様　式　Ｃ－１９、Ｆ－１９－１、Ｚ－１９　（共通）

科学研究費助成事業　　研究成果報告書

平成　３０　年　　６　月　２２　日現在

機関番号：　１７１０２
研究種目：　基盤研究(C)（一般）
研究期間：　2015～2017
課題番号：　１５Ｋ０９８６８

研究課題名（和文）生体肝移植後におけるレシピエントとドナーの精神症状に関する臨床研究

研究課題名（英文）Psychosocial assessment of living liver donors and recipients: a retrospective and prospective study

研究代表者

光安　博志（mitsuyasu, hiroshi）

九州大学・大学病院・特別教員

研究者番号：００５３３１７６

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費）　　3,700,000円

研究成果の概要（和文）：後方視的調査では、肝臓移植治療を受けたドナー113名中、術後精神症状有り20名（内不眠19名）、レシピエント113名中、術後精神症状有り56名（内せん妄13名、不眠40名）であった。2018年3月末までに参加開始したドナー48名及びレシピエント46名の術後６ヶ月までの前方視的経過は、術後精神症状（不眠、せん妄等）発症はドナー9名（23.1%）、レシピエント16名（44.4%）であった。心理面ではドナーは身体的健康度が術後3ヶ月で低下し、6ヶ月後も術前のレベルに戻っていなかった。レシピエントは術前と比較して術後3~6ヶ月で不安と抑うつ、精神的健康度、社会生活機能が改善していた。

研究成果の概要（英文）：We investigated how living donor liver transplantation impact donors’ and recipients’ mental health and health-related quality of life. A prospective cohort and a retrospective cohort of donors and recipients who experienced living liver transplantation at Kyushu University were assessed. Post-operational psychiatric illness such as delirium or insomnia were diagnosed with 17.7～23.1% of donors and 44.4～49.6% of recipients. At 3 month post-operation, donors showed lower level of physical summary score of SF36 (quality of life measure) compared to their preoperative score. These low physical level had not recovered at 6month post-operation.

研究分野：　リエゾン精神医学

キーワード：　リエゾン精神医学　生体肝移植

１．研究開始当初の背景

臓器移植医療（肝臓）について：

本邦での肝臓移植は、1989 年以降、生体肝移植の実施件数が増加してきており、2011 年末までに計 7255 件に及び（脳死移植 216 件、心停止移植 3 件）、生体肝移植は肝移植数全体の 97％を占める（日本肝移植研究会、2014)。

九州大学病院（以下、当院）は、心臓移植、肝臓、膵臓、小腸の移植施設であり、当院においても、生体肝移植が実施されている。当院での肝臓の移植件数（2013 年 12 月までの累計）は、脳死肝移植 13 件、生体肝移植 5430 件（2013 年は脳死肝移植 5 件、生体肝移植 47 件）である。

このように国内、当院ともに、肝臓の移植は脳死下・心停止下よりも生体間での移植が圧倒的に多いという実態となっている。

生体臓器移植の倫理的側面（ドナー／レシピエントの精神機能）と精神症状：

生体臓器移植の生体ドナー（臓器提供者）（以下ドナー）の選定においては、医学的な移植可能性の評価とともに、倫理的配慮が不可欠である。日本移植学会倫理指針におけるドナーの条件（抜粋）は、①ドナーがレシピエント（臓器被提供者）の親族であること、②提供はドナーの自発的な意思によって行われるべきものであり、報酬を目的とするものであってはならない、③提供意思が他からの強制ではないことを家族以外の第三者が確認をする。第三者とはドナーの権利保護の立場にあるもので、かつ、倫理委員会が指名する精神科医等の複数の者をいう、⑥ドナーにおける危険性、およびレシピエントにおける移植治療による効果と危険性について説明し、書面により移植の同意を得る、⑦未成年者ならびに自己決定能力に疑いのある場合には、ドナーとしてはならない、とされている。また、ドナーの権利保護として、①ドナーの提供意思は尊重されなければならないが、臓器提供においては、心理的、その他何らかの圧力がないことが、十分に確認される必要がある。②臓器提供にあたって、十分な術前検査の実施、周術期のケア等、ドナーの医学的安全性の確保に配慮される必要があると記載されている（日本移植学会倫理指針より）。ドナーにはドナー決定までに熟慮が求められており、そのプロセスにおいては多大な心理的負荷がかかると想像され、また、移植後はドナー自身の手術の影響、レシピエントの治療経過から、何らかの精神的負担を受けることが考えられる。「精神障害者は対象としない」という文言は 2012 年の倫理指針改正で削除されており、精神障害の有無よりも、ドナー候補の意思決定能力の程度の方が重要となっている（生体臓器移植ドナーの意思確認に関する指針、2013）。第三者がドナー候補の意思決定能力の判断に迷うような場合、仮に精神障害があってもその病状が安定していて、ドナーになる希望が強く、強制や報酬がないことが明白ならば、倫理委員会は移植を承認することもあるであろう。このようなプロセスを経て決定に至ったドナーが移植後に精神状態にどのような影響が生じているかについて把握しておくことは、臨床においてはドナーの移植後の身体的健康状態のケアとともに重要と考えられるが、現在は十分な対応がなされているとはいえない。

