Japan Health & Culture Promotion Center

けんこうぶんか

一般財団法人 日本健康文化振興会会報

No.50
May.2013

アベノミクスの健康長寿社会

ご承知のように昨年、民主党から自民党に政権が変わり、日本経済は見違えるように上昇志向となって来ました。安倍首相は出身地の戦国大名毛利元就の三本の矢に倣い、財政出動、金融緩和、成長戦略を三本の大きな柱としましたが、中でも成長戦略の一翼として健康･医療分野の産業育成に期待が寄せられています。

世界に例のない高齢化の中で、首相の目指す健康長寿社会を実現するには、我が国の医療技術の更なる発展と医療･介護サービスの拡充が不可欠ですが、同時に健康を増進する環境づくりと食事や運動など生活習慣についての意識改革、健診システム改善など自助努力を促進する方策も求められます。日本健康文化振興会は、このような社会的要請を意識しながら、健康で文化的なライフスタイルづくりの支援活動をつづけて参ります。皆様方の尚一層のご支援とご協力をよろしくお願い申し上げます。

一般財団法人 日本健康文化振興会　理事長　佐藤 元彦

CONTENTS

第37回　生活習慣病指導専門職セミナー「メンタルヘルスと生活習慣」

「認知療法：心のスキルアップ･トレーニング」…… 2
大野 裕●おおの ゆたか
(独)国立精神･神経医療研究センター
認知行動療法センター センター長

第38回　生活習慣病指導専門職セミナー「がんと生活習慣」

「がん治療に新しい流れをもたらす抗がん剤の基礎知識」
―分子標的薬剤の治療効果と副作用―……14
田村 研治●たむら けんじ
国立がん研究センター中央病院
乳腺･腫瘍内科 医長
通院治療センター センター長

振興会 In Action ……30

HEALTH FORUM
食事を摂る順番にもご注意 ……32
鏑木 淳一●かぶらき じゅんいち
独立行政法人国立病院機構村山医療センター内科医長

第37回　生活習慣病指導専門職セミナー
「メンタルヘルスと生活習慣」

「認知療法:
心のスキルアップ・トレーニング」

大野 裕●おおの ゆたか
(独)国立精神・神経医療研究センター
認知行動療法センター　センター長

はじめに

認知療法というと堅苦しいカウンセリング、精神療法というイメージを持たれがちですが、実際には治療のためだけではなく、日々の私たちの生活の中で、気持ちをコンロトールしたり、行動をコントロールしたりするために役立つ様々なヒントが含まれています。そのようなことから、こころのスキルアップを図るために、職域や地域、学校などでもこの方法を学び活用しています。今回は、その方法をご紹介し、最後に職域でどのように利用されているのか、具体的な例を示しながらお話したいと思います。

■ 認知とは ■

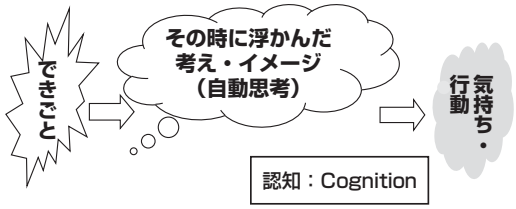
認知療法とは、「認知」に注目した精神療法（カウンセリング）です。認知療法というと、認知症の治療と間違えられることがよくありますが、もちろん、認知症の治療法ではありません。しかし、「認知」という言葉が共通しているために混乱してしまうのです。

「認知」とは、現実をどう見るかという現実の情報処理のことです。いろいろな情報が入ってきたとき、その情報にどのような意味があるのか、過去の経験や視覚など様々な情報を集めて判断するのが認知です。つまり、認知というところでは、記憶が不十分であるために判断が適切にできないのが認知症なのです。しかし、私たちの日常の生活では、記憶がしっかりしていても様々な判断ミスが生じます。そしてそれがストレスになってきます。つまり、ある出来事に出会ったときに、私たちは、いろいろな気持ちになったり行動をとったりしますが、同じ人でもその時々によって、あるいは人によって、同じ出来事であっても体の反応は違っています。そこに影響するのが認知なのです。落ち込んでいる気持ちを、「さあ、元気にしろ」といってもなかなか難しいように気持ちをそのまま変えることは非常に難しいのです。そうすると、てこの原理のようなもので、他のところに働きかけて気持ちを動かしたほうが効率的です。それが認知ということになります。

悩んでいるときの心の状態は、考え方と気分、行動が悪循環になって、そこから抜け出せなくなっているのです。

＜資料1＞

私たちの気持ちや行動は、その時に頭に浮かんだ「考え」(認知)によって影響されます



■ つらいときには認知と気分、行動の悪循環が起きています ■

私たちの気持ちというのは、大きく分けて、「悲しみ」「不安」「怒り」「喜び」の4つに集約されます。いろいろな精神疾患には名前がついていますが、実際にこれらの精神疾患がどの程度生物学的に裏付けされているかというと、まだまだ解明されていない部分が多いのが現状です。そのような状況で、精神疾患ではなくても悩んでいる人たちを手助けしようと

するとき、まずその人の気持ちを理解することが大事になります。メンタルの問題を支援するときの一番の入り口は気持ちです。その気持ちは、行動や考え（認知）とセットになって動いています。認知と気分と行動の相互作用について、基本の4つの感情の具体的な例で説明したいと思います。

「会合で会った人に挨拶しようとしたけれど、通り過ぎて行ってしまった。視線を合わせようともしない」とき、どのような気持ちになるでしょうか。

「誰も自分のことなんて気にかけてくれないんだ。あの人も、僕のこと嫌いなんだ」と考えると、悲しくなります。その人との関係を失ったという判断から悲しみが出てくるのです。悲しみは喪失という認知判断から生まれてきます。

＜資料2＞

認知と気分、行動の悪循環の１例

◎想像して下さい：
会合で会った人が挨拶もしない、視線を合わせようともしない

・「誰も私のことなんか気にかけてくれない」
　→　喪失⇔悲しみ⇔退却

・「あの人を何か怒らせるようなことをしただろうか」
　→　危険⇔不安⇔回避

・「挨拶くらいしてくれてもよいのに、ひどい人だ」
　→　不当⇔怒り⇔攻撃

病気になると悲しくなるのは、健康な自分を失うという認知判断から起こる気持ちです。だんだん年をとり、「少し物悲しい」という気持ちになるのも若い自分を失うという判断からです。どのような状況であっても失うという判断をしたときに悲しみが出てきます。そして、引きこもりがちになり、体制を整え直そうとするのです。一時的には、引きこもる行動には意味があり、極端に落ち込みが強いときには、静かに休むのは大事なことです。しかしながら、休んでばかりいても状況は悪くなります。引きこもると、実質的な触れ合いは減ってきますから、現実には喪失感が増えていき悲しい気持ちが強くなるのです。そして、ますます外に出ていけなくなるという悪循環に陥ります。つまり、認知（喪失）、気分（悲しみ）、行動（引きこもり、退却）の悪循環が続くようになるのです。これが落ち込んでいる状態です。

不安は、「危険」という認知判断から生まれます。「何か怒らせるようなことをしたんだろうか」と考えると不安になります。例えば、人前でプレゼンするのが苦手な人がいますが、これは、「変なことを言っていると笑われるんじゃないか」あるいは、「つまらない話をしていると思われるんじゃないか」など、危険だと思うから、不安になり緊張するのです。そして、そのような場面を避けるようになります。でも、それでは本当にその状況が危険なのかどうか判断ができなくなってしまいます。

