学位論文の内容の要旨

論文提出者氏名	和田　佐保
論文審査担当者	主査　三宅　智 副査　高瀬　浩造、車地　暁生
論　文　題　目	The Association Between Depressive Symptoms and Age in Cancer Patients: A Multicenter Cross-Sectional Study

（論文内容の要旨）

＜要旨＞

緒言：一般人口において、年齢と抑うつの有病率の関係は、ストレスの影響を受けやすい若年者で増加し年齢とともに減少するが、より高齢になると身体症状等の影響を受け再度増加し、U字曲線を描くと言われている。こうした傾向は、様々な身体症状が出現するがん患者ではより強まると推測されるが、がん患者を対象とした調査は少なく結論が出ていない。我々は、①がん患者の抑うつ症状は年齢とともに減少する、②65 歳以上の高齢患者では身体症状の影響により抑うつ症状が増加する、という仮説を立てそれを検証した。

方法：570 人の成人がん患者を対象に、患者背景、抑うつ症状（the Patient Health Questionnaire-9；PHQ-9）、および倦怠感、痛み、息切れ、嘔気の 4 つの身体症状（M.D. Anderson Symptom Inventory；MDASI）、Performance status（PS）を調査した。抑うつ症状と年齢、その他の因子との関連を解析するため、PHQ-9 を従属変数とした階層的重回帰分析を行った。仮説①を検証するために全回答者を対象として、仮説②を検証するために 65 歳以上の回答者を対象として分析を行った。

結果：有効回答数は 356 人（62.5%）。全回答者を対象とした階層的重回帰分析では、年齢（β=-0.234, p <0.01）、倦怠感（β＝0.216, p <0.01）、息切れ（β＝0.114, p <0.01）で有意な関連がみられた（調整済み R^2＝0.142, p < .01）。65 歳以上の解析では、年齢をはじめとする全ての因子において有意な関連はみられなかった（調整済み R^2＝0.072, p < .05）。

考察：本研究では、年齢とうつ症状に関して検討したが、一般人口を対象とした調査と異なり、がん患者の抑うつ症状は年齢とともに減少することが明らかとなった。若年がん患者はがんに伴うストレスの影響を受けやすいため、より支持的なケアが必要と考える。一方、高齢がん患者の抑うつ症状が増加しなかった理由として、身体症状が重篤な患者を調査対象から除外した影響も考えられたが、そもそも、がん患者においては、年齢によって身体症状に差がでない可能性が示唆された。高齢がん患者の抑うつ症状については、より代表的ながん患者集団を対象とした大規模研究が必要と考える。

＜緒言＞

がん患者において、抑うつ症状の出現率は20.7～24.6％と一般人口と比べて高い。抑うつ症状は、患者の意思決定能力を低下させ、QOL の低下をきたすなどの弊害が報告されており、抑うつ症状の高リスク群を同定することは、がん患者に適切なケアを提供する上で有意義である。がん患者の抑うつ症状のリスク因子については様々な観点から検証されているが、高齢がん患者が急激に増加している現代社会において、年齢は特に重要な因子であると考える。

抑うつ症状と年齢の関係について、一般的に若年者は未熟さゆえに家庭や職場における多大なストレスの影響を受けやすく、抑うつ症状を呈する割合が高いが、年齢とともに適応力を身につけ減少する、しかし高齢になると身体症状等の影響を受け抑うつ症状が再度増加し、U 字曲線を描くと言われている。

様々な身体症状が出現するがん患者においては、こうした傾向が強まると考えられ、結果としてがん患者の抑うつ症状についても、ある一定の年齢までは年齢とともに抑うつ症状が減少するが、その後増加するU字曲線となるのではないかと我々は考えた。

以上より、本研究では①がん患者における抑うつ症状は年齢とともに低下する、②65歳以上の患者では、身体症状の影響を受けて抑うつ症状が年齢とともに増加する、という2つの仮説を立て、これを実証することを目的とした。

