

## 特集

# がん患者のうつ病・うつ状態

明智 龍男\*

## 内容紹介

がんに対する新しい治療法が飛躍的に進歩している今日においては、「がんイコール死」という文脈は必ずしも正しいものではなくなってきたが、現在においても約半数のがん患者は死亡する。実際、わが国では 1981 年以降、がんは死因の第一位であり、現時点においてもがんは致死性疾患の代表である。従って、がん罹患すること自体が大きなライフイベントであり、がん患者が経験する精神的苦痛は強く、中でもうつ病、うつ状態の頻度が高い。がん患者にみられるうつ病、うつ状態は、生活の質を低下させる原因になるのみならず、予後の悪化にも関係し、自殺の最大の原因でもある。本稿では、最近の知見も含めて、がん患者のうつ病、うつ状態の評価、マネジメントのポイントに加え、その自殺について概説した。

## はじめに

がんは 1981 年に脳血管疾患にかわり、わが国の死亡原因の第一位となった。以降もその座は変わらず、現在では、がんによる死亡者数は年間 38 万人を超え、総死亡の約 30% を占めている。がん罹患の最大の危険因子は加齢であるため、超高齢社会の到来を受け、現在、年間 100 万人以上が新たにがんと診断されている。がん治療は飛躍

的に進歩し、がん患者の 5 年生存率が約 60% にまで向上したが、それでもなお、がんはわが国における致死性疾患の代表であり、がんと診断されること自体が大きなライフイベントになり得る。実際、がん患者においては高頻度にうつ病・うつ状態が認められる。またうつ病・うつ状態は、一般人口におけるのと同様、がん患者においても自殺の最大の原因であると考えられており、自殺への有効な対策を考えるうえで、がん患者の経験する抑うつへの対応は極めて重要である。本稿では、がん患者のうつ病・うつ状態および自殺に関して概説する。

## I. がん患者のうつ病、うつ状態

### 1. 頻度とその影響

わが国における先行研究から、がん患者にみられるうつ病(いわゆる大うつ病)の有病率は 3~10% 程度であり、これに適応障害をあわせると、うつ状態の有病率は、がんの種類、病期を問わず 15~40% にのぼる。

このようにがん患者はうつ病・うつ状態のハイリスク群であることが明らかになる一方、がん医療の現場では、患者の経験するうつ病・うつ状態の多くが看過されており、その結果、うつ病・うつ状態を合併したがん患者のほとんどが適切なケア、医療を受けていないのが現状である<sup>1)</sup>。うつ病・うつ状態が看過される原因としては、がん医療に携わるスタッフの精神症状に関する知識およびトレーニング不足と、がん患者の心のケアに従事する精神保健の専門家の絶対的な不足が最も大きな問題であろうと推測されている。いずれに

— Key words —

がん患者のうつ、自殺、抗うつ薬との相互作用

\* Tatsuo Akechi : 名古屋市立大学大学院医学研究科 精神・認知・行動医学分野

表1 がん患者のうつ病, うつ状態の危険因子

	危険因子
がんに関連した要因	痛み, 進行・再発がん, 身体機能低下, 炎症など
がん治療に関連した要因	ステロイド, インターフェロン, パクリタキセル, 抗アンドロゲン剤など
心理及び精神医学的要因	神経症的性格, 悲観的なコーピング, うつ病の既往, アルコール依存など
社会的要因	乏しいソーシャルサポートなど
その他	若年, 経済的問題, 家族の問題など

コーピング：ストレス対処様式

しても、冒頭で述べたがんの罹患者数を考えれば、がんに伴い、いかに多くの新たなうつ状態の患者が生まれているかを想像することは難くない。

がん患者のうつ病, うつ状態は、生活の質の全般的低下, 生存期間の短縮, がん治療に対するアドヒアランス低下, 家族の精神的負担の増大, 入院期間の長期化, 希死念慮, 自殺など多岐にわたる問題に影響を与えることが明らかにされている。中でも、がんの罹患者数の多さを考えると、わが国の自殺予防の観点からも、がん患者のうつ病, うつ状態への対策は極めて重要である。