危険というのは、大きく分けて3つの要素が関係していると言われています。一つは、出来事の危険性です。それに対して自分の力がどうか。自分の力を過少評価すると不安は強くなり、さらに周りからの支援が得られないと考えるとますます不安が増大します。つまり、危険と判断するときは、出来事の危険性、自分の力、周りからの支援の3つの要素の影響を受けるのです。そのときに自信が持てないと不安が強くなり、回避行動を起こします。回避すると本当に危険であったかどうか分からないのですが、逃げてしまったという自分のイメージが残り、不安が続くという悪循環に陥るのです。ここでも、認知（危険）、気分（不安）、行動（回避）の悪循環が起きています。

怒りは、「ひどい」「不当だ」という判断から生まれます。「挨拶ぐらいしてくれてもいいのに、ひどい人だ」と考えると腹が立ち、相手に対してひどいという気持ちを伝えようとすると、口調は厳しくなります。大体、厳しくなると相手からも同じ反応が出てくるものです。感情に関連した行動は、相手から同じ反

応を引き出すと考えられています。つまり、こちらがムッとすると相手もムッとして、人間関係がぎくしゃくして怒りはますます強まり関係が悪化します。認知（不当）、気分（怒り）、行動（攻撃）の悪循環です。

このように、「悲しみ」「不安」「怒り」というネガティブな感情からは、全ての状況で、認知、気分、行動の悪循環が生まれているのです。

ただ、出発点は、「挨拶しようとしたが、返事が返ってこなかった。無視されたように感じた」そこが出発点です。しかし、本当に無視されたかどうかは分かりません。怒っているかどうかも分からないのです。ただ、私たちは、曖昧な状況に対処するために、自分でその状況を判断し対処しようとするので、このような判断が生まれてくるのです。

■ 悪循環から抜け出すために ■

では、この悪循環から抜け出すためには、どのようにすればよいのでしょうか？簡単です。確認すればよいのです。後日会ったときにでも、あるいはメール・電話などで「この前会ったとき、挨拶しようとしたんだけど・・・」と確認してみたら、「ごめん、ごめん。ちょっと急いでいたから・・・」と相手が言ってくれれば、ホッと安心できます。これが、認知の修正ということです。

ところが、精神的に疲れてくると、確認する作業ができなくなります。自分の直感が当たっているのが心配だからです。実際に、嫌われているかなと思うと嫌われていたりするのです。そのため、確認するのが怖いのです。そして悪循環から、なかなか抜け出せなくなります。私たち医療従事者は、このような状況のとき「私たちが相談に乗るから、一緒に現実を確認してみましょう」と促します。確認してつらい結果になるかもしれませんが、そうだとわかれば、それに対する対応策を考えることができます。頭の中で考えているだけでは、そこから先に進めず、つらい気持ちが続いてしまいます。行動して現実を確認すれば先に進めるのです。

そのとき、「一緒に」と促すのも大事なポイントの一つです。一人で行動するには多くのエネルギーを要します。そのようなときに傍にいる人が必要なのです。傍にいる人は、例えば、私たち医療者であったり、精神保健スタッフであったり、人事労務担当の人であったりします。あるいは同僚や家族、友達でもよいのですが、大体悩んでいる人たちは、物理的に誰かが傍にいても、心理的に支えられていないという感じを持っています。そのため、「一緒に現実を見ていきましょう」とお話し、傍で支えている人がいるという感覚を理解してもらうのが出発点となるのです。

■ プラス思考になる必要はない ■

＜資料3＞

現実に目を向ける

～考えを切り換えればすむわけではありません～

- **決めつけ→バランスの良い考え方**
- 現実に目を向け、しなやかに考えて
  現実の問題に対処する
  →日常的にできていたスキルを取りもどす
  →自分でつかめる、自分で使える

現実に目を向けるというのは、単にプラスに考えればよいということではありません。

コップに水が半分入っているときに、「水が半分しか入っていない」と考えると、不安になって心配になってきます。しかし、「水が半分も入っている」と考えると、気持ちが楽になるといわれます。同じコップ半分の水でも、考え方、受けとりかたによって違ってくるのです。確かにそうなのですが、では、いつも「水が半分も入っている」と考えれば良いのかという

と、決してそうではありません。例えば、震災や放射線の被害で、すぐに水が手に入らないような場所にいるときに、「水が半分も入っている」と考えて全部飲んでしまったら、あとで大変な思いをすることになります。

自分の考えが役に立つかどうかは、現実の中で初めて判断できます。状況も分からず、むやみに「大丈夫。気にしないで。頑張ればいいんですよ」と言ってもなかなかぴんときません。「いや、それは頭では分かるけれども」とおっしゃいます。ですから、まずはその人の気持ちに寄り添うことが第一歩となります。

資料4は、マーティン・セリグマンが提唱した面接でお話する際の説明スタイルです。

＜資料4＞

説明スタイル(マーティン・セリグマン)

- 永続性（時間）
  - 悲観的：悪いことは続く（いつも、決して）
  - 楽観的：悪いことは一過性（時々、最近）
- 普遍性（空間）
  - 悲観的：悪いことは普遍的な原因、良いことは特定の原因
  - 楽観的：悪いことは特定の原因、良いことは普遍的な原因
    - 先生は不公平だ vs セリグマン先生は不公平だ
    - 私は数学ができる vs 私はできる
- 個人度
  - 悲観的：悪い出来事は自分の責任、良いことは外的要因
  - 楽観的：悪い出来事は外的原因、良いことは自分の力
    - 偶然幸運に恵まれた vs 私は幸運を逃さない

悩んでいる人たちは、時間軸、空間軸を広げて考えがちです。ある出来事が起きた時に、「今、起きていることはずっと続くんだ。いつもそうなんだ」と時間軸を広げてしまいます。そうするとつらくなります。そして、今、起きていることが問題なのに、「何でもそうなんだ。決まってこうなんだ」と横に広げてしまってもつらくなります。悩んでいる人というのは、そのような考え方をしていることが多く、ポイントで問題を絞れていないのです。「絶対そうなんですよ。いつもそうなんですよ。何でもそうなんですよ。決まってこうなんですよ」という言い方をされます。そのため、私たちはお話を聞くとき、ポイントを絞り何が問題なのか、その出来事が起きたときにどのように関わっていたのか。悩んでいる人たちというのは、大体、うまくいかないときは自分が悪いと考え、うまくいくときは、たまたま良かったのだと考える人が多いので、そのあたりのお話を聞きながらきちんとポイントが絞れているかどうかに目を向け、気持ちに寄り添うことが大事になります。

■ こころに寄り添う面接手法 ■

―面接の基本姿勢―

上記に示したように、認知療法・認知行動療法とは、認知に注目したカウンセリングですが、認知に目を向け、現実に目を向けるためには、誰かに傍にいてもらえるという安心感が必要です。その安心感のない状態で、「現実を見なさい」と言っても、それは無理に励ますことになってしまうのです。そして、現実を一緒に見ながら、一方的に「こう考えなさい」と教えるのではなく、相手に話をしてもらい、その人が自分で気づいていかれるようにする、ソクラテス的問答を重視するようにします。しかし、それは頭では分かるけれど、では、どうすればいいのか？ピンとこないかもしれません。そこで、研修などでは良くない例を見てもらいながら、何が悪いのか考えてもらうようにしています。

