

平成29年度がんサバイバーシップ研究助成金（一般研究課題）

研究報告書  
(年間)

平成30年 7月 18日

公益財団法人 がん研究振興財団

理事長 堀田 知光 殿

研究施設 国立がん研究センター中央病院  
精神腫瘍科

住 所 東京都中央区築地5-1-1

研究者氏名 平山 貴敏



(研究課題)

行動活性化療法を用いたがんサバイバーシップケアの開発

---

平成29年 7月 28日付助成金交付のあった標記研究課題について研究が終了致しましたのでご報告いたします。

## 【研究の背景】

がん患者数は年間 100 万人を数え、増え続けており、国民の 2 人に 1 人ががんを体験すると言われている。また、治療法は徐々に進歩しているにも関わらず、依然としてがんは我が国の死亡原因の第一位である。従って、現代においてもがん罹患はすなわち生命の危機と感じる患者が多く<sup>1)</sup>、がん領域では、うつ病、適応障害などの精神科診断のつく患者が 30-40% 存在すると報告されている。<sup>2)</sup>

がん患者は、反応性・軽症のうつ病を呈することが多く<sup>3)</sup>、がんを含む慢性身体疾患を有する成人のうつ病患者の軽症例・適応障害に関しては、精神療法が標準治療とされている<sup>4)</sup>。

国際的には、がん患者に対する精神療法は、認知行動療法や問題解決療法などのエビデンスが確立されている<sup>5) 6)</sup>。一方、がん患者は、身体活動を増やすなどの精神療法が受け入れやすいという報告があり<sup>7)</sup>、がんを抱えた解決困難な厳しい状況の中で、抑うつや不安に対する効果が実証され<sup>8)</sup> 日々の活動性に着目した簡便な治療技法である行動活性化療法は、がん患者にとって取り組みやすい精神療法の選択肢の一つになるのではないかと考えた。

がん患者を対象とした行動活性化療法のエビデンスとしては、海外で 1 例対象群をおいたランダム化比較試験は存在するものの<sup>9)</sup>、有意差は示されておらず、国際的にはエビデンスは十分に確立されていない。さらに、日本においては、がん患者を対象とした行動活性化療法のエビデンスは存在しない。

そこで、国際的な行動活性化療法のエビデンスを確立すべく日本で介入研究の計画に着手している。国立がん研究センター中央病院の外来で、単施設の前後比較試験の実施を計画しているが、その前段階として、2016 年 10 月～2018 年 3 月までに国立がん研究センター中央病院の外来で行動活性化療法プログラムを実施したうつ病、適応障害のいずれかの診断基準を満たすがん患者のデータを、後方視的に解析することで予備的な実施可能性を検討することとした。

## 【行動活性化療法とは】

行動活性化療法は、①患者が活動抑制や嫌悪体験によって回避を引き起こしている生活場面における文脈に着目し、②その悪循環を断ち切り、③患者が本来望む目的に沿った行動を促進・拡充することによって、④行動と状況との関係性を再認識することを通して、自らの行動が本来望んでいる結果に結び付いていくのだという効力感を回復する治療法である<sup>10)</sup>。

具体的には、抑うつが生じた背景に焦点を当ててではなく、抑うつによって形成された行動の悪循環をターゲットとする。この悪循環が抑うつを維持させると考え、悪循環を引き起こす回避行動を同定し、それに代わる正の強化を得られる活動、すなわち患者が価値を置く活動を促進する。悪循環から脱却し、価値を置く行動が増えることで、患者は生活に充実感や楽しみを見出し抑うつが改善につながる<sup>10)</sup> (図1)。

また、行動活性化療法は抑うつ以外にも不安の緩和に寄与し、QOLの改善をもたらすことが期待される。不安については抑うつと並行して生じることが多く<sup>12)</sup>、活動性の低下は将来への不安にとらわれてしまうことへとつながることから、抑うつと同様に行動活性化療法は不安の改善にも有効が期待される。また、QOLは、抑うつや不安との関連が強いため<sup>13)</sup>抑うつや不安の改善はQOLの改善につながることを期待される。