## 2. 評価および病態

がん患者には高頻度にうつ病・うつ状態がみられる一方で、がん患者の全てが積極的な治療を必要とするうつ状態を経験するわけではない。従って、まずうつ病・うつ状態の有無に加えて、その状態は日常生活に機能障害をもたらしているのか、あるいは患者に対してケアや治療が必要であるか否かを評価することが重要である。

そして、これらのいずれかを満たす場合には、まず痛みなどの苦痛を伴う身体症状が原因となっていないか、あるいはステロイドや抗アンドロゲン剤など、がん治療で用いられている薬物が原因となっていないかなど、身体症状と薬剤性要因をチェックする必要がある<sup>2)</sup>。これらの要因が原因として想定される場合は、原因薬剤の減量や中止が可能か否について、うつ状態が与えている影響とのバランスを考えながら慎重に判断する必要がある。その他、がん患者のうつ病・うつ状態の危険因子には、がんに関連するものに加え、患者自

身の心理社会的因子、最近のメタ解析ではIL-6, TNF, CRPなどの炎症性マーカーとの関連が示されている(表1)<sup>3)</sup>。

一方、身体疾患を有した患者のうつ病・うつ状態の評価は難しい。特に進行がん患者の場合、がんそのものの進行やがん治療のために、うつ状態でもみられる身体症状そのものの頻度が高く、評価しているものが気分なのか、身体症状そのものなのかの鑑別が困難となる。実際、進行がん患者にみられる症状の有病率に関しての系統的レビューからは、抑うつとしても出現し得る身体症状の有病率として、倦怠感79%, 食欲低下53%, 口渇40%, 便秘37%, 不眠36%, 呼吸困難35%, 嘔気31%等といった高い値が報告されている<sup>4)</sup>。

以上のような背景から、簡便でかつ身体症状による修飾を受けにくい、気分の評価尺度が求められ、身体疾患患者への使用を想定した代表的な尺度として、Hospital Anxiety and Depression scale (HADS)があり、わが国においても頻用されている。

## II. マネジメントの実際

### 1. 留意すべき一般事項

がん患者の場合、うつ状態のマネジメントに際して、担がん状態やがん治療に関連する要因を考慮する必要がある。前述したように、背景に優先的に対処すべき身体的問題(痛みなど)やがん治療で用いられる薬剤が原因として存在することも稀ではないため、まずは、これらの要因を看過することなく同定し、対応することが重要である。うつ状態の原因となる身体的要因、薬剤性要因が存

在しない場合は、うつ状態の精神医学的診断を通してその重症度を評価するが、その際のポイントの一つは、適応障害レベルかうつ病レベルかの評価にある。そして、適応障害レベルであれば危機介入や精神療法を中心とした対応を考慮する。また、うつ病レベルの状態に対しては、精神療法に加えて薬物療法の併用を考慮することが一般的である。

## 2. がん患者とのコミュニケーション・精神療法

がん患者に対して特異的に有用な精神療法があるわけではないが、身体疾患という現実的な困難状況を背景にしていることもあり、一般的に、支持的なコミュニケーションを基本としながら、患者の状況やニーズにあわせて、柔軟な構造のもとで問題解決技法を含めた認知行動療法などを組み合わせることが実際的である<sup>5)</sup>。進行がん患者のうつ状態を対象としたメタ解析では、精神療法は中等度の効果を有することが示されている(なお本メタ解析に含まれている精神療法の多くは支持的な技法を中心とした精神療法である)<sup>6)</sup>。従って、現時点においては、がん患者においては適応障害、うつ病の双方に対して、精神療法は必須に近い治療法であると位置づけることができる。

### (1) 支持的な精神療法

支持的な精神療法は、受容、傾聴、支持、肯定、保証、共感などを中心とした心理療法であり、最も一般的な治療技法である。支持的な精神療法は、がん罹患に伴って生じた役割変化、喪失感や不安感、抑うつ感をはじめとした精神的苦痛を支持的な医療者との関係、コミュニケーションを通して軽減することを目標とする。支持的な精神療法を有効なものにするうえで、面接における治療者の積極的姿勢、患者にとって今、現在問題となっていることへの焦点化(here and now)などが重要となる。最も重要なことは、患者とのコミュニケーションを通して、患者の経験している苦しみをよく理解することであるが、真の意味で患者の苦しみを理解することは我々医療者には不可能である。一方では、医療者として、患者の苦しみを理解しようと努力することは、どのような状況においても