生体臓器移植では、ドナーとレシピエントとのあいだに心理的な葛藤が生じることもまれではなく、また移植手術とその後の生活に対する不安の出現も珍しいことではない。レシピエントに発生しうる手術後の急性期の精神症状としては、免疫抑制剤や副腎皮質ステロイド剤による脳症（器質性精神障害)、術後のせん妄、不安、不眠などがあげられる。移植術後 1 年以内の成人の生体肝移植後のレシピエント（41 例）での DSM-IV の基準を満たす精神障害の出現頻度は 68.8%、ドナー（56 例）では 25.0%（福西ら、1999)、また、成人生体腎移植後のレシピエントでの精神障害の出現頻度は、29.9%（Fukunishi ら、2002）と報告されており、せん妄、うつ病、気分変調症、適応障害、短期精神病性障害などがみられている。術後長期にわたる精神症状としては、「逆説的精神症状」（レシピエントへのドナーへの罪悪感）（福西ら、1998）が報告されているが、ほかに、うつ病などもあげられる。一方、ドナーの移植後の精神症状としては、以下のような報告がある。生活の質(quality of life; QOL)が低下と不安をかかえているという報告（日本肝移植研究会、生体肝移植ドナーに関する調査、2005）やうつ状態の報告、あるいは、移植手術後ドナー（35 名）の 1.5 年後の QOL の低下がないという報告（Togashi ら、2011）もある。生体肝移植ドナー（6 例）に関しては、術前に比べて術後には怒り・敵意が低下していた（Shibata ら、2009)。海外では、生体肝移植ドナーの QOL、健康状態の報告としては Kousoulas ら（55 例）(2011)、Ladner ら（458 例）(2014）がある。

問題点：

本邦での肝臓移植の実態は、脳死下・心停止下移植よりも生体間移植の方が圧倒的に多く、この傾向は今後も続いていくと考えられるため、移植による精神状態への影響については、レシピエント、ドナー両方に関して把握した上で、必要な精神的ケアの体制を作る必要がある。現在までに、前方視的研究方法を用いた移植前後のレシピエントおよびドナー両方の精神状態については、いくつかの報告（Shibata ら、2009）(Togashi ら、2012）があるがレシピエントおよびドナー両方をそれぞれ 100 名以上を対象とし、かつ精神症状を評価する心理検査を複数用いた前方視的研究は行われていない。

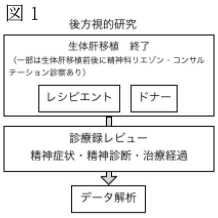
２．研究の目的

本研究は、九州大学病院での生体肝移植のレシピエントおよびドナーを対象として、心理検査、生活歴、および、移植関連の情報を収集して統計学的に解析することにより、移植前後の精神症状（おもに不安・抑うつ）の実態を調査すること、および、発症に関連する因子を同定することを目的とする臨床研究である。本研究では、研究開始時点に移植が終了しているレシピエントとドナーに対しては後方視的研究の方法をとり、研究開始後に移植が予定されているレシピエントとドナーについては前方視的研究の方法をとる。

３．研究の方法

Ⅰ．後方視的研究

図 1

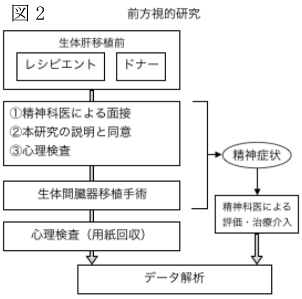


すでに生体肝移植を終了しているドナーとレシピエントを対象として、診療録の調査を行い、臨床プロファイル、およびデータの統計学的解析を行い、精神症状の頻度およびその特徴を統計学的に解析する。(図 1)