抑うつに対する従来の介入プログラムは反芻や回避を主に扱っているが<sup>13)</sup>、本介入プログラムは、現実問題として困難な状況を抱えているがん患者の特性をふまえ、価値の再認識を促す要素を組み込んでいる。

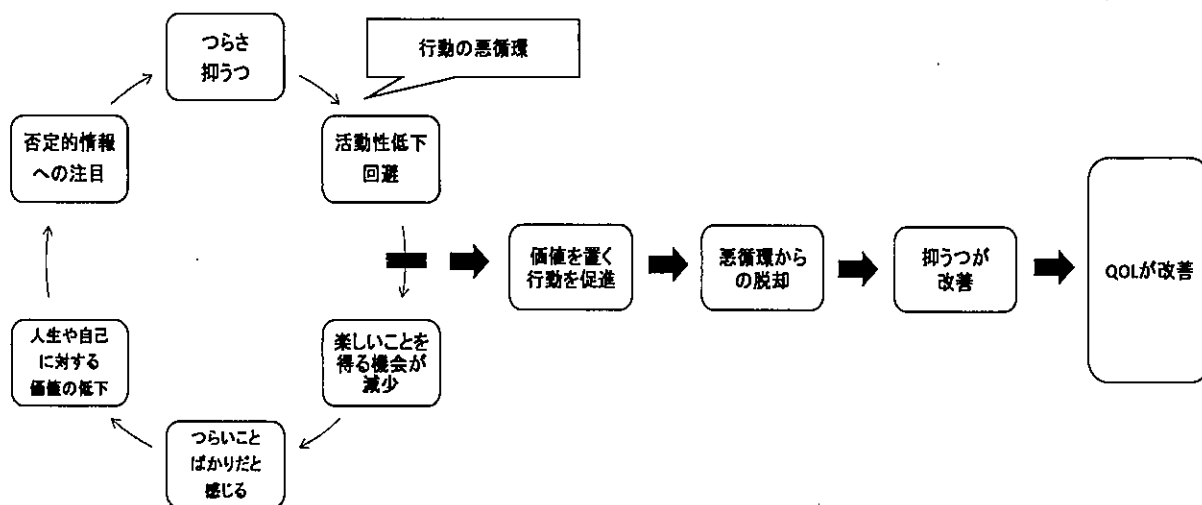


図1. 行動活性化療法で抑うつが改善する仕組み

## 【目的】

本研究では、行動活性化療法プログラムについて、日本人のうつ病・適応障害のがん患者に対する予備的な実施可能性を後方視的に解析することを目的とする。さらに、副次的に、がん患者の抑うつ、不安に対する効果、臨床的改善度を評価する。

## 【評価項目】

主要評価項目 (primary endpoint) は、介入プログラムの完遂割合 (プログラム参加者のうち全 8 セッションを終了した者の割合) とし、副次的評価項目 (secondary endpoints) として、抑うつの尺度である Patient Health Questionnaire -9 (PHQ-9)、不安の尺度である Generalized Anxiety Disorder -7 (GAD-7)、臨床的改善度の尺度として Clinical Global Impression of Improvement (CGI-I) を評価する。

CGI-I は、病状の改善度を臨床評価する全般的な 7 段階の臨床評価尺度であり、医師がベースライン時と比較して臨床的な改善度の判定を行う (1: 著明改善 2: 中等度改善 3: 軽度改善 4: 不変 5: 軽度悪化 6: 中等度悪化 7: 著明悪化)。

## 【調査対象者】

期間: 2016 年 10 月～2018 年 3 月

対象: 上記の期間中、下記の①～③をすべて満たした患者の診療記録を後方視的に解析した。

- ① 国立がん研究センター中央病院精神腫瘍科に外来通院中
- ② DSM-V で、うつ病、適応障害のいずれかの診断基準を満たす
- ③ 行動活性化療法プログラムに参加したもの