＜方法＞

本研究は、がん患者を対象とした多施設共同研究「がん患者に合併するうつ病の早期発見を目的とした簡易評価尺度の妥当性にかんする検討」の二次解析である。調査は国立がん研究センター中央病院および東病院、岡山大学病院、東京大学医学部付属病院、名古屋市立大学病院の5施設で実施された。適格基準は、1）がんの診断が臨床的もしくは組織学的に確認されている患者、2）研究に参加する医療機関を受診している患者、3）がんの診断後から、根治あるいは生命予後の改善を目指した積極的抗がん治療が中止される前までの患者、4）PS（ECOGの基準による）0～2の患者、5）20歳以上の患者の全てを満たすものとした。除外基準は、1）精神科・精神腫瘍科・心療内科に過去2か月以内に受診歴があり、何らかの精神症状に対する専門治療を受けている患者、2）身体症状が重篤な患者、3）精神症状が重篤な患者、4）同意文書及び説明文書の内容を理解できない患者のうち、一つでも基準を満たすものとした。研究協力が得られた診療科の外来・入院患者から調査対象者を抽出し、インフォームドコンセントを行った。同意の得られた患者に対し、患者背景、抑うつ症状（PHQ-9）、身体症状（MDASIのうち特に抑うつ症状との関連が強い痛み、倦怠感、嘔気、息切れの4症状）について、面接調査により聴取した。

統計解析として、まず患者背景について記述統計を行った。次に若年患者群（＜65歳）と高齢患者群（≧65歳）の患者背景を比較するため、t 検定およびカイ2乗検定を行った。最後に年齢やその他の因子の抑うつ症状への影響を解析するため、階層的重回帰分析を行った。解析モデルとして、抑うつ症状を従属変数とし、独立変数としてStep１に年齢を、Step2に年齢以外の患者背景と病期を、Step3に身体症状とPSを段階的に投入した。仮説①を実証するために全回答者を対象として、仮説②を実証するために65歳以上の回答者を対象として、合計2回の解析を行った。p ＜0.05を統計学的有意差ありとした。解析はIBM SPSS Statistics22を用いて行った。

＜結果＞

調査対象となった 570 人のがん患者のうち、最終的に 356 人が解析対象となった（回答率 62.5%）。全回答者（N=356）の平均年齢は 59 歳、男性 68.3%、PS2 未満の患者が 94.5%を占めていた。がん種の分布は骨軟部腫瘍が 25%、血液・リンパ系腫瘍 20.5%、腎尿路系腫瘍 16%、肺がん 15.7%、前立腺がん 9.8%であった。若年者と比較して、高齢者では腎尿路系腫瘍（21.9%）、肺がん(17.8%)、前立腺がん（17.1%）の割合が高かった。また化学療法を受けている患者の割合が低く（39.0%）、倦怠感のスコアも低かった。

全回答者を対象とした階層的重回帰分析では、Step1~3 のいずれでも R^2の有意な変化がみられ、Step3 では年齢で負の有意な効果が（β=-.234, p < .01）、倦怠感（β=.216, p < .01）と息切れ（β=.114, p < .01）で正の有意な効果がみられた（調整済み R^2 =14.2%, ΔR^2 = .109, F =6.363, p < .01）。65 歳以上の回答者（n=214）を対象とした解析では、Step3 のみで R^2の有意な変化がみられたが、年齢を含め全ての因子で有意な効果はみられなかった（調整済み R^2 =7.3%, ΔR^2 = 0.120, F =2.031, p < .05）。

年齢と抑うつ症状、および身体症状の関係についてより詳細にみるために、高齢者を 65 歳から 74 歳の群（G2）と 75 歳以上の群（G3）に分け、64 歳以下の群（G1）と比較した。その結果、G1 と G2、G1 と G3 の間で PHQ-9 と MDASI のスコアに有意な差は認めなかった。

