

## 小児造血細胞移植患者の精神医学的特徴

三上克央<sup>1</sup>、赤間史明<sup>1</sup>、大西雄一<sup>1</sup>、福地由美<sup>1</sup>、矢野広<sup>1</sup>、大坪慶輔<sup>2</sup>、豊崎誠子<sup>3</sup>、  
町田真一郎<sup>3</sup>、鬼塚真仁<sup>3</sup>、森本克<sup>2</sup>、矢部普正<sup>4</sup>、松本英夫<sup>1</sup>

<sup>1</sup>東海大学医学部専門診療学系精神科学、<sup>2</sup>東海大学医学部専門診療学系小児科学、  
<sup>3</sup>東海大学医学部内科学系血液腫瘍内科学、<sup>4</sup>東海大学医学部基盤診療学系再生医療科学

### <要 旨>

本研究は、造血細胞移植目的で入院となった児童思春期患者の無菌室入室中の精神症状の特徴を明らかにすることを目的とした。東海大学医学部附属病院小児科にて、血液疾患や代謝性疾患などの治療として造血細胞移植を無菌室にて施行した5歳以上17歳以下の患者（以下、小児例）13名について、東海大学医学部附属病院血液内科に入院となった18歳以上の患者（以下、成人例）40名を比較対象として、無菌室入室中の精神状態を後方視的に調査した。調査した精神症状は抑うつと不安（苛立ち、焦燥を含む）、不眠についてであり、無菌室中で当該症状を認めた日数を無菌室入室日数で除した割合を精神症状指数とし、当該精神症状指数の両群での比較を主要評価項目とした。統計は、名義変数についてはFishers' exact testを使用し、連続数については、正規分布が得られなかったためMann-Whitney U testを使用して評価した。小児例は、男子5名、女子8名で、平均年齢は9.4歳であり、基礎疾患は、血液疾患10名、代謝性疾患2名、その他1名であった。無菌室入室中の抑うつまたは不安の精神症状指数は、小児例の方が成人例よりも有意に高かった。造血細胞移植を治療の目的とした児童思春期の患者は無菌室への入室を余儀なくされるが、無菌室入室中にどの程度の精神症状を認めるかについて対照群と比較した研究は、ほとんど報告されてこなかった。成人例であれ小児例であれ、無菌環境での造血細胞移植治療が厳しい精神状態下で行われることに変わらないが、特に小児例では、抑うつや不安症状が遷延することが示唆された。

<キーワード>造血細胞移植、無菌室、抑うつ、不安、児童思春期

### 【はじめに】

造血細胞移植は、造血障害、血液腫瘍疾患、先天性免疫不全症などの難治性疾患に対する根治療法として、1970年前後から取り込まれてきた治療法である<sup>1</sup>。放射線照射や大量化学療法から構成される移植前処置を行うことで、レシピエントの造血細胞や免疫担当細胞、および悪性疾患の場合は腫瘍細胞を根絶し、健常ドナーの造血細胞を移植して正常造血能や免疫能を再構築する治療である<sup>1</sup>。近年は、先天性の代謝性疾患にも治療適応が広がりつつある。

この造血細胞移植は、移植前に厳しい免疫抑

制療法を行う必要があり、それに伴う一時的な免疫不全に対する感染予防のために、治療経過中の一定期間、無菌室への入室を余儀なくされる。この際、患者は外界から遮断された特殊な環境下で様々なストレスにさらされることになる。そのため、情動の安定を保てず治療環境への適応が難しくなり、治療に必要な処置が滞ることがしばしば経験される<sup>2</sup>。特に児童思春期の患者の場合、病気や治療への理解やストレスの処理に限界があるため、強い緊張や不安、恐怖を抱くことになる。その結果、激しい怒り

の表出や極端な依存、抑うつ、不安などの精神症状が認められ<sup>3,9</sup>、それらが治療や必要な処置への抵抗、拒否につながることもあり<sup>3,9</sup>、治療スタッフはその対応に苦慮することを経験する。さらに、移植治療を成功に導くためには、患者のみならず患者家族のメンタルケアへの配慮は必要不可欠となる<sup>4,5,9</sup>。このような、小児に対する無菌室治療の過酷な状況に鑑みると、造血細胞移植の治療過程に、精神科医の密接な関わりは不可欠と考えられる。