## 【行動活性化療法プログラムの適格基準】

- ① 身体疾患: 当院に外来通院中のがん患者
- ② 年齢: 20 歳以上

③PS : ECOG performance status score で 0~1

④言語 : 日本語が話せる

⑤同意 : 口頭および書面にて研究参加の同意が得られる

#### 【行動活性化療法プログラムの除外基準】

①重篤な身体症状または精神症状（認知機能障害、意識障害、精神病症状を伴う重度の抑うつ状態、切迫した自殺念慮、過去 2 カ月に自殺企図など）を有する

②過去に行動活性化療法、認知行動療法などの構造化された精神療法を受けたことがある

③主治医が本プログラムへの参加は困難と判断

#### 【行動活性化療法プログラムの実施者】

国立がん研究センター中央病院所属の精神腫瘍医（臨床経験 7 年以上）あるいは臨床心理士（臨床経験 5 年以上）が、スーパーバイザー（行動活性化療法の専門家）が行う 8 セッションのプログラムにそれぞれ参加した。その後、スーパーバイズを受けながら、精神腫瘍医あるいは臨床心理士が実際にプログラムを担当する。

#### 【行動活性化療法プログラムの内容】

行動活性化療法プログラムは、1~2 週に 1 回 50 分+ホームワーク 5~10 分程度/日である。主治医による通常治療については、特に制限を加えない。ただし、通常治療内で行われる精神療法以外の特異的な精神療法の実施は認めない。行動活性化療法プログラムの内容の概略を次に示す（表 1）。

セッション	テーマ	内容
1	さあ、はじめよう！	・気分と行動の関係を理解する。 ・人生の意味や喜びを取り戻すために、病気にとらわれない生活に向けてのヒントを知る。
2	気分と行動のつながりを見つけよう	・生活上の行動と気分の関係性を調べる。 ・自分の「不安や落ち込みのパターン」と「穏やかな気持ちのパター

		ン]を見つける。
3	生活の喜びに近づくための「行動」を決めよう	・自分にとって大切なこと、かけがえのないことを明確にする。 ・今の生活の中で、現実的に実行できることを明確にする。
4	「行動」の結果を振り返ろう	・行動の有用度と困難度を評価する。 ・困難度が高い行動は、取り組みやすくなるようなきっかけ作りや工夫を話し合う。
5	苦手な場面を整理しよう	・不安や落ち込みのパターンについ陥ってしまう状況を整理する。 ・不安や落ち込みのパターンのときについ考えてしまっていることの内容と、その悪循環を整理する。
6	気持ちの切り替えのコツをつかもう	・よくないことを考えることのメリットとデメリットを整理する。
7	価値に基づいた生活を送るために	・プログラムを通して、生活がどのように変わったかを整理する。 ・今後取り組みたいと思っていることや、そのための計画を整理する。
8	全体のまとめ -卒業式-	・プログラムで学んできた内容を振り返る。 ・今後の課題と取り組み方を整理する。

表 1. 行動活性化療法プログラムの内容

## 【結果】

調査対象の基準を満たした 10 名に関して、解析を行った (表 2)。9 名が女性で、1 名が男性であった。がん種は、乳がんが 6 名、肺がんが 1 名、喉頭がんが 1 名、子宮体がんが 1 名、卵巣がんが 1 名であった。精神科診断は、うつ病が 7 名、適応障害が 3 名であった。このうち 1 名 (No. 1) は脳転移の出現のため脱落し、9 名がプログラムを完遂した (完遂割合 90%)。がん患者の抑うつ、不安に対する効果、臨床的改善度の解析については、9 名を対象に行った。

介入前と介入後の PHQ-9 と GAD-7 の得点に違いがみられるかを検討するため、対応のある t 検定を実施した結果、介入前後で有意に改善を認めた (表 3)。CGI-I 得点は、1~3 点と臨床的に改善を認めた。プログラムを完遂した 9 名中 1 名 (No. 4) は、臨床的な改善度は乏しかった (CGI-I 得点=3 点)。