―こころに寄り添う話し方の練習をしましょう―

例えば、相談に来た人が、「これから生きていても良いことなんかないですよね。これまでも、一度も良いことはなかったし。生きる意味がないと思うんです」と話したら、皆さんはどのように答えますか？この答えには、一つの型があるのです。**資料5**を見ながらこの型を勉強してみましょう。

まず、面接でこの言葉を発している人は、どのよう

な気持ちでいるのかを推測して、気持ちに共感するのです。そして何を伝えようとしているのか、何を考えているのか、それを見ていきます。

＜資料6＞

非機能思考発見練習シート　③-1

発言	感情	思考	ソクラテス式問答
これから生きていても良いことなんかないですよね。これまでも、一度も良いことはなかったし。生きる意味がないと思うんです。	辛い 絶望 がっかり	自分には良いことは起こらない 生きる意味がない	良いことがないというのは辛いね。これまでどんなことがあったか一緒に振り返ってみないか。
いつもこうな 良くなろうと 必ず、横槍が になるんです。 決まってこうなんです。 ついてないんです。			
どうせだめですよ。私は負け犬ですから。努力とかしても、結局無駄なんですよね。どうあがいても、勝ち組にはなれないってことです。			

気持ちに共感 → 一緒に現実を見る

M.Horikoshi

この例の場合、感情はおそらく、辛く絶望して、がっかりしているのだと考えられます。この人は何を伝えたいのでしょうか。「自分にはいいことが起こらないんだ。生きる意味がないんだ」このように言っているのでしょう。そのように推測すれば、「良いことがないというのは辛いね」と言って、辛いという気持ちに共感することができます。共感するときは、言い切りが原則です。「良いことがないと辛いかい？」と聞くと、「当たり前でしょう」ということになりますから、当たり前のことはきちんと言いきったほうがいいのです。その上で、「これまでどのようなことがあったか、一緒に振り返ってみましょう」と現実に目を向けるように促します。つまり、気持ちを読み取って、気持ちに共感して、そして一緒に現実を見る。これが、対話の基本です。

「いつもこうなんです。良くなろうと頑張ると必ず、横やりが入って、だめになるんです。決まってこうなんです。ついてないんです」という発言をする人は、がっかりして悲しい気持ちなのだろうと推測できます。そのため「頑張ってもだめになるとがっかりするよね」と共感し、「どう頑張ってきたか、教えてくれるかな」と現実に目を向けます。このように全部が同じ対話のパターンなのです。共感して、一緒に現実を見る。この方法を出発点とし、いろいろな気持ちの問題について話し合うのです。これが、認知療法・認知行動療法の基本です。

＜資料6＞

非機能思考発見練習シート　③-1

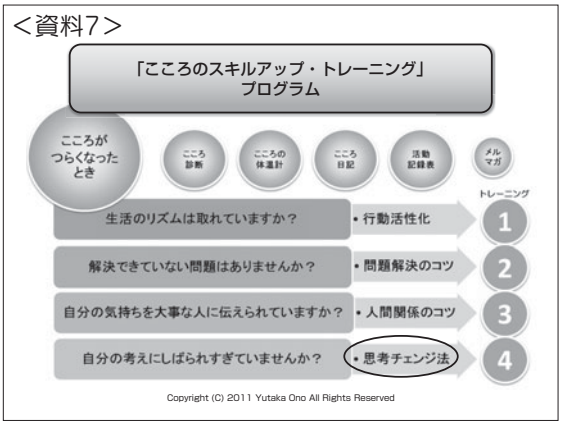
発言	感情	思考	ソクラテス式問答
これから生きていても良いことなんかないですよね。これまでも、一度も良いことはなかったし。生きる意味がないと思うんです。	辛い 絶望 がっかり	自分には良いことは起こらない 生きる意味がない	良いことがないというのは辛いね。これまでどんなことがあったか一緒に振り返ってみないか。
いつもこうなんです。良くなろうと頑張ると必ず、横槍が入ってだめになるんです。決まってこうなんです。ついてないんです。	がっかり 悲しい	何をしてもダメになる自分はついていない	頑張ってもダメになるとがっかりするよね。どのように頑張ってきたか、少し教えてくれるかな。
どうせだめですよ。私は負け犬ですから。努力とかしても、結局無駄なんですよね。どうあがいても、勝ち組にはなれないってことです。	絶望 悲しい あきらめ	自分は負け犬だ 努力しても無駄だ	辛いなか、頑張ってきたんだね。負け犬だと考えたときのことを教えほしいんだけど。

M.Horikoshi

―こころのスキルアップ・トレーニング―

上記の方法で気持ちを確認した上で、いくつかの気持ちをコントロールする技法を勉強してみましょう。

資料7に示すように、私は、行動活性化、問題解決のコツ、自分の気持ちをきちんと伝える人間関係のコツ、考えをうまく切り替える思考チェンジ法（コラム法）の4つのプログラムが大事だと考えています。



「行動活性化」というのは、やりがいのある行動や、楽しい行動をすることによって、気持ちを活性化するという認知行動療法の方法です。落ち込んでいたり、元気がなくなると行動が減ってきます。すると楽しい体験も減ってきて、ますます気力がなくなってきます。行動というのは無意識に行っていることが多いので、意識的に毎日の生活を振り返り、記録してもらうようにします。そしてその中で、気持ちが楽になる行動や、楽しいこと、やりがいのあることを増やしていくようにしてもらうことで、次につながり、もう少し頑張ってみようというやる気がわいてきます。

私たちのやる気というのは、ただ待っていても出てこないのです。何かをして、「良かったな」と思うと、またやってみようという気持ちになります。仕事も同じで、やってみて「できた」と思うから、その仕事を一生懸命して、次につなげていくことができるのです。産業メンタルヘルスの場面では、仕事を達成し、良かったという経験をなるべく持てるような仕事を付与してもらうようにします。長期間の目標があってすぐには成果が見えない場合には、上司の「よく頑張っているね」「助かっているよ」という声掛けもモチベーションを高めるために重要で、「やって良かったな」という気持ちになれるのではないでしょうか。それが大事です。

「問題解決のコツ」のポイントは、課題を絞るということです。問題がうまく解決できないときは、課題を絞り切れていないのです。つまり、解決策をたくさん考えられるような課題になっていないと解決策は出てきません。ですから、課題を絞りこみ、その上で「数の法則」といいますが、解決策をたくさん考え、「判断遅延の法則」といいますが、その解決策が良いか悪いかは後回しにして、その中から自分の癖なども考慮し、対応を考えていきます。

ポイントは、問題が見つかったら、早く解決に手をつけるということです。私がトヨタの改善の話を聞いたとき、「なるほどな」と思ったのはまさにそのようなことなのです。流れ作業をしていて問題が見つかったとき、昔は、そこで作業を止めると生産性が落ちるといって叱られていたそうです。すると、問題が見つかっても見て見ぬふりをしてしまいます。次の人も見て見ぬふりをする。最終的にどうしようもない状況に陥って、見て見ぬふりができなくなって問題が表出してくるのです。ですから現在のトヨタでは、「変だな」と思うと作業を早く止め、皆に声をかけて集まり、解決策を考えるように改善したとおっしゃっていました。早く問題を見つけ、できるだけ多くの解決策を考え、そこで対応を考えていくのが大事ですが、なかなか人に声をかけるのは難しいのです。