可能であり、この「理解する努力」こそが、患者のために医療者がなす最も支持的なことである。  
(2) 認知行動療法

認知行動療法は、強いストレス下でやや偏ってしまった物事の受け取り方や考え方に働きかける技法に行動活性化や問題解決などのアプローチに加えた治療技法であるが、がん医療の現場で我々がよく実践している問題解決療法について紹介する。

問題解決療法は、精神症状発現の原因となっている現実的なストレス状況や困難に対し、体系化された方法で対処し、実際の問題解決をはかったり、問題解決能力を高めたりすることを通して精神的苦痛を改善していくことを意図した精神療法である。本治療では、まずストレスマネジメントや問題解決に関する心理教育を行ったうえで、精神的苦痛の背景に存在するストレス状況(個人にとっての日常生活上の「問題」)を整理する。そのうえで、「問題」の優先順位や解決可能性を検討したうえで、達成可能で現実的な目標を設定し、さまざまな解決方法を列挙しながら、各々の解決方法についてのメリットとデメリットを評価した後、最良の解決方法を選択・計画し、実行およびその結果を検討する、といった段階的で構造化された簡便な治療技法である。

わが国の乳がん患者を対象とした問題解決療法の予備的研究で、高い実施可能性および有用性が示唆されている<sup>7)</sup>。またうつ状態ではなく乳がんサバイバーの再発恐怖を主たる標的症狀とした我々の研究であるが、スマートフォンを用いた問題解決療法および行動活性化療法の有効性がうつ状態に対しても示されている<sup>8)</sup>。

## Ⅲ. 薬物療法

### 1. エビデンス

がん患者のうつ状態に対する抗うつ薬の有用性を検討した系統的レビューおよびメタ解析では、いずれも有用性が示されている<sup>9, 10)</sup>。従って、がん患者のうつ状態に対しても抗うつ薬は有用であると考えられるが、一方で検討されている薬剤の多くが三環系・四環系抗うつ薬など古い薬剤の研

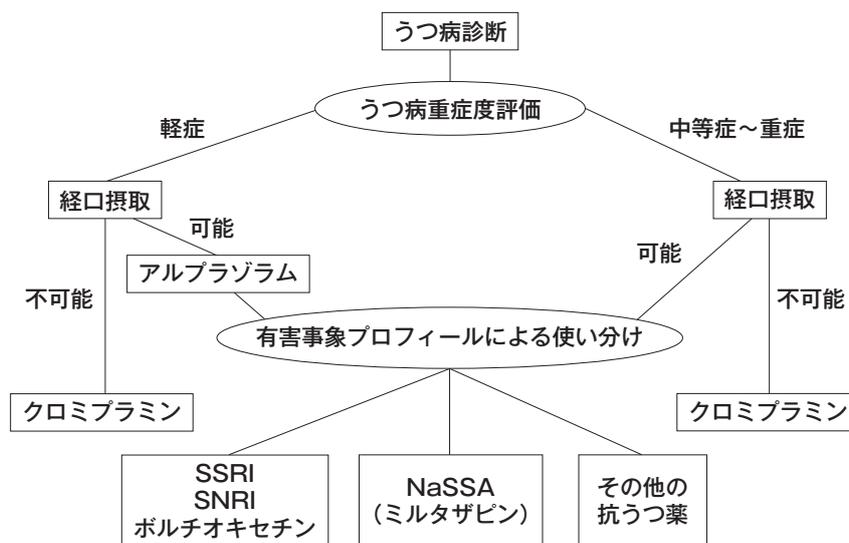


図1 進行がん患者のうつ病治療アルゴリズム  
 SSRI：セロトニン再取り込み阻害薬，SNRI：セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬，NaSSA：ノルアドレナリン作動性特異的セロトニン作動性抗うつ薬  
 (国立がん研究センター作成，一部改変)

究が大半であり，現在最も一般的に使用されている選択的セロトニン再取り込み阻害薬をはじめとする新世代の抗うつ薬に関する知見は極めて乏しく，今後更なる研究が必要である<sup>11)</sup>。