診療録レビュー：性別、年齢（移植時)、入院期間、レシピエントの身体疾患、身体治療経過情報を収集する。診療録上の精神症状、精神障害を示唆する情報の有無、他施設での精神科的治療歴の情報の有無について確認する。

Ⅱ．　前方視的研究

図 2



生体肝移植の実施前のドナーとレシピエントを対象として、移植前に精神科医が面接し、同時に各心理検査を実施する。移植後も心理検査を実施して、精神状態、精神症状の頻度、重症度を把握して、移植に関連する精神症状とその発症に関連する因子を同定するために、統計学的に解析する。(図 2)

＜対象＞

当院内にて生体臓器移植予定のドナーおよびレシピエントのうち、本研究の理解と同意が得られた者とする。未成年は両親（親権を有する者）の同意も得ることとする。

＜方法＞

（１）臨床プロファイル：　性別、年齢（面接時)、レシピエントの身体疾患、教育歴、家族構成、職歴、飲酒歴、経済状況をアンケートにて収集する。身体面は術前の Child-Pugh スコア、MELD スコア、および術後合併症として Clavien 分類を調査する。

（２）精神科面接：　移植前に精神科医がドナー、レシピエントと面接する。精神科既往歴、同意能力、精神障害の有無を評価する。

（３）心理検査：　移植前、および、手術後 3 か月、6 か月、1 年後、2 年後に心理検査用紙を郵送し、ドナーとレシピエントに対して次の心理検査を実施する。①Hospital anxiety and depression scale(HAD 尺度)日本語版、②SF-36v2 日本語版、③NEO-FFI、④The Alcohol Use Disorders Identification Test (AUDIT)（③は手術前のみ)。

（４）精神科リエゾン：　手術後に精神症状が出現して精神科リエゾン受診する場合は、通常と同様に精神医学的診察・評価・治療介入を実施する。さらに、これら診療録をもとに精神症状、診断、治療経過の情報を解析に使用する。

４．研究成果

Ⅰ 後方視的研究（表 1）

肝臓移植治療を受けたドナー、レシピエントについて診療録を後方視的に調査した。対象者はドナー113 名（女性 47 名、男性 66 名)、レシピエント 113 名（女性 65 名、男性 48 名）であった。ドナーの平均年齢は 39.6 歳、術前の精神疾患受療歴有り 1 名（全ドナーの 0.9%)、術後精神症状有り 20 名（17.7%）であった。レシピエントの平均年齢は 54.7 歳、術前の精神疾患受療歴有り 18 名（全レシピエントの 15.6%)、術後精神症状有り 56 名（49.6%）であった。

術後の精神症状の内訳は、ドナーは不眠 19 名（16.8%)、元々の向精神薬内服再開 1 名（0.9%）であった。レシピエントはせん妄 13 名（11.5%)、不眠 40 名（35.4%)、タクロリムス脳症 1 名（0.9%)、ベンゾジアゼピン離脱 1 名（0.9%)、自律神経失調症 1 名（0.9%）であった。

レシピエントにおいて、術後のせん妄有り群と、せん妄無し群を比較したところ、術前精神疾患受療の有無、術前の MELD スコア（肝硬変重症度)、術前 Child-Pugh スコア（肝硬変重症度)、手術時間、年齢、性別、提供された肝臓のグラフト種類、Clavien 分類（術後合併症重症度）について有意な差は無かった。

表 1

後方視的研究			ドナー	レシピエント
人数			113	113
年齢	平均（SD）		39.6(11.2)	54.7(11.6)
性別	男性		66(58.4%)	48(42.5%)
	女性		47(41.6%)	65(57.5%)
精神疾患（術前）	有り	不眠症	0	9(8.0%)
		うつ病	1(0.9%)	2(1.8%)
		精神病性障害	0	1(0.9%)
		アルコール依存症	0	6(5.3%)
		不明	1(0.9%)	0
		有り合計	2(1.8%)	18(15.6%)
	無し		111(98.2%)	95(84.1%)
術後精神疾患	有り	せん妄	0	13(11.5%)
		不眠	19(16.8%)	40(35.4%)
		タクロリムス脳症	0	1(0.9%)
		ベンゾジアゼピン離脱せん妄	0	1(0.9%)
		自律神経失調症	0	1(0.9%)
		元々の内服継続	1(0.9%)	0
		有り合計	20(17.7%)	56(49.6%)
	無し		93(82.3%)	57(50.4%)