No.	年齢	性別	がん種	ステージ	治療	診断	精神科治療	薬剤変更	PHQ-9	GAD-7	CGI-I	プログラム
1	45	女	乳がん	II	化学療法	うつ病	レキサプロ 抑肝散	あり(中止)	15→2	8→4	2	終了
2	62	女	肺がん	IV	化学療法	うつ病	レキサプロ ワイパックス レンドルミン	あり(増量)	15→1	15→2	1	終了
3	48	女	乳がん	IV	化学療法	うつ病	リフレックス ジプレキサ ロゼレム	あり(開始)	13→×	3→×	×	脱落
4	66	女	子宮体がん	III	化学療法	うつ病	レキサプロ アルプラゾラム	あり(増量)	19→19	19→18	3	終了
5	66	女	卵巣がん	再発	化学療法	うつ病	なし	なし	14→2	8→0	1	終了
6	72	女	乳がん	IV	化学療法	適応障害	なし	なし	6→1	6→0	1	終了
7	56	女	乳がん	I	経過観察中	適応障害	なし	なし	6→3	10→4	2	終了
8	57	女	乳がん	II	化学療法	適応障害	メイラックス アルプラゾラム	なし	20→4	18→6	1	終了
9	62	男	喉頭がん	再発	経過観察中	うつ病	レキサプロ メイラックス	なし	24→9	15→6	1	終了
10	44	女	乳がん	II	化学療法	うつ病	プロチゾラム	なし	11→5	8→2	2	終了

表 2. 参加者のデータ

	介入前		介入後		<i>t</i>	<i>p</i>
	<i>M</i>	<i>SD</i>	<i>M</i>	<i>SD</i>		
PHQ-9	14.4	6.1	5.1	5.8	4.77	0.0014
GAD-7	11.9	4.9	4.7	5.5	5.75	0.0004

表 3. 介入前後の PHQ-9 および GAD-7 の得点

### 【考察】

まず初めに、介入プログラムの完遂割合が90%（10名中9名）であり、脱落した1名は脳転移の出現によるものであった。このことから、身体的な増悪を認めない患者は全員がプログラムを完遂できたと言える。また、脱落例を除く全員がCGI-Iで臨床的な改善を認めた。さらに、抑うつの尺度であるPHQ-9の得点および不安の尺度であるGAD-7の得点が介入前後で有意に改善していた。これらのことから、行動活性化療法プログラムは国内のがん患者への実施可能性、有効性が示唆されたと考える。

ここで、臨床的な改善に乏しかったNo.4の症例について詳述する。彼女は半年に1回、定期的ながん検診を受けていたが、子宮体がんを発症した。がん告知後に重度のうつ病を発症

したため、精神科の主治医が抗うつ薬を処方した。その後、介入プログラムに参加した。しかし、彼女は毎セッション中どこか上の空であり、日々のホームワークを忘れることも多かった。がん罹患に対する苦悩や再発不安はわずかに軽減したものの、プログラムの効果は乏しかった。この症例から、我々は改善が乏しかった理由を、①まだがん告知の受け入れが十分でない時期に参加したこと、②重度のうつ病であったこと、にあるのではないかと考えた。抗うつ薬が増量されたが、彼女のうつ病は重度であり改善に乏しかった。

これまでの報告でも、重度のうつ病やコンプライアンスの悪いケースに行動活性化療法の効果が乏しかった<sup>14)</sup> というものがある。従って、がん告知の受け入れが十分でないような患者や重度のうつ病の患者は、コンプライアンスが低下するため、行動活性化療法の効果が乏しい可能性がある。

本研究にはいくつかの限界点がある。1つ目は、単施設で行われた研究であるため他のセッティングで同様の結果が得られるとは限らない点である。2つ目は、評価バイアスの可能性である。精神科診断はDSM-5の診断基準に基づいて行われたが、SCIDなどの構造化されたものではなく、あくまで臨床的な診断を行った。また、CGI-Iは主観的な尺度であり、特異的なアンカーポイントは存在しない。3つ目は、症例数が少ない点である。実施可能性を示す研究には30例以上が推奨されているため<sup>15)</sup>、本研究の10例は少ないと言える。