## 2. 抗うつ薬の治療アルゴリズム

以下に国立がん研究センターで作成された実践的な進行がん患者のうつ病に対する薬物療法アルゴリズム(図1)を紹介する<sup>12)</sup>。本アルゴリズムでは，うつ病でも軽症のものでは，抗うつ作用を有する抗不安薬であるアルプラゾラムから開始し<sup>13)</sup>，中等症～重症例に対しては，選択的セロトニン再取り込み阻害薬(SSRI)やセロトニン・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特異的セロトニン作動性抗うつ薬(NaSSA)などから投与することを推奨している。なお，いずれの薬剤も一般臨床における通常使用量より少量から開始し，状態をみながら漸増していく。薬剤選択にあたっては，後述する薬物相互作用に加え，患者の身体状態を把握し，望ましくない有害事象プロフィールを避ける方法が実際的である。例えば，嘔気などが強い場合には，SSRI，SNRIよりはミルタザピンが使いやすく，

オピオイドで眠気が強い場合は，ミルタザピンよりはSSRI，SNRIのほうがよい適応となり得る。

## 3. ホルモン剤や抗がん剤治療中の場合

ある種の抗うつ薬は，がん治療で用いられる薬剤との相互作用に留意する必要がある。中でも，乳がんの補助療法として使用されるタモキシフェンは，CYP2D6による代謝産物が抗腫瘍活性を有するため，CYP2D6を強力に阻害する薬剤(例：パロキセチン)との併用は，タモキシフェンの効果を減弱することから併用は避けたい。

また多くの抗がん剤や分子標的薬がCYP3A4で代謝されるため(ドセタキセル，パクリタキセル，エトポシド，イリノテカン，ゲフィチニブ，エルロチニブ，クリゾチニブなど)，CYP3A4の代謝に影響を与える可能性がある薬剤との併用には注意が必要である<sup>14)</sup>。弱いものも含めCYP3A4阻害作用を有する薬剤として，パロキセチン，フルボキサミン，セルトラリンがあげられる。またセルトラリンやパロキセチンはP糖タンパク質を阻害するため，本タンパクの基質となる抗がん剤(エトポシド，パクリタキセル，ドセタキセル，ドキシソルビシン，イリノテカン，ビノレルビン等)

の血中濃度を上昇させる可能性がある<sup>15)</sup>。

以上、相互作用を鑑みると、がん治療中の患者では、ミルタザピン、ベンラファキシン、ボルチオキセチンなどが使いやすい可能性がある。

#### IV. がん患者の自殺

最新のメタ解析で、がん患者の自殺率は一般人口に比べて1.85倍有意に高く、危険因子として、予後不良のがんへの罹患、進行した病期、診断後から1年以内などが示されている<sup>16)</sup>。わが国の報告でも同様の結果である<sup>17)</sup>。

がん患者の自殺に関する心理学的剖検研究がわずかながら存在する。Henrikssonらは、自殺したがん患者60例を非がんの自殺症例60例と比較した結果、両群ともに自殺の最大の原因となっていた精神疾患はうつ病であったが、がん患者の自殺群では、非がんの自殺群に比べて、アルコール依存が少なかったという結果を報告している<sup>18)</sup>。本結果は、自殺を促進する要因として、がん、非がんに限らず、うつ病が重要である一方で、アルコール依存など一般人口の自殺の原因としてよく知られた要因に関しては、がん患者ではそれほど顕著ではないことを示唆している。また、Filibertiらは、在宅緩和ケア受療中に自殺した終末期がん患者5例に関して検討を行い、ほとんどの症例に、身体的苦痛のみならず、抑うつをはじめとした精神的苦痛が並存しており、全例に共通してみられた要因として、自律(autonomy)および自立(independence)を失うことに対する懸念および他者への依存の拒絶がみられたことを示した<sup>19)</sup>。

これらの結果を概観すると、希死念慮を有する進行・終末期のがん患者や自殺したがん患者の多くが耐え難い身体症状や精神症状を有している一方で、一般人口における自殺同様、精神症状として最も重要なものはうつ病であることが示唆される。また、終末期に特有の問題として、身体状態の悪化に伴う自立性の喪失、依存の増大など実存的苦痛ともいえる症状が希死念慮や自殺に寄与する要因として推測される。