そのため、何らかの方法を知っておくとよいと思います。いくつかありますが、例えば先述したように、感情に関連した行動は、相手から同じ反応を引き出すと考えられているというのがありました。つまり、こちらがムッとすると、相手もムッとするのです。こちらがニコッとすると、相手の表情も和らぎます。しかし、悩んで思い詰めているときというのは、人にムッとした印象を与えがちなので、心にとめておき注意が必要です。周囲の人たちには、「悩んでいる人は、ムッとした表情になりやすい

けれど、誤解しないようにしましょう」と声をかけます。また、一方が強くなれば、一方は弱くなるという、力の関係というのがあります。力の強い上司に部下はなかなか自分の意見等を言えないので、関係をなるべく平等にしていくため、つまり、弱い立場の人が声をあげられるようにするために、上司は部下の意見に耳を傾けるという姿勢が必要なのです。

上述したようなスキルが身につくと職場での人間関係も変わってきます。その上で「自分の考え方に縛られないようにしましょう」という思考チェンジ法を練習します。これが大変効果的で、社員の方や、地域の方たちにこの方法を練習して身につけてもらうと、かなりストレス度が改善するのです。やる気も出てくるようです。

―自動思考記録表（コラム）をつけてみる―

自分の考えに縛られないで現実に目を向け、自分が考えていることと現実とを見比べ、自分の考えがどの程度現実に根ざしたものかを見極めることが大切ですが、では、どのように見極めて判断したらよいのでしょうか。

それには、ある場面で自動的に頭に浮かんでいる考え「自動思考」に注目し、「怒っているのかな？」「嫌われているのかな？」「ひどいじゃないか」など、頭に浮かんでいる考えの流れを止め、書き出してみるのが良いのです。書き出すことによって、まず、そこでの問題が整理できます。さらに、書き出したものを見ることで少し客観的に自分を見るようになり冷静になれます。普段はこの作業を頭の中で自然に行っているのですが、悩みを抱えているとつい感情に流され、客観的に自分を見る力を失ってしまうので、最初は自動思考シートを使うと良いのです。繰り返し記入することで、シートを使わずに適応的思考にたどり着くことができるようになります。

＜資料8＞

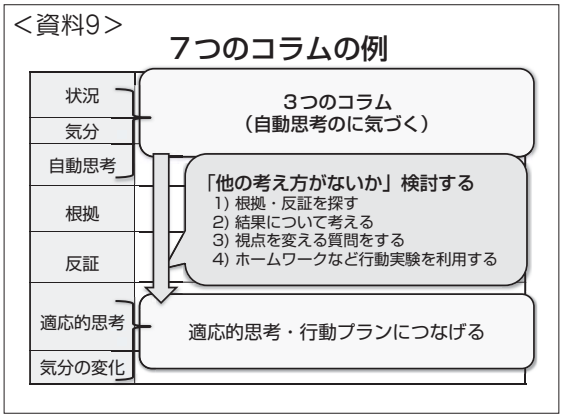
思考記録表（コラム）

状況	
気分	
自動思考	
根拠	
反証	
適応的思考	
気分の変化	

認知療法の創始者のアーロン・T・ベック博士がカンファレンスでよく言っていたのは、「悩んでいる人が、つらい気持ちになったときや気持ちが動揺したときのことを話したときに、そのときどのような考えが頭に浮かんでいたか、それを聞いてごらんなさい。そこに手がかりがあるのです」と言っていました。先述の、声をかけようとしたときに、通り過ぎて行ってしまったといった場面でも、考えたことを書き出すと、見えてくるものがあるのです。

このコラムを記入するときのキーポイントで導入部分となるのは感情、気分に目を向けることです。どのような状況でどのような気持ちになったのか、そのときにどのようなことを考えていたのかを振り返るのが、出発点です。そして、頭に浮かんだ考えをすべて書き出し、解決の手がかりをつかむと共に、それに対してもう少しバランスのよい考え方がないか見つけだしていきます。そして、どのように問題を解決していくか、行動プランにつなげていくという方法をとります。

しかしながら、バランスのよい考え方というのは力技になりがちです。そのように考える裏付けとなる事実、反対の事実について考え、その結果どうなるかについて考えてみます。少し視点を変えてみたり、生活の中で確認してみるといったことをしても



らいます。けれども、「ちょっと難しそうだな」と感じる方が多いかもしれません。しかし、こうした方法はいつも私たちがとっている対処法でもあります。あるいは悩んでいる友達に声をかけているときと同じパターン（型）なのです。

例えば、友達がつらそうな顔をしていたら、どのように声をかけますか。「何かあったの？つらそうだけど」と言います。状況を聞いているのです。「う～ん、ちょっと仕事でうまくいかなくて上司に叱られたんだ。すごい勢いで怒鳴られちゃって。やっぱり上司は俺のこと嫌いなんだよね」。そこにはもう、状況、気分、考えが入っています。とくに、上司は自分のことが嫌いなんだという考えです。「そうなんだ。それは大変だったね」と共感します。「だけど嫌いだって言うけど、それ以外に、そういうふうに怒鳴られたことってあるのかな？これまでどうだったんだろう」。つまり、確かに怒鳴られたという事実はあるので、そこからすると嫌いなのかもしれませんが、そこまで否定してしまうと、相手の立場がなくなってしまいます。やはり悩んでいるときはそれなりの根拠があるので否定はしないようにして、その上で「確かにそうだよね。だけど、この前、話を聞いたときには上司はかなり大変な仕事をあなたに任せたって話してなかった？嫌っていたらそんな仕事任せるかな？」と反証します。反対の事実を言っていくわけです。すると「う～ん、確かにそうなんだ。この前は、仕事が終わったあと、一緒に飲みに行かないかと誘われたんだ」。これも反証です。そうこうしているうちに、確かに叱られたけれども、一方で、大事な仕事を与えられたり、飲みに誘われたり食事に誘われたりすることがあった。そうすると、「う～ん。確かにあの時は嫌われているかと思ったけど、そうでもないのかな？ちょっと動揺していたのかな、上司も･･･」と考えると、少し気持ちは楽になってきます。

つまり、このようなパターンで私たちは日常のストレスに対処しているのです。この型を身につけると様々な状況で応用できますが、身についていないと対処法が自己流になり、うまくストレスに対処できないので、まず「型を練習しましょう」というのが認知療法の基本的な考え方です。

では、具体的な例を示して練習しましょう。

「忙しい営業マンが高血圧を指摘され、規則正しい食生活と禁酒、運動を勧められました。しかし、仕事が目白押しです。」この状況で、サラリーマンはがっかりして腹を立てています。実際に結構、保健師さんなどが指導すると怒る社員がいたりします。「そんな！絶対できませんよ。私、営業マンで、こんなの営業マン失格になっちゃいます」。そこで、考えています。確かに営業ではお酒の席が多いので、クライエントに合わせると生活は不規則になります。「そう簡単に、保健師さんの言うようには守れないよ」と考える根拠はあるわけです。しかし、冷静に考えてみるとお酒が飲めなくても出世している上司はいます。直属の上司は、全部お客さんに合わせなくてもいいよと言ってくれてもいます。これは反証です。