＜考察＞

本研究では、がん患者の抑うつ症状は年齢とともに減少するという第一の仮説は支持されたが、65 歳以上の高齢者では抑うつ症状は増加するという第二の仮説は支持されなかった。

第二の仮説が支持されなかった理由として、我々は若年患者に比べ高齢患者の方が身体症状が出現しやすいと考えていたが、倦怠感については若年患者の方が MDASI スコアが高く、それ以外の身体症状についても有意差を認めなかった。この結果から、そもそもがん患者は若年患者も高齢患者と同等、もしくはそれ以上の身体症状を呈するため、抑うつ症状への影響も同等もしくはそれ以上となる可能性が示唆された。また、本研究では先行研究と比べ、身体症状の出現率、重症度ともに低かったことから、抑うつ症状に対する身体症状の影響が出なかった可能性も考えられた。

本研究の限界点として、第一に、抑うつ症状と年齢の関係に影響を与える可能性のあるいくつかの因子が欠如していたことが挙げられる。特に認知機能については年齢、抑うつ、がん治療と関連が深い因子であるため、評価すべきであったと考える。第二に、本研究における高齢患者群のサンプルサイズが先行研究に比べ小さかったことが挙げられる。第三に、本研究は三次医療機関で実施されており、また同意を得られた診療科の患者のみを対象としていたことから、一般人口におけるがん種の分布に比べ偏りがあった可能性がある。さらに、身体症状や精神症状が重篤な患者を除外していることを踏まえると、本研究の結果を一般化する際には注意が必要と考えられた。

＜結論＞

がん患者の抑うつ症状は若年者で最も多く、年齢とともに減少することが明らかになった。

若年がん患者はがんに伴うストレスの影響を受けやすいため、より支持的なケアが必要と考えられる。

高齢がん患者において、抑うつ症状が再度増加するという第二の仮説は支持されなかった。その理由として、本研究が身体症状の少ない患者を対象にしていた可能性も考えられたが、そもそも、がん患者においては、年齢によって身体症状に差がでない可能性が示唆された。

高齢がん患者の抑うつ症状についてのより詳細なデータを得るため、より代表的ながん患者集団を対象とした大規模研究が必要と考えられた。

論文審査の要旨および担当者

報　告　番　号	甲 第　　4904　号	和田　佐保

論文審査担当者	主　査　三宅　智 副　査　高瀬　浩造、車地　暁生

【論文審査の要旨】

１．論文内容

本研究は、複数の悪性腫瘍の患者を対象として、抑うつ症状の出現が年齢とともに減少することを示したことである。

２．論文審査

１）研究目的の先駆性・独創性

がん患者においては、一般人口に比べて抑うつ症状の出現率が高いことが報告されている。申請者らは、高齢化社会に着目し、先行研究より、ある一定の年齢までは年齢とともに抑うつ症状が減少するが、その後増加するＵ字曲線となるのではないかと考え、①がん患者における抑うつ症状は年齢とともに低下する、②65 歳以上の患者では、身体症状の影響を受けて抑うつ症状が年齢とともに増加する、という２つの仮説を立て、これを実証した。

２）社会的意義

今後、日本での高齢化社会のさらなる進行および治療法の発達により、高齢がん患者数が急増することは明らかである。このような背景において、がん患者の有する症状の中でも頻度の高い抑うつ症状がどのような患者により多く認められるか明らかにすることにより、がん診療の効率化が促進され、より適切な対応が可能となると考えられる。

３）研究方法・倫理観

570 人の成人がん患者を対象に、患者背景および質問紙法による抑うつ症状と身体症状の調査を行った研究であり、統計学的解析法、倫理的配慮についても十分検討されている。

４）考察・今後の発展性

今回の研究では、65 歳以上の患者における身体症状と抑うつ症状の有意な関連は認めなかったが、今後、より高齢の患者について、母数を増やすことで、実臨床、実社会へのさらなる貢献が期待される。

３．その他

特記事項なし

４．審査結果

以上を踏まえ、申請者は博士（医学）の学位授与に値すると判断した。