
博士論文要旨

論文提出者 富永敏行

| | |
|---------|----------------------------|
| 学位の種類 | 博士(医学) |
| 学位記の番号 | 乙第2112号 |
| 学位授与の日付 | 平成26年6月13日 |
| 学位授与の要件 | 学力の確認及び論文審査合格学力の確認及び論文審査合格 |
| 論文審査委員 | 教授 中村直登・教授 伊藤義人・教授 山脇正永 |

論文題目及び掲載誌

Tominaga T, Choi H, Nagoshi Y, Wada Y, Fukui K.

Relationship between Alexithymia and Coping Strategies in Patients with Somatoform Disorder
Neuropsychiatric Disease and Treatment 2014; 10: 55-62.

審査結果の要旨

身体症状には身体的基盤はないという医師の保証にもかかわらず、医学的検索を執拗に要求すると共に、繰り返し身体症状を訴える疾患を精神医学上、身体表現性障害 (Somatoform Disorder; SFD) という。それにはアレキシサイミア (失感情言語症; 自己の感情を正確に認識し、言語化することが困難な状態) がみられやすく、不安・抑うつ症状にも関連しているとされるが、精神療法に反応しにくく、アレキシサイミアの低減は非常に困難とされてきた。また、それが高い人はストレス状況で問題回避するなど不適切なコーピングを行ったり、身体に関心が向いて身体症状を過度に訴え、頻回受診するという疾病関連行動がみられる。SFDの背景にストレスが存在していることは稀でなく、適切なコーピング法を修得できれば、アレキシサイミアが低減しSFDの治療に繋がる可能性があるが、SFD患者がストレスに対してどのようなコーピングをとるのかを検討した報告はない。

申請者は、ICD-10分類でSFDと診断された196名に対して、アレキシサイミアの高さとストレスコーピングの関係を解析した。対象としたすべての患者に医療機関数、身体症状数、Zung Self-Rating Depression Scale (SDS)、Spielberger State-Trait Anxiety Inventory (STAI -trait, -state)、Somatosensory Amplification Scale (SSAS) を施行した。アレキシサイミアの評価には Toronto Alexithymia Scale 20 (TAS-20) を用い、合計点の他、感情同定の困難さ (DIF; difficulty in identifying feelings)、感情表出の困難さ (DDF; difficulty in describing feelings)、外向性志向 (EOT; externally oriented thinking)

の3つの下位項目を測定した。コーピングの評価は Lazarus Type Stress Coping Inventory (SCI) を用いた。これは対決型、社会支援模索型、逃避型など8つの型別に得点化される。TAS-20とSCIの関連性をPearsonの相関関係係数を用いて解析し、さらに、他因子の影響を除去するため、TAS-20を従属変数、それらに相関関係を認めた因子を独立変数として、Stepwise multiple regression analysis で解析した。統計解析はSPSS 19.0を用い、 $p < 0.05$ を統計学的有意とした。その結果、1) DIFは逃避型との間に他因子と独立して有意な正の相関 ($p < 0.001$) を、2) DDFは社会支援模索型と有意な負の相関 ($p < 0.001$) を、3) EOTは対決型と有意な負の相関 ($p < 0.001$) を示した。以上のことから、それぞれ、感情を同定することが困難な患者ではストレス状況から回避する対処をとりやすく、言語化することが困難な患者は他人に援助を求めることが乏しく、注意関心が自己より外的事象に向きやすい患者では、自信をもって根気強く問題に対処することが少ないことが明らかとなった。本結果は、SFD患者におけるアレキシサイミアには、その下位項目に応じて、不安・抑うつ状態とは独立して特定のコーピングが関連していることを示しており、治療ではそれらを考慮することの重要性が示唆された。

以上が本論文の要旨であるが、SFD患者でみられるアレキシサイミアは、ストレス状況下で特定のコーピングが関連していることが明らかにした点で、医学上価値ある研究と認める。

参考論文 (5編)

- 1) Nagoshi Y, Tominaga T, Fukui K. Effect of aripiprazole augmentation for treatment-resistant somatoform disorder: a case series. *J Clin Psychopharmacol* 2014; 2: 12.
- 2) Choi H, Yamashita T, Wada Y, Kohigashi M, Mizuhara Y, Nagahara Y, Nishizawa S, Tominaga T, Fukui K. Predictors for exacerbation/improvement of postpartum depression—a focus on anxiety, the mothers' experiences of being cared for by their parents in childhood and borderline personality: a perspective study in Japan. *J Affect Disorder* 2013; 150: 507-512.
- 3) 名越泰秀, 小川奈保, 岡本 恵, 井上彩子, 渡邊明, 富永敏行, 福居顯二. 身体表現性障害に対するSSRIへの抗精神病薬による増強療法. *最新精神医学* 2013; 18: 382-396.
- 4) 富永敏行, 土田英人, 山下達久, 福居顯二. パニック障害の非発作性不定愁訴に柴胡加竜骨牡蛎湯が有用と考えられた3症例. *精神科治療* 2008; 23: 1491-1497.
- 5) 富永敏行, 和田良久, 名越泰秀, 山下達久, 福居顯二. 心療内科外来を受診した身体表現性障害の臨床的特徴. *心身医* 2007; 47: 947-954.