この二つが分かると、これを「しかし」で結べば両方の考えを含んだ考え方ができるようになり、バランスの良い考え方につながる第一歩になります。

第37回　生活習慣病指導専門職セミナー

このとき、シートに書き込む自動思考は「私には、とても実行できない」「営業マン失格だ！」という考えです。その上で、根拠・反証を探します。根拠というのは自動思考を裏付ける「事実」です。つまり、「酒の席に行かないと嫌われる」という考えです。しかし、この中にある「嫌われる」というのは推測です。また、「酒の飲めない営業は評価が下がる」というのも推測です。確かにそうかもしれないし、そうでないかもしれないのです。ですから、根拠・反証を書き込むときは、推測を避け事実だけを書くようにします。そうすると現実が見えてきます。そして根拠と反証を組み合わせてバランスの良い考え方を書き出します。

＜資料10＞

間違った「根拠」の例

自動思考	私にはとても実行できない！
根　拠	酒の席に行かないと嫌われる 酒の飲めない営業は評価がさがる
反　証	

本当に嫌ってる？

本当に？

心の読み過ぎ、感情的決めつけ
例）きっと○○だから・・・、○○に違いない

＜資料11＞

適応的思考の導き方のヒント①

根　拠　　「しかし」　　反　証

根拠
営業では酒の席が多い
クライエントにあわせると生活が不規則になる

「しかし」

営業出身の常務は酒が飲めない
すべて人にあわせる必要はないと言われている

適応的思考

営業では酒の席が多くクライエントにあわせると生活が不規則になるのは事実　**しかし、**営業出身の常務は酒が飲めないし、すべて人にあわせる必要はないと言われている**という事実もある。**

＜資料12＞

適応的思考の導き方のヒント②

自動思考があたっているとして・・・この先はどうなる？

最悪のシナリオ
＜一番気分が悪い＞

大病をして仕事ができなくなる

＜もっと気分が悪くなる＞

最良のシナリオ
＜一番気分が良い＞

何もしなくても、奇跡的に高血圧が治ってしまう

＜今より気分が落ち着く＞

一番現実的なシナリオ

食生活を改善し、少し運動をし始めると、
徐々に血圧も正常範囲内に戻っていく

その上で**資料12**に示すように、例えば、最悪のシナリオと最良のシナリオを考えています。これはシナリオ法といいますが、この方法で、ありそうにもないことではなく、ほどほどの現実的なシナリオが見えてきます。つまり、食生活を改善して、少し運動をすると、徐々に血圧も戻ってくるのではないか。あるいは、信頼している人たち（先輩・親友・兄弟・先生）ならこの状況を見てどのようにアドバイスしてくれるだろうか？と考えてもいいかもしれません。この過程で、様々なバランスのよい考えができてきて、気持ちが少し軽くなってきます。これはやり方さえ身につければ、簡単にできます。このようにして気持ち

＜資料13＞

思考記録表（コラム）

状況	仕事が目白押しなのに、高血圧を指摘され、規則正しい食生活と禁酒、運動を勧められた。
気分	がっかり（95%）、怒り（80%）
自動思考	「私には、とても実行できない」「私は、営業マン失格だ！」
根拠	営業では酒の席が多い、クライエントにあわせると生活が不規則になる
反証	営業出身の常務は酒が飲めない、すべてあわせる必要はないと言われている
適応的思考	営業では酒の席が多くクライエントにあわせると生活が不規則になるのは事実だが、営業出身の常務は酒が飲めないし、すべて人にあわせる必要はないと言われているという事実もある。体を悪くした方が会社に迷惑をかけるし、自分のやりたい仕事ができなくなる。どの程度、どのように取り組んでいけばいいか保健師に尋ねてみよう。
気分の変化	がっかり（60%）、怒り（30%）、やる気（80%）

をコントロールしていくというのが、一つの方法としてあります。

資料13は、上記の過程で7つのコラムを完成させたものです。自動思考の欄に丸をしているのは、自動思考は、そのとき頭に浮かんだ考えを書くので、たくさんの考えを書くこともあります。その時は気持ちに一番影響している考え1、2個に丸をつけて、その気持ちの根拠と反証を見ていくのが役に立つ対応です。

ここまで、基本的なスキルをお話してきました。「行動活性化」、「問題解決技法」、まわりの人に自分の気持ちをきちんと伝える「コミュニケーションスキル」、そして、考えを柔軟に切りかえしなやかな考え方を身につける「認知再構成法」ですが、中でもコラムを使って考えを柔軟に切りかえる方法は、比較的使い勝手の良い方法です。

■ 復職支援・職場のセルフケア ■

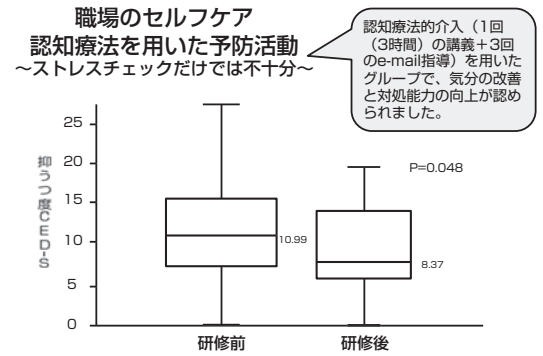
上記に示した、考えを切りかえる方法low-intensity CBT（低強度認知行動療法）を簡便に使う方法はないだろうかと、イギリスなどでは、さまざまな方法が考えられています。日本の職域でもいくつか試されているのでご紹介したいと思います。

認知療法を用いた予防活動を、職場のセルフケアの始めから導入している企業がいくつかありますが、**資料14**は某企業でされた研究の結果を示したものです。先述した認知行動療法の基本的な考え方の講義と、コラム表を用いての練習、3時間のグループワークを1回だけ行います。その上で、作成したコラム表を送ってもらいe-mailで内容を指導するメール指導を3回行います。この研修による介入を一般社員全員に行います。その結果、CES-Dを利用した抑うつ度が、研修後有意に低下したことが分かりました。最近、予防が重要視されている中、上記の方法が非常に魅力的であると分かります。

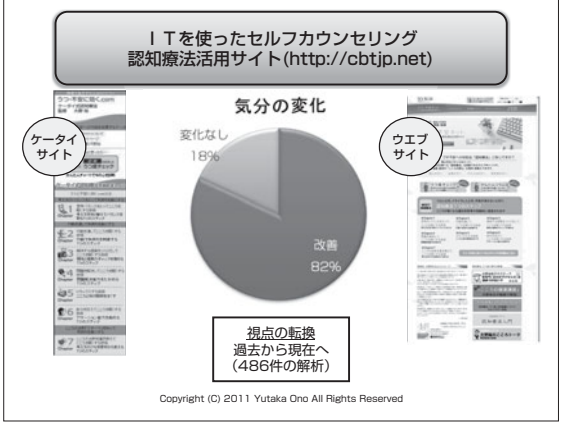
しかし、一般に普及するのに難しいのは、e-mailによる指導を行うためです。50～100人程度なら対応可能ですが、それ以上の人数になるとなかなか大変だと思います。そこで別の方法はないか考えました。

それが、現在私が使用している認知療法活用サイト「うつ・不安ネット」です。最初のコラムにその場の状況を、次のコラムにそのときの気分や感情を書きます。それに続いて、そのとき瞬間的に浮かんでいた考え（自動思考）を書き出すようにします。次に、現実に目を向けながら、その自動思考を裏づける事実（根拠）と自動思考と矛盾する事実（反証）を書く

＜資料14＞



＜資料15＞



と、自動的に「根拠しかし反証」で結んだ例が返ってくるようになっています。このサイトは一般の人たちに利用してもらっているのですが、以前500件ほどを解析した結果、8割程度の人たちがコラム法によって、「気持ちが楽になった」と答えているという興味深い結果が得られました。