これらの限界点はあるものの、この予備的な研究は国内のがん患者の抑うつに対する行動活性化療法の実施可能性と有効性を示唆するものである。がん患者に対するエビデンスを確立するために、今後は対照群を置いたランダム化比較試験を行って有効性を検証する必要がある。

行動活性化療法は、汎用性が高い治療法であり、精神科医や心理士のみならず、訓練すれば看護師やソーシャルワーカー等の医療従事者も施行できる可能性がある。都会に暮らすがんサバイバーでなくともサバイバーがセルフヘルプケアのために利用できるため、医療の質において地域格差解消につながるであろう。

さらに、行動活性化療法は単なる精神療法にとどまらず、筋弛緩法、栄養指導、エクササ



イズ、就労支援、医学的情報ノートなどを加えたがんサバイバーシップケアの一部であり、セルフヘルプケアのツールとして、今後複合的に発展させていくための基盤として期待できる。

#### 【参考文献】

- 1) Akechi T, Nakano T, Akizuki N, et al. Clinical Factors Associated with Suicidality in Cancer Patients. *J Clin Oncol* 2002 ; 32(12) : 506-511.
- 2) Mitchell AJ, Chan M, Bhatti H, et al. Prevalence of depression, anxiety, and adjustment disorder in oncological, haematological, and palliative-care settings: a meta-analysis of 94 interview-based studies. *Lancet Oncol* 2011; 12(2) : 160-174
- 3) Massie M, Holland JC: Depression and the cancer patients. *J Clin Psychiatry* 1990 ; 51(Suppl): 12-17.
- 4) National Institute for Health and Care Excellence. Depression in adults with a chronic physical health problem: recognition and management. 2009.
- 5) Akechi T, Okuyama T, Onishi J, et al. Psychotherapy for depression among incurable cancer patients. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008 ;16(2)
- 6) Lee YH, Chiou PY, Chang PH, et al. A systematic review of the effectiveness of problem-solving approaches towards symptom management in cancer care. *J Clin Nurs.* 2011 ;20(1-2): 73-85
- 7) Okuyama T, Nakane Y, Endo C, et al. Mental health literacy in Japanese cancer patients: ability to recognize depression and preferences of treatments-comparison with Japanese lay public. *Psychooncology.* 2007 ;16(9):834-842.
- 8) Ekers D, Webster L, Van Straten A, et al. Behavioural activation for depression; an update of meta-analysis of effectiveness and sub group analysis. *PLoS One.* 2014 ; 9(6)

- 9) Hopko D, Bell J, J Carvalho, et al. Brief Behavioral Activation and Problem-Solving Therapy for Depressed Breast Cancer Patients : Randomized Trial. Journal of Consulting and Clinical Psychology 2011 ; 79(6) : 834-849.
- 10) 鈴木伸一. 行動活性化療法 : 認知／行動療法の技法と治療効果. 臨床精神医学 41(8) : 1001-1005, 2012 年
- 11) Boyes AW, Girgis A, D'Este CA, et al. Prevalence and predictors of the short-term trajectory of anxiety and depression in the first year after a cancer diagnosis : a population-based longitudinal study. J Clin Oncol 2013 ; 31(21):2724-2729.
- 12) Santos LJ, Garcia JB, Pacheco JS, et al. Quality of life, pain, anxiety and depression in patients surgically treated with cancer of rectum. Arq Bras Cir Dig 2014 ; 27(2) : 96-100.
- 13) Martell CR, Addis ME, Jacobson NS. Depression in context : Strategies for guided action. Norton & Company, New York 2001.
- 14) Hopko DR, Magidson JF, Lejuez CW. Treatment failure in behavior therapy: focus on behavioral activation for depression. J Clin Psychol. 2011 ;67(11):1106-16
- 15) Lancaster GA, Dodd S, Williamson PR. Design and analysis of pilot studies: recommendations for good practice. J Eval Clin Practice 2004;10:307-312