

研究課題:がん化学療法後早期から療養の質を向上させる緩和ケア技術の開発に関する研究

課題番号:H20-がん臨床-若手-022

研究代表者:国立がん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

## 1.本年度の研究成果

### 1) 認知機能の縦断評価と有効な緩和ケア技術の開発

中枢神経の生化学的変化を非侵襲的に計測するための計測システムの開発をおこなった。3 Tesla 高磁場 MRI 装置を用い、ヒト脳内において  $\gamma$  アミノ酪酸を計測する技術を導入し、ヒト脳を模した代謝物混合液(ファントム)にて、1.25 mM 以上の  $\gamma$  アミノ酪酸の選択的検出に成功した。さらに、 $\gamma$  アミノ酪酸の脳内分布の高精度定量に向けて、ヒト脳内の送信磁場分布を評価した。脳内伝達物質濃度測定に加え、脳内白質の神経線維変化を測定する拡散テンソル解析の計測システムを開発した。認知機能、療養生活の質の評価とあわせて測定系を確立した。

### 2) 化学療法による脳機能障害機序の検討

膵癌神経浸潤モデルを検討し、がん性疼痛のモデルになるだけでなく4週以上の観察を行うと食餌の摂取量の低下を伴わない体重減少、肝臓、脂肪組織の委縮がおこりヒト悪液質と同じ現象が起こることが示された。本モデルの脊髄レベルでグリア細胞の活性化が引き起こされていることより、がん性疼痛や悪液質のモデルになると考えられた。

### 3) 療養の質の低下と精神心理的苦痛の解析システムの開発

癌患者に認知機能障害や抑うつ症状が存在しても、精神科受診に対する抵抗により治療に結びつかないケースが多い。本年度は、精神科受診を促進するための有効な介入法を開発するために、がん患者の精神科受診に対する抵抗に関する先行研究のレビューを行った。

## 2.前年までの研究成果

### 1) 認知機能の縦断評価と有効な緩和ケア技術の開発

本研究の対象症例の選定にあたり最近 3 年間の乳癌症例の化学療法、手術内容を抽出し、実施可能性を検討した。同時に計測システムを確立するための基礎検討をおこなった。静磁場強度 3.0 Tesla の磁気共鳴画像装置を用い、point resolved spectroscopy (PRESS) 法によって、溶液ファントム内の  $\gamma$  アミノ酪酸 ( $\gamma$  amino-butyrac acid, GABA) の検出に成功した。

### 2) 化学療法による脳機能障害機序の検討

抗がん剤治療による味覚障害発症における亜鉛欠乏の意義を明らかにするための検討を行った。亜鉛欠乏下でシスプラチン投与を行うと神経線維の変性が生じ、味覚低下が確認され、亜鉛の補充により抗がん剤治療に伴う味覚障害を改善できる可能性が示された。

## 3.研究成果の意義及び今後の発展性

### 1) 認知機能の縦断評価と有効な緩和ケア技術の開発

代表的な脳内抑制性神経伝達物質である  $\gamma$  アミノ酪酸を、非侵襲的に *in vivo* 定量可能

となった。本計測技術は、乳癌術後化学療法前後において脳内  $\gamma$  アミノ酪酸の含有量と認知機能との関連を明らかにするための測定系が確立し、本研究の実施に進むことが可能となった。

## 2) 化学療法による脳機能障害機序の検討

今回作製した動物モデルはヒトのがん性疼痛や悪液質のモデルとして世界的にも初めてと考えられる。今後、本モデルを用いることにより、悪液質における脳内分子の変化を定量化し、その結果を用い MRS による可視化を試みる。

## 3) 療養の質の低下と精神心理的苦痛の解析システムの開発

精神科受診を促進する上で、薬物療法や精神療法の効果に関する啓発が重要であることが示唆された。一方で、精神科受診を促進するための介入法を開発することを前提とした場合、既存の研究結果のみでは情報が不十分である。本研究においては、精神科受診に対する抵抗感を明らかにするための観察研究に基づいて、介入法の確立を行う方向性が明確になった。

## 4. 論理面への配慮

ボランティアを対象に脳を計測する際は、当施設の倫理委員会に承認された実験プロトコルを遵守する。研究に際しては、厚生労働省の「臨床研究に関する倫理指針」を遵守する。プライバシー守秘に関して十分に配慮し、個人情報を取り扱う場合、倫理審査委員会の承認を得て実施するほか、教育及び作業管理を徹底し、情報漏洩を防止する。

