

令和 6 年 6 月 11 日現在

機関番号：17301

研究種目：若手研究

研究期間：2018～2023

課題番号：18K15416

研究課題名（和文）大規模医療情報データベースを用いたがん患者と心疾患患者の精神疾患の比較研究

研究課題名（英文）Comparative study of mental disorder between patients with cancer and heart failure using large database

研究代表者

佐藤 泉美（Sato, Izumi）

長崎大学・医歯薬学総合研究科（医学系）・教授

研究者番号：20726971

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,200,000円

研究成果の概要（和文）：本研究の目的は、がん患者の精神問題について、心疾患患者の状況と比較して、問題点やその特徴を明確化することである。入院や在宅で療養するがんや心不全患者は高齢者も多く、主疾患の治療だけでなく痛みやせん妄などに対応するため多剤併用例も多くみられ、薬剤由来の有害事象の懸念がある。特にせん妄や緩和医療でも汎用される精神科系薬の有害事象は致死的な場合があるため、その一つである悪性症候群の発生状況を評価した。非定型抗精神病薬の登場以来、悪性症候群の発生は減っている傾向が見られたが、悪性症候群の報告そのものが少なく、非精神科専門医には見逃されている可能性も示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

がん患者や心不全患者への緩和医療は一般的になってきているが、病態や進行状況が異なることからそれぞれに即した緩和療法が望まれる。また、入院および在宅の高齢者患者では多剤併用も多く、緩和治療やせん妄などに汎用される精神科系薬剤をはじめとした薬剤の安全性は、医療者や介護士だけでなく、患者の家族の懸念事項である。本研究は、緩和医療で汎用される精神科系薬剤で起こる可能性のある致死的な有害事象の注意喚起や適切な処方検討に資する。

研究成果の概要（英文）：This study aimed to clarify the problems and characteristics of mental health problems in cancer patients compared to those in patients with cardiac disease. Cancer and heart failure patients who are treated in hospitals or at home, many of whom are elderly, often receive multiple medications to treat not only the main disease, but also pain and delirium, and there is concern about drug-derived adverse events. In particular, adverse events from delirium and psychiatric drugs, which are commonly used in palliative care, can be fatal. Therefore, we evaluated the research status of one of these drugs for malignant syndrome. Although the incidence of malignant syndromes has decreased since the advent of atypical antipsychotics, reports of malignant syndromes themselves are rare, suggesting that they may be overlooked by non-psychiatrists.

研究分野：臨床疫学

キーワード：悪性症候群

## 1. 研究開始当初の背景

乳がんの精神疾患の問題提起に始まった精神腫瘍学(がん患者の精神疾患に関する学問)は、欧米で発展し、生存率やQOLの低下、医療費の増加等の負の影響が報告されてきた。がん患者の精神疾患の疫学的な解明は、早期介入や精神ケア等の改善対策を促し、結果的にがんの治療結果の向上や医療費の削減の一助になる。しかし、これまでわが国のがん患者の精神疾患やその治療実態を大規模で検討した研究報告はなかった。わが国では欧米諸外国に比して大規模で経時的な医療情報の取得が困難であったことが要因の一つと考えられる。

研究代表者は、これまで全国レベルの複数の医療情報データベースを用い、リアルワールドでの薬剤疫学研究に取り組みデータベースの利用可能性を拡張してきた。がん患者の精神的な問題の疫学研究では、主要な8種のがん患者(乳房、子宮、肺、肝、胃、前立腺、大腸、膵臓)の精神科系薬剤の処方実態を明らかにした。研究代表者の知る限り、本邦では全国規模での精神腫瘍学の評価は初めてであり、8種ものがん患者の精神科系薬剤の処方実態を1度に評価した研究はこれまでにない。本結果から、がん診断後1ヵ月以内の抗不安薬の処方が約半数に上り、がん種や治療法、性別で処方傾向が異なる示唆を得た。

この疫学研究により処方傾向及び患者背景は解明できたものの、精神科系薬剤の処方に関連する因子が予後にどのように影響するかは未解明である。精神疾患の罹患は患者の予後に負の影響を及ぼすことは既知であるが、処方(適応)による交絡が発生し、逆に精神科系薬剤の処方を受けた患者の予後が良い可能性も考えられる。