Ⅱ，前方視的研究

(1)2018 年 3 月末までに参加開始した対象者はドナー48 名、レシピエント 46 名であった。そのうちドナー39 名、レシピエント 37 名の術後 6 ヶ月までのアンケートについて暫定解析を行った。(表 2)

表 2　心理検査用紙回収人数・術前と比較した回収率

	術前		3 ヶ月		6 ヶ月	
ドナー	39 人	100%	31 人	79.5%	20 人	51.3%
レシピエント	37 人	100%	30 人	81.1%	22 人	59.5%
合計	76 人	100%	61 人	80.3%	42 人	55.3%

ドナーの平均年齢は 37.8 歳、男性 20 名（51.3%)、術前の精神疾患受療歴有り 4 名（10.3%)、術後精神症状有り 9 名（23.1%) であった。レシピエントの平均年齢は 56.4 歳、男性 20 名（45.9%)、術前の精神疾患受療歴有り 5 名（13.5%)、術後精神症状有り 16 名（44.4%）であった。(表 3）(表 4)

表 3

前方視的研究		ドナー	レシピエント
人数		39	37
年齢 * p<.0001	平均（SD）	37.8(10.2)	56.4(11.4)
性別	男性	20(51.3%)	17(45.9%)
	女性	19(48.7%)	20(54.1%)

表 4

前方視的研究				ドナー	レシピエント
精神疾患受療歴（術前）	有り	精神科受診あり	不眠症	1(2.6%)	0
			アルコール依存症	0	1(2.9%)
			抑うつ状態	1(2.6%)	0
			機能性ディスペプシア	1(2.6%)	0
			詳細不明	1(2.6%)	1(2.9%)
		精神科受診なし	不眠症	0	2(5.7%)
		精神科受診不明	不眠症	0	1(2.9%)
		有り合計		4(10.3%)	5(13.5%)
	無し			34(87.2%)	32(91.4%)

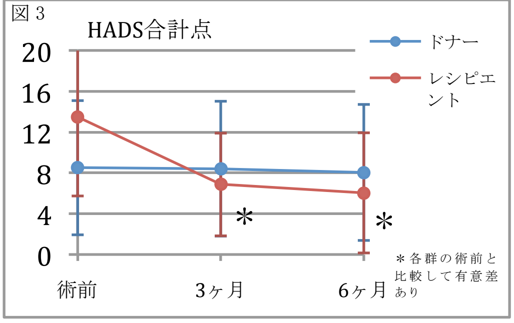
(2) レシピエントにおいて、術後のせん妄を含む不穏症状（以下せん妄）有り群と、せん妄無し群を比較したところ、せん妄有り群で有意に術前の MELD スコア高値（肝硬変重症度が高い）であった $(t(34)=2.8392, p=0.0076)$。

一方上記せん妄有無の 2 群において、手術時間、年齢、性別、術前 Child-Pugh スコア、提供された肝臓のグラフト種類、術後合併症重症度（Clavien 分類）について有意な差は無かった。

(3)「術前・術後 3 ヶ月・術後 6 ヶ月の HADS 尺度（不安と抑うつの尺度）合計点について Tukey の HSD 法（5%水準）による多重比較を行った。その結果ドナーの平均点は検査時期による有意な差は無かった。一方、レシピエントの平均点は術前（13.9）と比較して術後 3 ヶ月（7.1）で有意に低下、つまり不安と抑うつの程度が減少し、6 ヶ月後（6.0）も維持されていた。(図 3)

(4)術前・術後 3 ヶ月・術後 6 ヶ月の SF-36 についても Tukey の HSD 法を用いて多重比較を行った。その結果、身体的健康度の尺度である PCS は、ドナーにおいて術前（61.3）と比較して 3 ヶ月後（45.1）に有意に低下しており、6 ヶ月後（53.4）も術前より有意に低いままであった。レシピエントの PCS は検査時期による有意差はなかった。精神的健康度の尺度である MCS は、ドナー、レシピエント