## 5. 発表論文

英文

1. Asai M, Akechi T, Nakano T, Shimizu K, Umezawa S, Akizuki N, Uchitomi Y. Psychiatric disorders and background characteristics of cancer patients' family members referred to psychiatric consultation service at National Cancer Center Hospitals in Japan. *Palliat Support Care*,.6:225-30, 2008
2. Shimizu K, Akizuki N, Akechi T, Okamura M, Oba A, Shimamoto M, Inagaki M, Uchitomi Y. Clinical experience of the modified nurse-assisted screening and psychiatric referral program. *Palliat Support Care*, 6:29-32, 2008
3. Visualization of Seminiferous Tubules in Rat Testes in Normal and Diseased Conditions by High-resolution Magnetic Resonance Imaging Yamaguchi M, Mitsumori F, Watanabe H, Takaya N, Minami M. *Magnetic Resonance in Medicine* 62:637-644, 2009
4. Improvement of Radiation-induced Healing Delay by Etanercept-treatment in Rat Arteries Sugiyama K, Yamaguchi M, Kuroda J, et al. *Cancer Science* 100:1550-5, 2009
5. Precise co-registration of SPECT and MRI for small animal imaging using a common animal bed with external references: A feasibility study Yamaguchi M, Fujii H, Inoue K, et al. *Proceedings of Intl Soc Mag Reson Med* 17: 3091, 2009
6. In vivo visualization of mouse sciatic nerve involved with a pancreatic cancer cells

- using manganese enhanced MR imaging technique Mieno H, Yamaguchi M, Mitsunaga S, et al. Proceedings of Intl Soc Mag Reson Med 17: 2326, 2009
7. Prolonged signal decay in the ablated area after radiofrequency ablation in the ferucarbotran-administered liver: A basic experimental study for the visualization of ablative margins in a rabbit model Mori K, Yamaguchi M, Fujii H, Nakagami R, Furuta T, and Minami M. Proceedings of Intl Soc Mag Reson Med17: 4047, 2009
  8. Imoto S, Wada N, Sakemura N, Hasebe T, Murata Y. Feasibility study on radiofrequency ablation followed by partial mastectomy for stage I breast cancer patients. Breast 18(2): 130-134, 2009
  9. Yamazaki M, Fujii S, Ochiai A. Reduction of type II taste cells correlates with taste dysfunction after X-ray irradiation in mice J Oral Pathol Med 2009 in press.

#### 和文

1. 小川朝生, 内富庸介, サイコオンコロジーの役割. 日本臨床 67: 521-527, 2009
2. 小川朝生, 内富庸介, 緩和ケアチームが機能するための課題. 癌の臨床 55: 441-446, 2009
3. 小川朝生, 内富庸介, 高齢者の精神腫瘍学. 腫瘍内科 3: 505-511, 2009
4. 小川朝生, 内富庸介, 精神腫瘍学クイックリファレンスの作成について. 緩和医療学 11: 20-25, 2009
5. 小川朝生, 木下寛也, 秋月伸哉, 内富庸介, がんセンターにおける緩和ケアー緩和ケアにおける抑うつへのアプローチを中心にー. 心療内科 13: 193-200, 2009
6. 小川朝生, 薬剤性精神症状を見極める. 看護学雑誌 73: 10-19, 2009
7. 清水研, 浅井真理子, 中野智仁, 梅澤志乃, 秋月伸哉, 内富庸介, 造血幹細胞移植を受ける血液がん患者に対する精神症状スクリーニング. 総合病院精神医学. 20:123-128, 2008
8. 藤井博史, 和田徳昭, 藤森弘貴, 核医学検査、臨床の最前線” SPECTの臨床 センチネルリンパ節. Rad Fan 7(12): 2009
9. 藤井博史, 山口雅之, 梅田泉, 和田徳昭, 乳癌の診断と治療update 乳腺のリンパ系の解剖と画像診断. 臨床放射線 51(11): ,2009
10. 清水薫, 今井留美, 關本宏二, 福原里恵, 花井耕造, 田仲隆, 永井優一, 和田徳昭, 図説放射線診断・治療シリーズ 非触知乳がん診断の進め方. 国立医療学会誌 医療 63(6):392-398 2009

6. 研究組織

①研究者名	②分 担 す る 研 究 項 目	③最終卒業校・ 卒業年次・学位 及び専攻科目	④所属研究機関 及び現在の専門 (研究実施場所)	⑤所属研究 機関にお ける職名
小川朝生	療養の質の低下と精神心理的苦痛の解析システムの開発・評価	大阪大学大学院 平 16 博士(医学) 精神医学 精神腫瘍学	国立がんセンター東病院 臨床開発センター精神腫瘍学開発部心理社会科学室 精神腫瘍学(国立がんセンター東病院)	室長
清水 研	精神心理学的苦痛の評価・介入システムの導入に関する研究	金沢大学 平 10 博士(医学) 精神医学	国立がんセンター中央病院 精神腫瘍学(国立がんセンター中央病院)	医員
山口雅之	MR.spectroscopy計測系の構築	筑波大学 平 18 博士 (医学) 画像診断学 NMR 医学	国立がんセンター東病院 機能診断開発部 NMR 医学(国立がんセンター東病院)	室長
和田徳昭	乳癌センチネルリンパ節転移陽性症例における非センチネルリンパ節転移予測因子に関する調査	新潟大学 平 2 博士 (医学) 医学研究科	国立がんセンター東病院 乳腺科(国立がんセンター東病院)	医長
落合淳志	抗がん剤投与による患者味覚障害機構の解明	広島大学大学院 昭 61 博士(医学) 病理学	国立がんセンター東病院 臨床腫瘍病理部 病理学(国立がんセンター東病院)	部長