analytic review of the literature. Diabetes Care 23 : 934-942, 2000.
- 9) Lin EHB, et al : Relationship of depression and diabetes self-care, medication adherence, and preventive care. Diabetes Care 27 (9) : 2154-2160, 2004.
- 10) Trong KL, et al : Resource use among patients with diabetes, diabetic neuropathy, or diabetes with depression. Cost Effectiveness and Research Allocation 4 (18) : 2006.
- 11) 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.
- 12) Lett HS, et al : Depression as a risk factor for coronary artery disease: Evidence, mechanisms, and treatment. Psychosomatic Medicine 66 : 305-315, 2004.
- 13) Petrak F, et al : Treatment of depression in diabetes: an update. Curr Opinion Psychiatry 22 : 211-217, 2009.
- 14) Stahl SM : 仙波純一ら監訳, 精神薬理学エッセンシャルズ 第3版 メディカル・サイエンス・インターナショナル, 2010年.
- 15) Egede LE, Ellis C : Diabetes and depression : Global perspectives. Diabet Res Clin Prac 87 : 302-312, 2010.

日本臨床 70巻 増刊号5 (2012年7月20日発行) 別刷

# 最新臨床糖尿病学 下

—糖尿病学の最新動向—

IX. 糖尿病合併症・糖尿病関連疾患

糖尿病に起因, 関連する疾患

うつ病

峯山智佳 野田光彦

糖尿病に起因、関連する疾患

## うつ病

Diabetes mellitus and major depressive disorder

峯山智佳<sup>1</sup> 野田光彦<sup>2</sup>

Key words : うつ病, スクリーニング, PHQ-9, PAID, 統合的な医療

## はじめに

糖尿病と大うつ病性障害(以下うつ病)は、ともに我が国において近年著しく患者数が増加している疾患であることに加えて、併存しやすいことが報告されている。しかも糖尿病患者のうつ病併存率は、一般人口のそれと比較して高く<sup>1)</sup>、両疾患の併存率の高さはそれぞれの疾患の有病率の高さのみによるものではないと考えられている。うつ病併存糖尿病症例は、良好な血糖コントロールの維持が困難なことに加えて他の生活習慣病も合併しやすくなる結果、糖尿病合併症が進展しやすく健康寿命が短縮すること、糖尿病関連医療費が増加すること<sup>2)</sup>など、様々な面で患者負担が増大するという問題を有している。このことから、うつ病併存例を早期に発見し適切な精神科医療を提供することが‘健康な人と変わらない日常生活の質の維持、寿命の確保’を目指す、糖尿病の治療において必要な課題となっている。

## 疫学

はじめにうつ病に関する近年の疫学データを紹介しますと、平成20年度患者調査によれば、我が国におけるうつ病患者数は1996年には

20.7万人であったが、2008年には70.4万人と著しく増加している。また平成18年度厚生労働科学研究では、ICD-10分類による日本人のうつ病の生涯有病率は6.6%、12カ月有病率は2.1%であったと報告している。こうしたうつ病患者数の増加に加えて、うつ病が併存することによる身体疾患の予後に及ぼす負の影響が明らかにされてきたことを受け、WHO<sup>3)</sup>および我が国の‘健康日本21’では、障害調整生存年数(DALYs)に基づく疾病負担において、うつ病が主要原因の上位に位置することを指摘し、警鐘を鳴らしている。

さて、糖尿病とうつ病の併存に関する疫学知見は、主に欧米で実施された調査結果に基づいている。このうち42の横断研究に基づくメタ解析によると、糖尿病患者のうつ病有病率は糖尿病のない集団と比較して約2倍高く、その結果は1型・2型糖尿病の別や性別にかかわらず有意であることが報告されている<sup>4)</sup>。一方、うつ病併存糖尿病患者における糖尿病とうつ病発症の時系列を検討する目的で行われた、前向き縦断研究のメタ解析では、糖尿病が先行した場合のうつ病発症のリスク比が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明らかにされた<sup>5)</sup>。同論文内では、うつ病が先行した場合の糖尿病発症リスクも検討さ

れており、1.60(95%CI: 1.37-1.88)と有意に上昇することが示されている。以上から、特にうつ病患者において糖尿病のスクリーニングが重要であること、これに加えて、糖尿病患者におけるうつ病の発症リスクは糖尿病のない群と比較して軽度の上昇にとどまるものの、糖尿病患者総数を考えると臨床的にまれとはいえない数字であることがわかる。