しかし、造血細胞移植における無菌室中の精神症状の評価は、経験的な評価の域を脱しておらず、無菌室入室中とそれ以外の比較や、無菌室入室中の患児とそれ以外の患者との比較などの詳細な臨床研究はほとんど存在しない。そこで本研究は、造血細胞移植目的で入院となった児童思春期患者の無菌室入室中の精神症状の特徴を、成人患者との比較と通じて明らかにすることを目的とした。

#### 【対象と方法】

2011年9月から2013年2月までに東海大学医学部附属病院小児科にて、血液疾患や代謝性疾患などの治療として造血細胞移植を無菌室にて施行した5歳以上17歳以下の患者(以下、小児例)13名(連続サンプル)を対象として、無菌室入室中の精神状態を後方視的に調査した。一方、対照群としては、2011年9月から2012年8月までに東海大学医学部附属病院血液内科にて、無菌室で造血細胞移植治療を行った18歳以上の患者(以下、成人例)40名を比較対象とした。無菌室入室中に再移植となった患者は除外した。なお、小児例に、無菌室退出後一般病棟に入院中に再移植の必要性が判明し再移植を施行した患者1名については、本研

究の対象に含んだ。本患者については、無菌室入室後の一般病棟から再度無菌室に入室となった日を退院日とした。当院小児科における小児例の造血細胞移植の流れを図1に示した。

調査した精神症状は、無菌室入室中の抑うつ(活気の低下を含む)と不安(苛立ちや焦燥を含む)、不眠の頻度とした。すなわち、無菌室入室中の定点の状況ではなく、無菌室入室中に当該症状を呈した日数を主要評価項目とした。比較に際しては、無菌室の入院日数が異なるので、単に日数を比較することは不適切と考え、精神症状を呈した日数を無菌室入室日数で除した割合を精神症状指数として比較検討した。上記症状には、精神科医が直接判断したものと同時に、看護記録などから精神科医が上記症状に該当すると判断したものも含んだ。

統計は、名義変数については Fishers' exact test を使用し、連続数については、正規分布が得られなかったため Mann-Whitney *U* test を使用して評価した。統計ソフトは、IBM SPSS version 20 for Windows を使用した。本研究は、東海大学医学部臨床研究審査委員会により承認された。

#### 【結果】

##### 1. 患者の特徴

本研究の患者の特徴を表1に示した。小児患者の背景は、男子5名、女子8名で、平均年齢は9.4歳であり、基礎疾患は、血液疾患10名、代謝性疾患2名、その他1名であった。小児例と成人例の無菌室入院日数と無菌室退出後の一般病棟の入院日数と比較すると、前者では小児例の方が短く、後者では長かった。これは、小児例と成人例における造血細胞移植の治療方針の違いが反映された。前処置としての放射

線照射の平均照射量は、照射を受けた者の平均値を示した。成人例における照射量は1名を除いて12 Grayであった。なお、年齢の統計解析は意義に乏しいため行わなかった。

## 2. 無菌室中の精神症状の頻度

無菌室入室中の精神状態の結果を表2に示した。無菌室入室中における抑うつや不安、不眠の精神症状の発現頻度は、小児例の方が成人例よりも頻度は高いものの、有意な差は認めなかった。一方、無菌室入室中の精神症状指数を比較したところ、抑うつ・不安症状においては、小児例の方が成人例よりも有意に高かった。睡眠障害に関しては、両群の精神症状指数に差を認めなかった。

### 【考察】

小児の造血細胞移植治療過程における精神症状の先行報告は存在するが、対照群との比較を通じて小児の精神症状の特徴を明らかにした臨床研究はほとんど報告がない。本研究では、精神症状として、主に抑うつと不安、不眠を調査したところ、無菌室入室中の抑うつ・不安の発現頻度は変わらないものの、当該症状の精神症状指数は小児例の方が有意に高く、小児例の方が、無菌室において当該症状が遷延することが示唆された。

我々は先行研究において、1995年1月から2001年3月までに当院無菌室で治療を受けた7歳から18歳までの患者71名の精神症状を調査し、無菌室入室中の患者に抑うつ・不安を68%に認め、活動性の低下を43%に認めた<sup>8</sup>。またKellermanらは、2歳から16歳の14名について、無菌室中の精神症状や睡眠状況、認知機能などを調査し、69%に抑うつを認めた<sup>3</sup>。一方本研究では、無菌室入室中の患児に抑うつ・不