図 3



とも術前（ドナー50.4、レシピエント 50.5）と比較して 3 ヶ月後（ドナー56.1、レシピエント 60.3）に有意に改善した。社会生活機能の尺度である RCS は、ドナーにおいては検査時期による有意差はなく、レシピエントにおいて 3 ヶ月後（32.3）は術前（29.5）と変化が無かったが 6 ヶ月後（41.5）は術前より有意に改善していた。(図 4,5,6)

(5)ドナーおよびレシピエントの術前 NEO-FFI 日本語版の結果は、どの要素に関してもドナー群、レシピエント群、日本人全体平均値と有意な差はなかった。(図 7)

(6)レシピエントのアルコール使用障害特定テスト（AUDIT）の合計スコアについて、有害で危険なアルコール使用およびアルコール依存症の可能性の指標として使用される 8 点以上の人数を調査した。術前は 4 人（11.8%)、6 ヶ月後は 3 人（13.0%) が 8 点

図 4

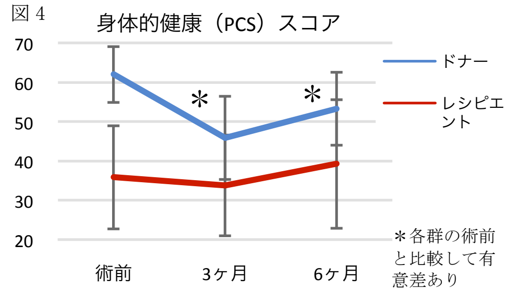


図 5

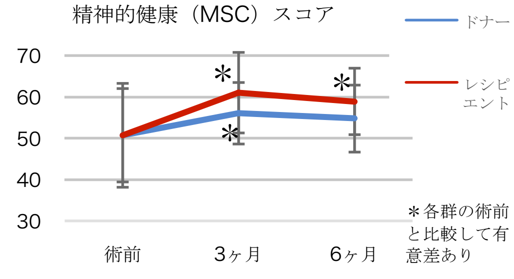


図 6

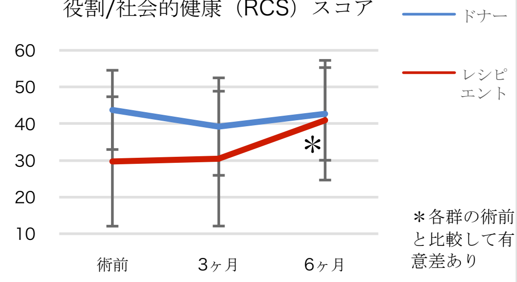
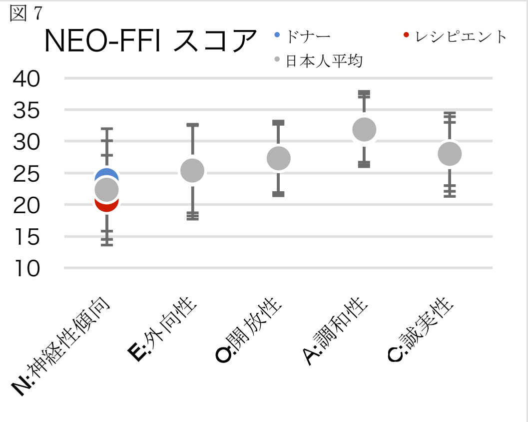


図 7



以上となり、アルコールの有害な使用の可能性が示唆された。（表 4）

表 4　　レシピエント　AUDIT スコア

	術前	6 ヶ月
8 点以上	4 人（11.8%）	3 人（13.0%）
7 点以下	30 人（88.2%）	20 人（87.0%）

(7)DuBay らによるドナー移植アンケートの結果は表 5 に示す。ドナーは術前にレシピエントの QOL の改善に役に立ちたい、レシピエントを身近に感じたいという質問に肯定的な回答が多かった。（表 5）