## 2) 糖尿病とうつ病が併存しやすい原因

糖尿病患者でうつ病発症リスクが上昇する要因として、高血糖や肥満に伴う生理学的変化の影響と、糖尿病の診断・治療に伴う心理的・社会的負担の増加が想定されているが、疫学研究の結果によると‘糖尿病と診断され、治療を受けていること’が、うつ病発症の重要な危険因子である可能性が示唆されている。13研究に基づくメタ解析によると、‘正常耐糖能群’と比較して‘耐糖能異常群’と‘診断されていない糖尿病群’ではうつ病発症のオッズ比に有意差を認めなかったのに対し、‘既に糖尿病と診断されている群’のみは‘耐糖能異常群’や‘診断されていない糖尿病群’と比較して有意にうつ病発症リスクが上昇していた<sup>6)</sup>。‘既に糖尿病と診断されている群’には糖尿病合併症を発症している症例も含まれている可能性があり、解釈には注意が必要だが、少なくとも、耐糖能異常やそれに伴う生理学的変化のみでは、疫学的に有意にはうつ病発症リスクを上昇させないものと推測される。一方で糖尿病と診断されることや、糖尿病治療のためにライフスタイルの変更を余儀なくされること、薬物治療が開始されること(特にインスリン導入)、糖尿病合併症に対する不安・恐れや合併症の発症・進展、家族や周囲の人の協力が得られていないと感じることなどによる心理的・肉体的苦痛は、うつ病発症の促進要因となりうると思われる。配慮が必要である。とりわけ糖尿病合併症の発症・進展は、身体機能の一部を失う強い喪失体験であるとともに、‘治療に失敗した’という後悔と罪悪感を惹起させる体験でもある。糖尿病合併症を有する

患者群は合併症のない群と比較し、いずれの合併症を合併している場合でも有意にうつ病の有病率が高くなること、なかでも神経障害と性機能障害は相関係数が高く、合併症の数や重篤度が増すほどうつ病の有病率が増加することは複数の研究によって明らかにされている<sup>6)</sup>。これを踏まえ日本糖尿病学会では、糖尿病診療上特に精神医学的配慮をすべき状況を挙げて診療医への注意を喚起している。

反対に、うつ病患者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(HPA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の遺伝子多型が挙げられ、療養行動上の要因には⑥食行動の変化(高カロリー食品の摂取や過食、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が挙げられる。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報告されており、糖尿病とうつ病は共通する生理学的背景を有するために、双方向性に発症リスクが高まっている可能性があると考えられている。

なお、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うるかどうかについては、前向きコホート内症例対照研究<sup>7)</sup>やDPP/DDPOS<sup>8)</sup>において糖尿病発症リスクの上昇と相関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純粋に評価しているとはいえず、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

<sup>1</sup>Tomoka Mineyama: Department of Internal Medicine, Kohnodai Hospital, National Center for Global Health and Medicine 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 <sup>2</sup>Mitsuhiro Noda: Department of Diabetes and Metabolic Medicine 同病院 糖尿病・代謝症候群診療部

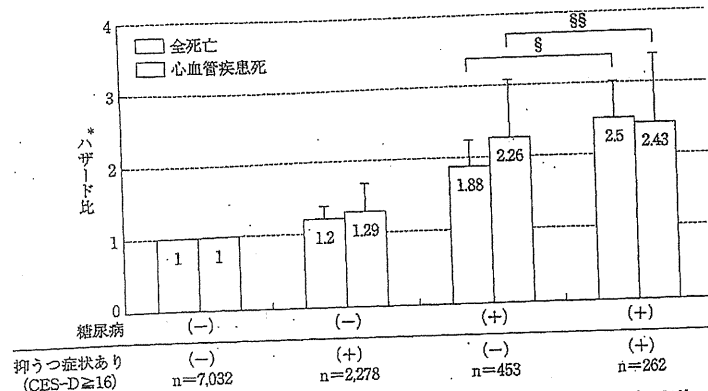


図1 抑うつ症状を有する糖尿病患者における総死亡と心血管疾患死のハザード比 (National Health and Nutrition Examination Survey) (文献<sup>9)</sup>より引用)

\*①1982年における年齢, ②性, ③人種, ④経済状態, ⑤教育, ⑥婚姻の有無, 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.  
 † (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.