論文提出者 羽多野 裕

| | |
|---------|----------------------------|
| 学位の種類 | 博士(医学) |
| 学位記の番号 | 乙第2113号 |
| 学位授与の日付 | 平成26年6月13日 |
| 学位授与の要件 | 学力の確認及び論文審査合格学力の確認及び論文審査合格 |
| 論文審査委員 | 教授 伏木信次・教授 水野敏樹・教授 八木田和弘 |

論文題目及び掲載誌

Hatano Y, Narumoto J, Shibata K, Matsuoka T, Taniguchi S, Hata Y, Yamada K, Yaku H, Fukui K.
White Matter Hyperintensities Predict Delirium after Cardiac Surgery
Am J Geriatr Psychiatry 2013; 21: 938-945.

審査結果の要旨

せん妄とは急性発症の意識障害および認知機能障害を特徴とする混乱状態であり、多くの身体疾患に合併するとともに手術後にも起こることが知られている。術後せん妄は、心臓手術後の患者によくみられる精神症状の一つであるが入院期間の延長や入院費の増大、死亡率の増加などとの関連が指摘されている。これまで心臓手術後のせん妄の危険因子を調査した研究報告はいくつかあるが、頭部MRIの白質高信号域(white matter hyperintensity: WMH)とせん妄との関係については調べられていない。本研究の目的はWMHと心臓手術後のせん妄との関連およびその他の危険因子を特定することである。

調査方法は後ろ向きの診療録調査で、平成21年度に京都府立医科大学にて心臓手術を施行された患者について、先行研究より術後せん妄との関連が予想される因子として、患者背景、合併症、生化学的検査、脳血管病変などについて診療録より抽出した。せん妄の評価はDSM-IVの定義をもとに当時の診療録の記載から有無を

判断した。頭部MRIのWMHについてはFazekas scoreを用い領域の大きさにより0~3に分類した。解析方法は、せん妄あり群・せん妄なし群で変数の差をカイ二乗検定もしくはt検定を行い比較し、有意差の認められた独立変数(p値<0.1)をロジスティック回帰式に投入しロジスティック分析を行った。

解析の結果、解析対象130人の中でせん妄は18人の患者(13.8%)に認めた。単変量解析で有意な差を認めたのは年齢、ASO、重度WMH(Fazekas score 3)、アルブミン値、クレアチニン値、手術時間であった。これらの変数を用いたロジスティック回帰分析では、術後せん妄発症に有意に関連する因子として重度WMH、腎機能障害(クレアチニン値1.1mg/dL以上)、手術時間の3つの因子が同定された。

WMHは高齢患者の頭部MRIで高頻度でみとめられるが、心血管系の疾患との関連が指摘されており脳動脈硬化性変化による白質の減少を現しているとされる。また

近年うつ病や認知機能障害などの精神疾患との関連が報告されているがせん妄との関連についての報告はみられない。せん妄の発症機序については炎症反応や代謝亢進などが関連しているとする仮説がある。死後脳の剖検により WMH ではミエリン減少やグリア線維の増加、動脈硬化などが認められており、これらによる中枢神経系の脆弱性がせん妄発症の病理と関連している可能性が示唆されている。解析対象 130 人の半数以上の患者で中等度以上の WMH が認められた。この結果は先行研究を支持しており、心臓疾患をもつ患者は潜在的に脳の脆弱性もかかえており、認知機能障害やうつ病またはせん妄などの精神疾患合併のリスクも高い可能性が示唆される。その他の因子である腎機能障害、手術時間については先行研究の結果を支持する結果であった。

以上が本論文の要旨であるが、脳白質病変が心臓手術後のせん妄発症の危険因子の 1 つである可能性を示した点で、医学上価値ある研究と認める。

参 考 論 文 (6 編)

- 1) Kanbayashi Y, Hatano Y, Hata Y, Morita T, Fukui K, Hosokawa T. Predictive factors for agitation severity of hyperactive delirium in terminally ill cancer patients in a general hospital using ordered logistic regression analysis. *J Palliat Med* 2013; 16: 1020-1025.
- 2) Hatano Y, Fujimoto S, Ikka T, Hosokawa T, Fukui K. Oral nutrition or the ability to speak: the choice faced by a cancer survivor. *J Pain Symptom Manage*. 2013; 46: 452-455.
- 3) Hatano Y, Yamada M, Fukui K. Shades of truth: cultural and psychological factors affecting communication in pediatric palliative care. *J Pain Symptom Manage* 2011; 41: 491-495.
- 4) Hatano Y, Tsuda M, Maebayashi Y, Narumoto J, Fukui K. Progressive isolated amnesia: A 9-year neuropsychological study with magnetic resonance imaging and single photon emission computed tomography data. *Psychiatr Clin Neurosci* 2010; 64: 336-337.
- 5) 羽多野裕, 津田 真, 前林佳朗, 志真泰夫, 河瀬雅紀, 福居顯二. 緩和ケア教育における精神科研修の必要性についての検討—精神科医の立場から—. *Palliat Care Res* 2009; 4: 101-111.
- 6) 羽多野裕, 前林佳朗, 津田 真, 福居顯二. 甲状腺クリーゼの経過中に、精神運動興奮と精神症状に連動した β ブロッカー抵抗性の重篤な頻脈を来し、精神科介入を必要とした 1 例. *精神医* 2008; 50: 361-364.