さらに、がん患者での精神科系薬剤の処方状況を他の疾患患者と比較した研究は研究代表者の知る限りなく、がん患者での精神科系薬剤の処方傾向ががん患者特有であるか否かも未知である。前述のようにわが国では全国規模の精神問題の疫学研究は乏しく、異なる疾患間での比較はこれまでにない。

## 2. 研究の目的

がん患者の精神問題について、精神科系薬剤の処方に関連する因子が患者の予後に及ぼす影響の解明、及び、がん患者と心疾患患者での精神科系薬剤の処方実態と、処方関連因子の予後への影響を比較してがん患者での特徴を明確化することである。

また、入院や在宅で療養するがんや心不全患者は高齢者も多く、主疾患の治療だけでなく痛みやせん妄などに対応するため多剤併用例も多くみられ、薬剤由来の有害事象の懸念がある。特にせん妄や緩和医療でも汎用される精神科系薬の有害事象は致死的な場合があるため、その一つである悪性症候群の発生状況をシステマティックレビューで評価することを目的とした。

## 3. 研究の方法

### (1) システマティックレビュー

#### 選定基準

本レビューの対象は、がん治療中のがん患者で発生した悪性症候群を説明している研究とした。また、ヒトに関する原著論文や症例報告で、定性的および定量的研究を含み、英語で発表された論文とした。悪性症候群は死亡率が高いため、症例報告には、予後が良好なケースのみが報告されている可能性があるため、報告バイアスが存在する可能性がある。しかし、悪性症候群の発生が稀であること、また、本研究では悪性症候群に関する過去の研究を特定し、それが発表された状況を把握することを目的としているため、症例報告も含めることにした。レビュー論文、抄録のみの発表、および18歳未満の患者を対象とした論文は除外した。

#### 検索戦略

検索エンジンは、PubMed、Web of Science、Cochrane Libraryを用い、さらに関連する論文の参考文献リストを包括的に検索することによって論文を特定した。検索戦略では、Medical Subject Heading (MeSH)を使用するか否かに関わらず、2つの用語を「AND」演算子で結びつけた：(1)「新生物(neoplasms)」、(2)「悪性症候群(neuroleptic malignant syndrome: NMS)」。検索期間はデータベースの開始から2019年12月25日を指定した。

#### プロセス

まず、タイトルと要旨を、2人の研究者が独立してスクリーニングした。タイトルと要旨に基づいて対象論文を判断できない場合は、全文をスクリーニングした。さらに、データベース検索で特定された論文の参考文献から関連する原著論文と症例報告を検索した。基本的には、タイトルに基づいて対象の適格性を判断したが、判断できない場合にのみ要旨と全文をスクリーニングした。論文の選定は研究代表者と研究協力者によって行われた。まず、研究代表者がデータベース検索によって文献を特定し、スクリーニングを行

った。その後、研究代表者と研究協力者が、それぞれ関連する論文を別々に検索してスクリーニングを行った。さらに、研究代表者と研究協力者は別々に論文をスクリーニングし、それぞれの結果を比較した。食い違いがある場合、両者間での議論し、論文の適格性を決定した。

#### データ抽出

研究代表者が、特定された各論文から利用可能なデータを抽出した。抽出したデータは以下である。

研究デザイン、国、悪性症候群発症年、患者の特徴(年齢、性別、がんの種類、併存疾患および併存疾患の薬物療法)、治療されている症状、薬物療法(有/無)、精神科専門医への紹介、悪性症候群の明確な診断、悪性症候群の診断基準、薬物療法開始から悪性症候群発症までの時間、悪性症候群の治療経過(薬物療法(有/無))、予後、回復または死亡までの時間、悪性症候群の疑われる症状、バイタルサイン、および、臨床検査データ。

誤分類バイアスを避けるため、他の研究者3名が研究代表者と研究協力者による文献選定後にデータを確認し、必要に応じて臨床的側面に関する変数を追加した。これらのすべてのデータは選定された論文から取得した。

記述統計により、対象となった患者の平均年齢と中央値を計算した。

本研究は系統的レビューとメタアナリシスのための優先報告事項(PRISMA)ガイドラインに従って報告した。患者選択のフローチャートはPRISMA 2009のフローチャートに基づいて作成した。