安を85%に認めた。本研究では、活動性の低下、焦燥、苛立ちも抑うつ・不安に含めている点に鑑みると、先行研究とほぼ同様の結果と思われた。

本研究の新たな試みは、無菌室入室中の精神症状を、成人例である対照群と比較した点と考えられた。そして比較の手法としては、精神症状の出現頻度だけではなく、精神症状の程度の定量化を試みた。本研究では、精神症状に対する構造化面接による評価や自己記入式の評価尺度は使用しなかったため、無菌室入室中に精神症状を認めた日数を精神症状の程度に置き換えることを試みた。しかし、成人例と小児例に対する治療方針の相違から、成人例では無菌室入室中に退院することが一般的なのに対し、小児例では約1ヶ月間の無菌室入室後、約2ヶ月～2ヶ月間一般病棟で入院を継続することが一般であった(図1、表1)。したがって、単なる日数の比較では正確な症状の程度の把握は困難と考え、無菌室入室中に呈した精神症状の日数を無菌室入室日数で除した頻度を精神症状指数として主要評価項目とした。

以上の解析方法にて、小児例と成人例の無菌室入室中の精神症状の頻度を比較したところ、抑うつ・不安症状については、成人例では全無菌室入室日数の10%に認めたのに対し、小児例では30%に認め、小児例の方が有意に高かった(表2)。成人例と小児例では、抑うつや不安、不眠の発現頻度に有意な差は見られず(表2)、成人<sup>10</sup>であれ小児であれ、無菌環境下での造血細胞移植治療が厳しい精神状態下で行われることに変わりはないが、さらに、小児例では、抑うつや不安症状が遷延することが示唆された。小児期の患者の場合、病気や治療

への理解やストレスの処理に限界があるため、より強い緊張や不安、恐怖を抱くことが理由の1つと考えられたが、問題は、このような小児例において造血細胞移植治療を滞りなく遂行するためにはいかなる対応が必要かである。

造血細胞移植の無菌室治療において最も重要なことは、無菌室中の治療や処置を滞りなく進めることである。しかし特に小児例では、治療や処置に対する抵抗や拒否により治療自体が滞る可能性が高い。本研究から明らかのように、その1つの要因として、無菌室入室中の抑うつや不安症状が遷延することが考えられた。したがって、造血細胞移植は小児科医や看護師、治療コーディネーターといった医療チームでの対応が求められるが、その中に精神科医や心理士など、患者の精神症状を、情緒的ではなく客観的に評価できるスタッフが不可欠と考えられた。そして客観的に評価するためには、当該患児の生育過程や発達状況、家族背景などを踏まえること、無菌室入室前後での精神状態の変化を見極めること、当該精神症状が身体症状に伴うものかどうかを判断すること、などの点を詳細に検討する必要があると考えられた。さらに、小児例では家族がほぼ毎日付きそうことが一般である。したがって、家族のメンタルヘルスも勘案する必要があり、そのためには、無菌室入室前に家族の当該患児への入院までのかかわりを理解しておく必要がある。そして家族のメンタルヘルスに配慮することが、ひいては当該患児の精神状態に影響することは言を俟たず、無菌室入室中の患児の見立てを「家族」という視点から把握する必要がある。

今回の研究の限界としては、まず精神症状の評価として、構造化された面接下や客観的評価

尺度を使用していない点があげられ、今後の検討課題であった。一方で、精神症状が継続した日数自体は定量可能な評価と考えられ、かかる限界をある程度は補完できたと考えられた。次に、本研究の解析は不十分であり、本研究は予備的研究としての位置付けが妥当であった。今後症例数を増やし、成人例、小児例それぞれの群での詳細な評価や、多変量解析の手法によるより精緻な解析が求められた。さらに、本研究は1施設での結果である点があげられた。わが国では、無菌室環境下の精神症状を詳細に検討した報告が自験例以外ほとんど見られず、今後の検討課題と思われた。

造血細胞移植では無菌室へ入室を余儀なくされ、過酷な精神状態で治療を遂行しなければならないことは想像に難くないが、本研究からは、児童思春期例では、抑うつや不安症状がより遷延することが示唆された。客観的な評価なくして適切な対応はできず、情緒的な評価による場当たりの対応はかえって治療の遂行を妨げかねないことは言を俟たない。しかし、いわゆる精神腫瘍の小児領域の観察研究は不十分と言わざるを得ない。今後本領域においては、まずは十分な観察研究の蓄積を急がなければならない。