ポイントは、過去から現在へ視点を転換することです。

落ち込んでいるときは、過去を振り返って悩んでいます。「あの時、なんであんなことをしたんだろう」「なんでこんなことになっちゃったんだろう」・・・しかし、「なんで」と考えても、起きてしまったことは変えようがないのです。でも、今からは変えることができるのです。ですから、過去を悔やんでいるときに、「今から何ができるか」と、考えが切りかわると楽になるのです。

不安なときには将来を心配しています。「危険なことが起こるのではないか」、「その危険に対処できないのではないか」と考えて悩んでいるのです。将来に何が起きるかはわかりません。しかし、将来に備えて今から準備することはできます。

この500件の内容を分析してみると、「今に目を向ける」ことが、悩みの対象にとっては重要なようです。面接で指導をするときも同様です。自分の世界に入っている状態から、今の現実にどう戻ってもらうかがポイントになります。

―復職支援例―

次に、CBT webサイトを活用したうつ病休職者の復職支援の一例を示します。

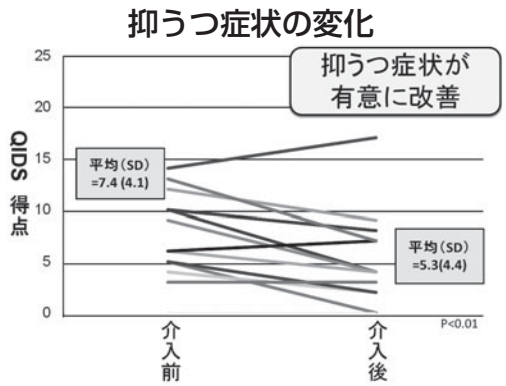
復職支援に力を入れている病院の例です。ここでも**資料16**で示したプログラムで約１ヶ月間の介入を行います。まず、集団研修を2時間行い、そして、先述したサイトを使った自己学習を1週間行います。そしてもう一度フォローアップ研修を行い、3週間自己学習をするという支援を行います。

＜資料16＞

プログラム

集団研修（2時間）	① 講義　認知行動療法の解説 ② ワーク　「考え方のクセを知るテスト」実施 ③ 講義　認知再構成法の解説 ④ ワーク　ICBTで認知再構成法を実施
個人課題（1週間）	ＩCBTで認知再構成法を実施
フォローアップ集団研修（2時間）	① 講義　認知再構成法の復習 ② ワーク　ICBTで認知再構成法を実施
個人課題（3週間）	ICBTで認知再構成法を実施

＜資料17＞



資料17を見ると介入の結果、数は少ないのですが抑うつ症状が有意に改善したのが分かります。1人、事情により結果が芳しくなかった人もいますが、全体的には明らかに改善しています。ほとんどの人が介入後「楽になった」と答えています。これが認知行動療法を取りいれた復職支援です。

このプログラムを予防として行ったらどのような結果になるでしょうか？

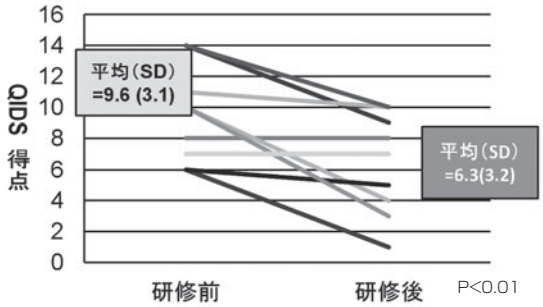
―職場のメンタルヘルスケア支援例―

…社員教育におけるインターネットCBTの活用…

ある会社が**資料16**と同様のプログラムで研修を

行ったところ、皆さん、抑うつ症状が有意に改善しています。**資料18**は、QIDSという、うつの尺度を使い、元気な人も、そうでない人も研修は全員行い、元気な人は変わらないので、点数の悪かった人のみを抽出していますが、全員、良くなっているのがわかります。

＜資料18＞



＜資料19＞

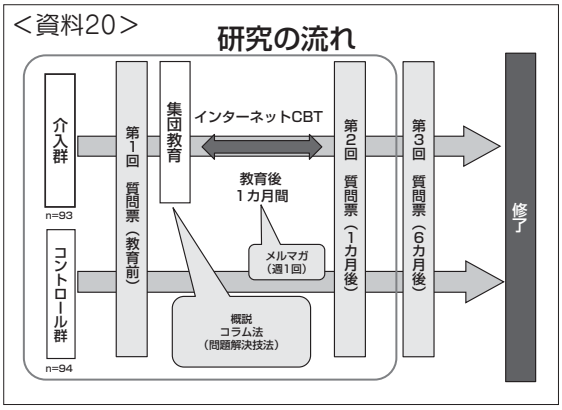
インターネットCBTの内容分析　「気分の変化」欄

	N	%
気持ちがラクになった	6	8.1
少し気持ちがラクになった	53	71.6
気持ちが重いまま続いている	14	18.9
合計	73	98.6
未記入	1	1.4
合計	74	100

上記から予防のための認知行動療法プログラムは効果のある介入方法であることがわかりますが、2回行う研修を1回にした場合、どのような結果になるかを示したものが次の例です。これは、先ほど紹介した会社とはまた別の会社で行った研究です。

最初に、集団教育を3時間行います。その後、1か月インターネット（『うつ・不安ネット：こころのスキルアップ・トレーニング』http://cbtjp.net/）による自己学習を行います。その際、週1回、このサイトからメルマガが届くようにしています。金曜日の夕方、ちょうど疲れたときにタイミング良くメルマガが届くので、それを心待ちにしていたようです。

＜資料20＞



プログラムを介入した群（約100人）とコントロール群（約100人）に対象者を分類し、解析を行った結果、うつ度は全体的にあまり変化が見られなかったですが、考え方を変えることによって、自覚的な仕事のパフォーマンスが有意に改善していました。またその中で、6項目で診るK6と呼ばれる質問票により、5点以上の、うつ・不安の強い人たちも、このプログラムを活用した結果、仕事のパフォーマンスが上がりました。

上記に示した例からも分かるように、認知行動療法はうつ病や不安の強い人たち、また、メンタルに問題を抱えた人たちの治療として使用できるだけでなく、同時にそのスキルを使って、日常生活でのストレスを和らげる予防的効果や復職支援の中で活用していくこともできます。これからまだまだいろいろな工夫が可能だと思いますが、今回いくつかを紹介させていただきました。

（2012.8.1 六本木アカデミーヒルズ49タワーホールにて講演要旨）

第38回　生活習慣病指導専門職セミナー
「がんと生活習慣」

「がん治療に新しい流れをもたらす抗がん剤の基礎知識」
―分子標的薬剤の治療効果と副作用―

田村 研治●たむら けんじ
国立がん研究センター中央病院
乳腺・腫瘍内科 医長
通院治療センター センター長

はじめに

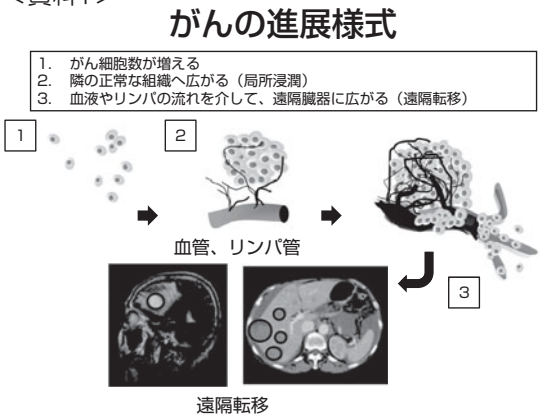
私は、抗がん剤治療の専門家です。現在では抗がん剤が、がん治療の中核を担うようになり、腫瘍内科が一般的になってきました。これは、肺がんも乳がんも大腸がんも胃がんも、お薬の分野で診られる抗がん剤の専門家を作ろう、腫瘍内科という科を作ろうという世の中の流れの中で、実際には、日本臨床腫瘍学会が認定する「がん薬物療法専門医」の資格が誕生したのです。私は、その第1号の専門医になりました。