表 5

術前ドナーアンケート	平均値	標準偏差
レシピエントの QOL（生活の質）の改善に役立ちたい	4.81	0.61
肝臓の一部を失うことで、自分の寿命を縮めるかもしれない	2.62	1.10
レシピエントの命を救いたい	4.92	0.36
肝臓を提供することで、自分の健康を害したり、将来病気の原因になったりするかもしれない	3.03	1.13
ドナーにならないと家族や友人の一部が不満を持つかもしれない	2.22	1.23
肝臓の一部を提供することに、家族や友人の中で反対する人もいるかもしれない	2.14	1.21
レシピエントを身近に感じたい	4.08	1.46
レシピエントが肝臓を悪くしたのは、少なくとも原因の一部にレシピエント自身の不摂生があったと考えている	2.95	1.45
手術後の傷跡はどうなるのか	2.81	1.54
自分の肝臓を提供することに伴う経済的な負担	2.89	1.41
何か特別なことをする良い機会だ	2.49	1.52
いい人でありたいと思う	2.43	1.44
レシピエントは提供された肝臓を大切にしないのではないか	2.16	1.52

6 ヶ月後はレシピエントが健康で生活を楽しんでいるという質問に肯定的な回答が多かった。（表 6）

表 6

6 ヶ月後ドナーアンケート	平均値	標準偏差
レシピエントが健康で生活を楽しんでいる	4.10	1.34
私の肝臓を提供されたレシピエントは、肝臓によくないことを続けていると思う	1.48	1.14

今後、更に 2 年間の追跡調査結果を加え、上記の解析を継続する予定である。

５．主な発表論文等

（研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線）

〔雑誌論文〕（計 3 件）

① 川嵜弘詔、光安博志：うつ病の診たてと治療・単極性うつ病と双極性障害．精神科 2015，26，371-379、査読なし

② 中西翔一郎、光安博志、川嵜弘詔：コンサルテーション・リエゾン部門におけるステロイド誘発性精神障害：九州大学病院における後方視的調査．総合病院精神医学 2015，27，327-333、査読有り

③ 大橋綾子：患者の不安に寄り添う.Prostate Journal 2017，4-2，175-181、査読なし

〔学会発表〕（計 9 件）

① 南里幸一郎、光安博志、東和也、川嵜弘詔、神庭重信：脳死移植において精神科医に要請されるポジションと役割について．第 28 回日本総合病院精神医学会総会，2015.11.27，徳島

② 光安博志：不眠症の診療で気をつけたいこと-睡眠薬の適正使用・休薬ガイドラインを中心に-：平成 27 年度第 2 回中央区医師会衣装介護連携推進講演会・中央区医師会学術講演会，2015.10.27，福岡

③ 土屋太郎、廣瀬武尊、光安博志：飯塚病院のリエゾン、コンサルテーションの動向，第 29 回日本総合病院精神医学会総会，2016.11.26，東京

④ 南里幸一郎、光安博志、川嵜弘詔：心移植レシピエント候補にみられる精神医学的問題について．第 112 回日本精神神経学会学術総会 2016.6.2-4，千葉

⑤ 大橋綾子：九州大学病院精神科神経科リエゾンチームの活動紹介、不眠・せん妄への取り組みについて．第 11 回シーサイドサマーフォーラム，2017.7.12，福岡

⑥ 大橋綾子：腎臓専門医とともに考える透析、腎移植のサイコネフロロジー．第 30 回総合病院精神医学会総会，2017.11.18，富山

⑦ 大橋綾子：九大病院リエゾンチームによる不眠、せん妄への対応．筑豊リスクマネジメントセミナー，2017.11.29，福岡

⑧ 望月悠里、大橋綾子：平成 29 年のリエゾンコンサルテーションを振り返る．第 471 回福岡精神科集談会，2018.2.16，福岡

⑨ 大橋綾子：リエゾンチームによる不眠、せん妄への取り組み．福岡臨床薬物治療学研究会 2018，2018.2.27，福岡

〔図書〕（計 0 件）

〔その他〕

ホームページ等

九州大学大学院医学研究院精神病隊医学　研究活動について

https://www.med.kyushu-u.ac.jp/psychiatry/cn11/pg57.html

６．研究組織

(1)研究代表者

光安　博志（MITSUYASU HIROSHI）

九州大学・大学病院・特別教員

研究者番号：00533176

(2)研究分担者

①　川嵜　弘詔 (HIROAKI KAWASAKI)
九州大学・医学研究院・共同研究員
研究者番号： 50224762

②　大橋　綾子 (OHASHI AYAKO)
九州大学・大学病院・助教
研究者番号：50774519

(3)連携研究者

①　吉住　朋晴 (YOSHIZUMI TOMOHARU)
九州大学・医学研究院・准教授
研究者番号：80363373

②　池上　徹 (IKEGAMI TORU)
九州大学・大学病院・講師
研究者番号：80363373