論文提出者 西村 拓哉

| | |
|---------|----------------------------|
| 学位の種類 | 博士(医学) |
| 学位記の番号 | 乙第 2114 号 |
| 学位授与の日付 | 平成 26 年 6 月 13 日 |
| 学位授与の要件 | 学力の確認及び論文審査合格学力の確認及び論文審査合格 |
| 論文審査委員 | 教授 山田 恵・教授 池谷 博・教授 八木田和弘 |

論 文 題 目 及 び 掲 載 誌

Nishimura T, Yamazaki H, Aibe N, Nakamura S, Yoshida K, Okabe H.

Exceptionally High Incidence of Grade 2-3 Late Rectal Toxicity in Patients with Prostate Cancer Receiving Hypofractionated (2.2 Gy) Soft Tissue-matched Image-guided Intensity-modulated Radiotherapy
Anticancer Research 2013; 33: 5507-5510.

審 査 結 果 の 要 旨

前立腺癌を治療する上で、放射線治療は主たる選択肢の一つである。他の多くの治療法と同様、放射線治療は有害事象を避けつつ、より良好な治療成績を得るため、進歩を続けている。強度変調放射線治療はその一つで、

従来に比して自由な線量分布を得ることができ、有害事象の発生頻度を低下させることが広く知られている。また、画像誘導放射線治療もその一つで、これにより空間的に正確な照射が可能となるため、有害事象を下げる

信じられており、文献的にもそうした報告を認める。しかし、その二つを併用した画像誘導強度変調放射線治療についての報告は限定的で、その治療上の特性に関しては、判然としていない。

申請者は、画像誘導強度変調放射線治療について知るため、2007年6月から2009年7月の間に同治療を受けたT1-T3の前立腺癌患者117名の経過を強度変調放射線治療の過去の報告と比較し、検討した。中央経過観察期間は32ヶ月(20~42ヶ月)。前立腺特異抗原再発は、治療後のPSA最低値から、2ng/mL以上上昇した時点で再発とした。前立腺全体に対し十分な照射ができるよう、照射の空間的不確実さを加味し、前立腺から5mmのマージンを取り、これを照射の標的とした。この標的に対し、72.6-74.8 Gyを33~34回にわけて照射した。有害事象はCTC-AE version 3に従って分類した。晩期直腸障害がGrade 1, 2, 3がそれぞれ16.2%, 4.3%, 3.4%認められ、晩期尿路系の障害が同様に4.3%, 6.8%, 0%に認められた。両者ともGrade 4-5の有害事象は認めなかった。PSA再発は7人に認め、三年PSA制御率は95%であった。強度変調放射線治療が前立腺癌の放射線治療において、従来の放射線治療と比較し、有害事象を低減させる証拠は確立されつつあり、画像誘導放射線治療についても証拠が集まりつつある。そのため、両者を併用した画像誘導強度変調放射線治療について、さらに有害事象を減らすことができると期待が持てる。しかし、

今回の研究では、直腸出血に関してむしろ有害事象が高い傾向であった。画像誘導によって、照射が正確となったため、隣接する直腸にも大線量が照射されることになったためだと考えられ、今後の治療計画の方法について改善が必要であると考えられた。具体的には、前立腺からのマージンをとるにあたり、必要最小限のマージンとする必要があろう。

以上が本論文の要旨であるが、新規治療の有害事象の発生様式を明らかにしたという点で、医学上価値ある研究と認める。

参 考 論 文 (2編)

- 1) Iwama K, Yamazaki H, Nishimura T, Oota Y, Aibe H, Nakamura S, Ikeno H, Yoshida K, Okabe H. Analysis of intrafractional organ motion for patients with prostate cancer using soft tissue matching image-guided intensity-modulated radiation therapy by helical tomotherapy. *Anticancer Res* 2013; 33: 5675-5680.
- 2) Nishimura T, Yamazaki H, Iwama K, Kotani T, Oota Y, Aibe H, Nakamura S, Ikeno H, Yoshida K, Isohasi F, Okabe H. Assessment of planning target volume margin for a small number of vertebral metastatic lesions using image-guided intensity-modulated radiation therapy by helical tomotherapy. *Anticancer Res* 2013; 33: 2453-2456.