#### 4. 研究成果

本研究では1988年から2013年までに発表された9件の症例報告が適格基準を満たし、11人の患者が本研究に含まれた。原著論文は見つからなかった。9件の研究のうち3件は、1988年から1998年の間に英国、米国、サウジアラビアで報告され、他は1997年から2013年に日本で報告された。11人の患者の平均年齢は52.5歳で、年齢範囲は32歳から83歳(中央値:50歳)で、5人は女性、6人は男性だった。併存疾患として精神疾患(適応障害)がある患者は1人だけで、ほとんどの患者は併存疾患について言及されていなかった。3件の症例は精神科専門医に紹介されており、他の症例報告では紹介に関する情報はなかった。

6人の患者は、術後の治療中に悪性症候群を発症し、興奮、せん妄、吐き気、嘔吐などの合併症に対する精神病薬の処方後に発症した。3人の患者は緩和ケア中にせん妄、痛み、吐き気、嘔吐、不安、いらいら、不眠に対する治療で処方された際に悪性症候群を発症した。その他の2人の患者は、高用量化学療法と自家造血幹細胞移植を受けた後に不安、興奮、不眠、吐き気、嘔吐の治療が処方され、悪性症候群を発症した。最後の1人は骨髄移植(BMT)後のせん妄の症状に対してハロペリドールが処方され、悪性症候群を発症した。

11人の患者のうち9人は第一世代抗精神病薬を、4人はD2受容体拮抗薬が処方されていた。悪性症候群の被疑薬の治療開始後、患者のバイタルサインは通常、発熱、頻脈、頻呼吸、血圧の変動を示した。さらに、患者は筋硬直、多汗、震え、混乱、興奮、失禁、意識障害、構音障害、幻覚などの症状を示した。悪性症候群の明確な診断は、レヴェンソンの基準、精神障害の診断と統計マニュアル第4版(DSM-IV)基準、カロフの基準、およびポーブの基準がそれぞれ用いられていた。発症に要する日数の中央値は2日で、最長は術後治療を受けた患者の14日だった。2件の症例では、発症時期に関する情報がなかった。発症後は被疑薬が中止されたり、患者の半数にはダントロレンまたはジアゼパムが処方され、2人の患者は支持療法を開始された。10人の患者が回復し、1人が死亡した。回復または死亡までの時間は悪性症候群の治療開始後の翌日から14日目までの範囲だった。

本レビューには、臨床研究は含まれず、わずか数件の症例報告のみしか含まれなかった。症例間で年齢やがんの種類は様々だったが、悪性症候群は主に術後期間中に発生し、最も一般的な被疑薬はハロペリドールだった。さらに、ほとんどの患者は早期発見と適切な治療により回復した。医療提供者は、抗精神病薬を処方する際に悪性症候群の発症を考慮し、この状態を迅速に認識して迅速に治療することで、不必要な死亡を防げることが示唆された。

本研究では、がん患者及び心不全患者の緩和医療で汎用される抗精神病薬の安全性に注目した、システマティックレビューにとどまった。悪性症候群は、精神科の専門医には良く知られている有害事象であるが、非精神科医には馴染みがない可能性がある。重篤な有害事象であることから、起きる可能性や起きた後の対処などは必須であるため、本研究は啓発する一助になったと考えられる。当初予定していた、精神科系薬剤の処方に関連する因子が患者の予後に及ぼす影響の解明、及び、がん患者と心疾患患者での精神科系薬剤の処方実態と、処方関連因子の予後への影響などの解明までがまだ達成できていないため、今後も引き続き検討が必要である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Sato Izumi, Onishi Hideki, Kawanishi Chiaki, Yamada Shuhei, Ishida Mayumi, Kawakami Koji	4. 巻 10
2. 論文標題 Neuroleptic malignant syndrome in patients with cancer: a systematic review	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 BMJ Supportive & Palliative Care	6. 最初と最後の頁 265 ~ 270
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1136/bmjspcare-2020-002200	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究協力者	大西 秀樹  (Onishi Hideki)		
研究協力者	石田 真弓  (Ishida Mayumi)		

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------