#### おわりに

わが国では、2002年に、精神科医・心療内科医、緩和ケア医、看護師の参加を必須とする「緩和ケアチーム」に対しての緩和ケア診療加算が導入された。精神科医・心療内科医を緩和ケアチームの構成上の必須条件とする試みは、世界でも類をみないものである。これを受けて、わが国においても緩和ケアチームを院内に設置する施設が増加し、また国内の多くの施設から緩和ケアチームに精神科医・心療内科医の参画を求める声があがっている。こういった世界に先駆けた医療システムが、がん患者のうつ病、うつ状態の緩和に寄与し、結果的にわが国の自殺者の低減に結びついていくことを期待したい。

#### 利益相反

筆者は、医学書院、武田薬品工業、ファイザーにおいて利益相反を有している。

#### 文 献

- 1) Passik SD, et al : Oncologists' recognition of depression in their patients with cancer. *J Clin Oncol* 1998 ; 16 : 1594-1600.
- 2) Nowakowska MK, et al : Association of second-generation antiandrogens with depression among patients with prostate cancer. *JAMA network open* 2021 ; 4 : e2140803.
- 3) McFarland DC, et al : Cancer-related inflammation and depressive symptoms : Systematic review and meta-analysis. *Cancer* 2022 ; 128 : 2504-2519.
- 4) Teunissen SC, et al : Symptom prevalence in patients with incurable cancer : a systematic review. *J Pain Symptom Manage* 2007 ; 34 : 94-104.
- 5) 明智龍男ほか : 進行・終末期がん患者の不安、抑うつに対する精神療法の state of the art : 系統的レビューによる検討. *精神科治療学* 2003 ; 18 : 571-577.
- 6) Akechi T, et al : Psychotherapy for depression among incurable cancer patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2008 : CD005537.
- 7) Akechi T, et al : Problem-solving therapy for psychological distress in Japanese cancer patients : preliminary clinical experience from psychiatric consultations. *Jpn J Clin Oncol* 2008 ; 38 : 867-870.
- 8) Akechi T, et al : Smartphone psychotherapy reduces fear of cancer recurrence among breast cancer survivors : a fully decentralized randomized controlled

- clinical trial (J-SUPPORT 1703 Study). *J Clin Oncol* in press
- 9) Williams S, et al : The effectiveness of treatment for depression/depressive symptoms in adults with cancer : a systematic review. *Br J Cancer* 2006 ; 94 : 372-390.
  - 10) Hart SL, et al : Meta-analysis of efficacy of interventions for elevated depressive symptoms in adults diagnosed with cancer. *J Natl Cancer Inst* 2012 ; 104 : 990-1004.
  - 11) Akechi T, et al : Depressed with cancer can respond to antidepressants, but further research is needed to confirm and expand on these findings. *Evidence-based mental health* 2015 ; 18 : 28.
  - 12) Okamura M, et al : Clinical experience of the use of a pharmacological treatment algorithm for major depressive disorder in patients with advanced cancer. *Psychooncol* 2007 ; 17 : 154-160.
  - 13) van Marwijk H, et al : Alprazolam for depression. *Cochrane Database Syst Rev* 2012 ; 7 : CD007139.
  - 14) Miguel C, et al : Drug interaction in psycho-oncology : antidepressants and antineoplastics. *Pharmacol* 2011 ; 88 : 333-339.
  - 15) Weiss J, et al : Inhibition of P-glycoprotein by newer antidepressants. *J Pharmacol Exp Ther* 2003 ; 305 : 197-204.
  - 16) Heinrich M, et al : Suicide risk and mortality among patients with cancer. *Nature medicine* 2022 ; 28 : 852-859.
  - 17) Harashima S, et al : Death by suicide, other externally caused injuries and cardiovascular diseases within 6 months of cancer diagnosis (J-SUPPORT 1902). *Jpn J Clin Oncol* 2021 ; 51 : 744-752.
  - 18) Henriksson MM, et al : Mental disorders in cancer suicides. *J Affect Disord* 1995 ; 36 : 11-20.
  - 19) Filiberti A, et al : Characteristics of terminal cancer patients who committed suicide during a home palliative care program. *J Pain Symptom Manage* 2001 ; 22 : 544-553.