い薬剤は、視床下部における食欲亢進作用を一部介して、体重増加をきた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渴をきたすと、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。

### ③ うつ病併存糖尿病患者の問題点とスクリーニング、治療

うつ病併存糖尿病患者の問題点は、うつ病の病態そのものがインスリン作用を低下させることに加えて、糖尿病の療養に必要なセルフケア行動や服薬・予約日時の順守といった治療行動へのアドヒアランスが低下する<sup>9)</sup>ために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多いこと、更に肥満、高血圧や脂質異常症といった他の慢性疾患の合併率が上昇する<sup>10)</sup>ため

に、糖尿病合併症が進展しやすくなることにある。リクルート時の糖尿病の有無、うつ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、「糖尿病で、かつ抑うつ症状が認められる群」は「糖尿病で抑うつ症状が認められない群」と比較して全死亡、心血管疾患死ともに有意に上昇することが報告されている(図1)<sup>9)</sup>。そこでうつ病併存糖尿病患者を見落とさないためには、まず抑うつ症状が疑われる患者に対し積極的にスクリーニングを行うことが重要となる。

抑うつ症状のスクリーニング方法として Joslin Diabetes Center and Joslin Diabetes Clinic Guideline for Adults with Diabetes (2010) では The 9-items Patients Health Questionnaire (PHQ-9) や PHQ-2 を、糖尿病「燃え尽き症候群」が疑われたり治療へのアドヒアランスが低下したりしているときには Problem Areas in Diabetes (PAID) Survey の使用を推奨している。PHQ 以外にも、日本語版の信頼性・妥当性が評価されている自記式うつ病評定尺度は複数存在している。いずれも感度・特異度ともに十分評価されていることに加えて、約2-5分の所要

時間で対象患者自身による記載が可能であるため、医療スタッフの負担も少ない。

うつ病併存糖尿病患者に対する治療には、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が検討されている<sup>11)</sup>。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、抑うつ症状と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。うつ病の治療法とは独立して、抑うつ症状の改善が血糖コントロールの改善と相関するというデータもあることから、まずは精神科との連携を密にし、抑うつ症状の重篤度に応じた適切かつ十分なうつ

病の治療を行うことが、血糖コントロール上も重要であると考えられる。

### おわりに

うつ病併存糖尿病患者の予後を改善するためには、従来の糖尿病医療チームに精神保健医療の専門家が加わることによって、身体科、精神科間での継続的、統合的な医療を提供することが重要であると指摘されている<sup>12)</sup>。そのための一歩として糖尿病診療従事者は、うつ病併存糖尿病症例が決してまれではないことを認識し、抑うつ症状が疑われる場合には積極的にスクリーニングを行い、うつ病併存症例を見落とさないことがまず必要である。将来的には、うつ病併存症例に対し、速やかに適切な精神科医療が提供できるような環境調整を進めていくことが求められている。

### 文献

- 1) Prince M, et al: Global mental health 1. No health without mental health. Lancet 370: 859-877, 2007.
- 2) 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.
- 3) Anderson RJ, et al: The prevalence of comorbid depression in adults with diabetes. Diabetes Care 24: 1069-1078, 2001.
- 4) Mezuk B, et al: Depression and type 2 diabetes over the lifespan. Diabetes Care 31: 2383-2390, 2008.
- 5) Nouwen A, et al: Prevalence of Depression in individuals with impaired glucose metabolism or undiagnosed diabetes. Diabetes Care 34: 752-762, 2011.
- 6) De Groot M, et al: Association of depression and diabetes complication: a meta-analysis. Psychosom Med 63: 619-630, 2001.
- 7) Kivimaki M, et al: Antidepressant medication use, weight gain, and risk of type 2 diabetes. Diabetes Care 33: 2611-2616, 2010.
- 8) 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.
- 9) Lin EHB, et al: Relationship of depression and diabetes self-care, medication adherence, and preventive care. Diabetes Care 27(9): 2154-2160, 2004.
- 10) Trong K Le, et al: Resource use among patients with diabetes, diabetic neuropathy, or diabetes with depression. Cost Eff Resour Alloc 4: 18, 2006.
- 11) Petrak F, et al: Treatment of depression in diabetes: an update. Curr Opin Psychiatry 22: 211-217, 2009.
- 12) Egede LE, Ellis C: Diabetes and depression: Global perspectives. Diabetes Res Clin Pract 87: 302-312, 2010.