## 参考文献

1. 井上雅美. 「小児の治療指針」血液・腫瘍造血細胞移植. 小児科診療. 2014 ; 77 増刊 : 481-485.
2. Kellerman J, Rigler D, Siegel SE. The psychological effects of isolation in protected environments. *Am J Psychiatry*. 1977 May;134:563-565.
3. Kellerman J, Rigler D, Siegel SE. Psychological response of children to isolation in a protected environment. *J Behav Med*. 1979;2):263-274.
4. Günter M, Karle M, Werning A, Klingebiel T. Emotional adaptation of children undergoing bone marrow transplantation. *Can J Psychiatry*. 1999;44:77-81.
5. Günter M, Karle M, Klingebiel T. Psychosocial care in children with stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2001;28 Suppl 1:S25-28.
6. Packman W, Weber S, Wallace J, Bugescu N. Psychological effects of hematopoietic SCT on pediatric patients, siblings and parents: a review. *Bone Marrow Transplant*. 2010;45:1134-1146.
7. 加藤由起子、大屋彰利. 骨髄移植とメンタルヘルスケア. 川野雅資編 : 臓器移植のメンタルヘルスケア. 2001, p. 103-109, 東京, 中央法規.
8. Ohya A, Kato Y, Kimura T, Onaka H, Ohzono H, Mikami K, Matsumoto H. P-F study can predict the psychiatric symptoms of patients confined to the germ-free unit. *Tokai J Exp Clin Med*. 2007 Mar 20;32:30-3.
9. Futterman AD, Wellisch DK, Zigelboim J, Luna-Raines M, Weiner H. Psychological and immunological reactions of family members to patients undergoing bone marrow transplantation. *Psychosom Med*. 1996;58:472-480.
10. Meyers CA, Weitzner M, Byrne K, Valentine A, Champlin RE, Przepiorka D. Evaluation of the neurobehavioral functioning of patients before, during, and after bone marrow transplantation. *J Clin Oncol*. 1994;12:820-826.

表 1 患者の特徴

	小児 (n = 13)	成人 (n = 40)	Test	P value
平均年齢 (SD)	9.4 (3.5)	44.5 (15.4)	-	-
男性、n (%)	5 (38.5)	29 (72.5)	Fisher <sup>†</sup>	0.044
平均無菌室入室日数 (SD)	33.2 (7.0)	48.1 (14.2)	MWU <sup>§</sup>	<0.001
平均無菌室退出後入院日数 (SD)	53.1 (20.7)	2.8 (10.4)	MWU	<0.001
放射線照射、n (%)	10 (76.9)	21 (52.5)	Fisher	0.195
平均照射量 (Gray) <sup>†</sup> (SD)	5.2 (3.7)	11.5 (2.2)	MWU	0.001
GVHD*、n (%)	11 (84.6)	10 (25.0)	Fisher	<0.001
移植歴、n (%)	0	6 (15.0)	Fisher	0.317
精神科既往歴、n (%)	1 (7.7)	11 (27.5)	Fisher	0.253
入院時の精神疾患、n (%)	0	7 (17.5)	Fisher	0.174

\*GVHD : Graft versus host disease、移植片対宿主病 <sup>†</sup>照射を受けた患者の平均

<sup>†</sup>Fisher: Fisher's exact test <sup>§</sup>MWU: Mann-Whitney U test

表 2 小児例と成人例の無菌室入室中の精神症状

	小児 (n = 13)	成人 (n = 40)	Test	P value
抑うつまたは不安、n (%)	11 (84.6)	28 (70.0)	Fisher <sup>†</sup>	0.473
抑うつまたは不安、 平均精神症状指数* (SD)	0.287 (0.272)	0.096 (0.151)	MWU <sup>§</sup>	0.009
不眠、n (%)	12 (92.3)	30 (75.0)	Fisher	0.257
不眠、平均精神症状指数* (SD)	0.301 (0.305)	0.280 (0.313)	MWU	0.575

\*精神症状指数: 精神症状を呈した日数/無菌室入室日数

<sup>†</sup>Fisher: Fisher's exact test <sup>§</sup>MWU: Mann-Whitney U test

図 当院小児科における造血細胞移植の流れ