今回は、抗がん剤のお話をいたしますが、一つひとつの抗がん剤の種類やその副作用についての話ではありません。新しいがん治療において、抗がん剤の治療がどのように変わってきたか、また、最近言われている分子標的薬剤は一体どのような薬なのか等について、できるだけ分かりやすくお話したいと思います。

■ がんの基礎知識 ■

一般的ながんは、3つのステップを踏んで進展していきます。まず、がん細胞ができ、そのできたところでがん細胞数が増えていくのが第1ステップです。第2ステップでは、ある程度増えたがん細胞が塊を形成し、隣の正常組織にまで広がります。この段階では、できたところ、つまり、肺にできたら肺に、大腸にできたら大腸に、乳房にできれば乳房にある状態です。そして、第3ステップでは、この腫瘍を血管やリンパ管などが取り巻いてきて、血管やリンパ管にがん細胞がこぼれ落ち、それが血液やリンパ液の流れに乗って別の臓器や器官へ移動し、最初にできた臓器とは遠い臓器（遠隔臓器）でがん細胞が増えていきます。**資料1**は、乳房に最初にできたがんが、第3ステップでは脳や肝臓に遠隔転移している状態を示しています。このように全身に広がってしまうと、見える腫瘍だけを手術で切除すれば解決するという状況ではなくなります。血液やリンパ液の中にこぼれ落ちたがん細胞は、体中を巡り最終的に肝臓や脳に到達して腫瘍を形成していくので、血液やリンパ液の中には既にがん細胞が巡っていると考えられるのです。一口にがんといっても、初期の段階から末期に至るまでは、このような一般的な進展様式をとることが分かっています。

＜資料1＞



一般的にがんの標準的治療法は大きく3つに分かれます。手術、放射線治療、抗がん剤治療です。がんの病期（ステージ）に応じて、これらの単独治療、もしくは、組み合わせた治療（集学的治療）を行うのが現在のがん治療の一般的な手法です。

この3つの治療法にはそれぞれ特色があり、手

＜資料2＞

がんの治療法

- 手術　　（局所治療）
- 放射線治療　（局所治療）
- 抗がん剤治療（全身治療）

がんの病期（ステージ）に応じて、これらの単独治療、もしくは、組み合わせた治療（集学的治療）を行う。

術や放射線治療は局所治療ですが、抗がん剤治療は全身治療です。乳がんであれば、がんが乳房にとどまっているうちは、つまり局所にとどまっていれば、手術によって切除したり、がんのあった場所に放射線をかけたりしてがんを治療します。

しかし、遠隔転移をして他の臓器にがんが広がってしまった場合、全身治療である抗がん剤が必要になります。がんの治療法には3つあり、これらを組み合わせて、がんの治療をするのですが、この中で抗がん剤治療のみが全身の治療であるということです。通常は、血液の中に抗がん剤を入れる治療をするので、抗がん剤は全身に広がり、そのため目に見えない、血液やリンパ液の中にあるがん細胞も含めて、全身的に治療できる方法が抗がん剤治療なのです。

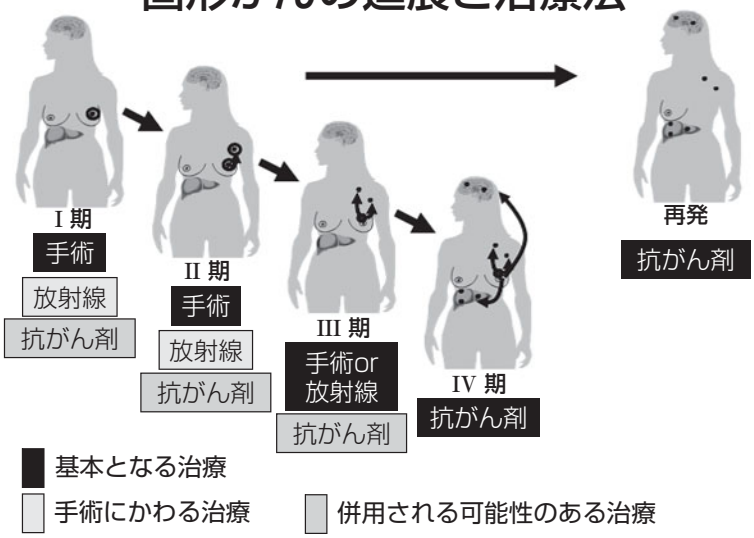
具体的にどのように3つの治療法を組み合わせるのか、乳がんを例に取り上げて考えてみましょう。

資料3は、乳がんのステージ、Ⅰ期からⅣ期、そして再発の乳がんのモデルを表しています。がんの進展状況によって、ステージに分類しています。がんが局所である乳房だけに留まっている場合がⅠ期といわれます。しかし、この乳房のがんが、脇のリンパ節まで浸潤するとⅡ期といい、これも手術で切除することができます。しかし、頸部や鎖骨のリンパ節まで広がった場合はⅢ期といい、根治的な手術による切除が難しくなってきます。そしてⅣ期となると、リンパや血液の流れに乗って肝臓や脳にも転移し、がんが全身に広がっています。

病期のことをステージともいいます。さらにⅠ期

＜資料3＞

固形がんの進展と治療法



で手術をして、2～3年経ったときに肝臓にがんが出てきてしまった場合は再発といい、Ⅳ期と一緒でがんは全身に広がっています。

それでは、この乳がんに対する基本的な治療について考えてみましょう。Ⅰ期の場合、基本となる治療は局所治療としての手術になります。Ⅱ期も手術で切除できるので、局所治療としての手術となります。Ⅲ期になると手術による切除が難しい場合もあり、切除できる場合は手術ですが、切除が困難な場合は局所的に放射線を照射し、がんを制御します。Ⅳ期や再発の場合は、血液やリンパの流れを通じて遠隔転移をしていて全身にがんが広がっているので、全身的な治療が必要です。全身治療は抗がん剤治療だけですので、ここは抗がん剤治療をします。

では、実際の現場ではどのように治療を行っているのでしょうか？実際は、先述した基本的な治療法に加えて、治療成績を伸ばすために集学的治療を行います。つまりがんのステージがⅠ期やⅡ期の患者さんに手術の後、放射線を組み合わせたりします。このような治療を行うことで、再発の割合を減らすことができるからです。現場では抗がん剤を集学的治療の一環としてⅠ期、Ⅱ期、Ⅲ期の患者さんに使用しています。Ⅰ期、Ⅱ期では手術後に放射線をあて、さらに全身の抗がん剤治療をすることによって、微小転移といわれるCTに写ってこないようながん細胞を治療し、再発を防ぎます。Ⅲ期の手術ができない場合は、放射線治療後に抗がん剤治療をします。このように全てのステージで抗がん剤が使われる時代になってきているのです。今回は、乳がんを例にしましたが、他の臓器でも同様の傾向があります。

■ 現在の抗がん剤治療の目的・考え方 ■

全てのステージで使用される抗がん剤の治療の目的は、大きく二つに分けて考える必要があります。一つは、がんを完全に取り除ける、又は完全に消失させる目的で抗がん剤を使う場合です。ある種の白血病では、手術による治療が叶わなくても、クリーンルームに入り髪の毛が全部抜ける状況になるほどしっかりと抗がん剤治療を行います。胚細胞性腫瘍も同様に徹底的な抗がん剤治療をします。なぜ、これらのがんではこのような強い抗がん剤治療を行うのかというと患者の命を救えるからです。抗がん剤を使用して完全に根治が目指せる場合には徹底的な抗がん剤治療をします。かなり治療が苦しく、入院期間も長いのですが、完全に治せるからこのような治療をするのです。

＜資料4＞

抗がん剤治療の目的

■ がんを完全に取り除ける、又は、完全に消失させる場合
- ●抗がん剤に非常に効果の高いがん
  ある種の白血病、胚細胞性腫瘍
- ●手術で完全に切除する。手術後の補助化学療法
  → 完全に治すことを目指す。

■ 手術でがんを取り除けない進行がんの場合
→ がんと共存する。（できるだけ長く元気に生きる）
→ 病気に伴う症状（痛みなどの苦痛）を緩和する

乳がんでいえばⅠ期やⅡ期の手術をした後に、再発を減らすため、抗がん剤を補助化学療法として行うのも、完全に治すことを目標としています。これらが、抗がん剤治療の目的の一つです。

一方で、元々ステージⅣ期のがんで体全体にがんが広がっている人や、再発で遠隔転移がある人は、完全にがんを抗がん剤で克服することは現状では難しいのです。抗がん剤治療を行うことにより、腫瘍を小さくしたり、増殖するがん細胞の動きを止めることによって、実際には半年で亡くなる患者さんの命を3年、5年に延ばすという延命が治療目的となります。実際に患者さんを診ていると、がんを発見し、自分の置かれている状況を受け入れたとき、多くの患者さんはやはり自分の人生を見つめて、一日でも長く家族と一緒に過ごすために、抗がん剤治療を行ない延命しようとします。この場合、がんと患者さん

は共存していかないといけません。つまり、共存することが目的の抗がん剤治療となります。

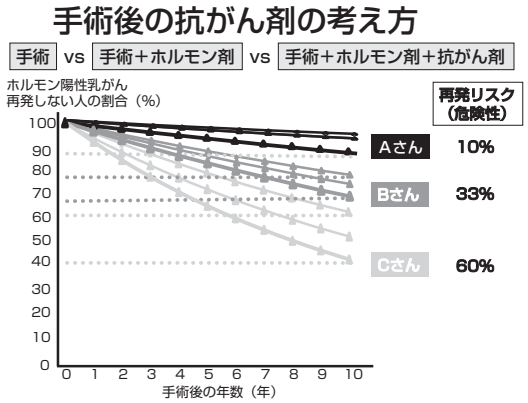
がんと共存するということは、がんに伴う痛みや苦痛を除いていかないといけないということでもあります。単に延命するだけでなく、痛みを取り除いて、自分らしいがんの延命、生き方、生活の質の維持に焦点を当てないといけないと思います。抗がん剤治療というのは、投与すると副作用がとてもつらくて、体がぼろぼろになっていって、そうなるぐらいなら延命したくないというイメージがあるかもしれませんが、最近の抗がん剤は、副作用が非常に少ない薬もあります。抗がん剤治療の専門家か否かでも効果や副作用に違いがあります。少し進行したがんは、できるだけ専門家に診てもらい治療を受ける必要があります。また、抗がん剤は苦しみを与えるばかりでもありません。進行がんのある人に治療し腫瘍が小さくなると、腫瘍に起因する痛みは取れていきます。苦痛を緩和して延命することにも抗がん剤治療は有効なのです。

この中で、手術でがんを取り除ける人の予防的補助療法としての抗がん剤治療、再発を減らすための抗がん剤治療をどのように考えているか説明します。

例えば、乳がんになり、乳房を切除して完全にがんが取り除けたと考えても、その再発率は人によって違います。それは手術時のがんの大きさや悪性度、どこまでリンパ節に広がっていたかというようなことで決まってきます。そうすると、局所治療の後に使う抗がん剤の考え方は、どのくらい再発するリスクがあるか。それに対して、抗がん剤治療を行うとどのくらいの恩恵が受けられるか、2つのバランスによって決められます。このバランスを**資料5**の患者の違いにより解説したいと思います。

資料5は、手術後の治療の違いによる再発リスクの指標です。横軸が術後の年数、縦軸が再発しない

<資料5>



人の割合です。このグラフのAさん、Bさん、Cさん、それぞれを例に手術後の治療をどのように決定するかお話したいと思います。

Cさんは、10年間の再発割合、つまり再発リスク（危険性）が60%です。このCさんに、ホルモン治療を追加して行うと再発割合が50%に減ります。乳がんの中には女性ホルモンをえさにして増殖するタイプもありますので、女性ホルモンを抑えるために行う治療がホルモン治療です。この指標を患者さんに提示すると「ホルモン治療をうけると、この程度恩恵が受けられるのだな」と分かり、患者さんはホルモン治療を受けます。さらに抗がん剤治療をすると再発割合が60%から40%に下がるのがグラフから分かり、その結果「受けてみようかな」と考えます。治療の現場では、このような情報を患者さんに提示し、「ホルモン治療だけにしますか？それとも、ホルモン治療と抗がん剤治療までしますか？」ということを話します。

次にBさんは、再発リスクが手術した段階で33%程度です。つまり、「10人中、3人ぐらいが再発してしまいますよ」というように言われたわけです。それでも本人はこの数値を怖く思い、「先生、何とかなりませんか」と訴えるかもしれません。そのとき、「ホルモン治療をやってみましょうか。でもあなたの場合

ホルモン治療を行ってもあまりリスクに違いがないですね。抗がん剤も加えると、再発割合が33%から20%まで下がるかもしれません。これでやってみましょうか」とこのような考えでやっていくわけです。

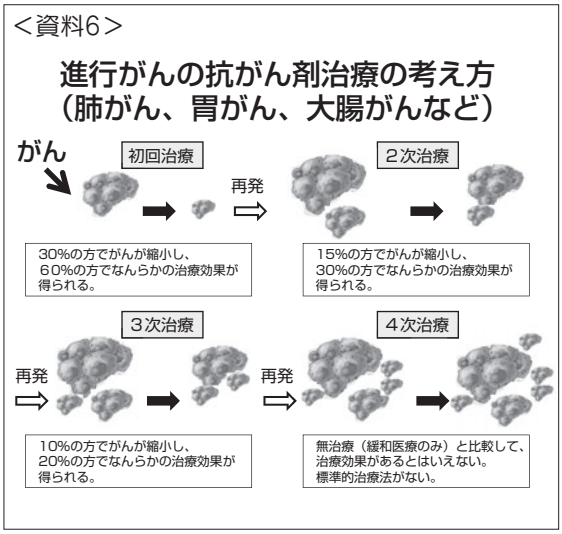
Aさんは、乳がんの大きさが2センチ程度で脇のリンパ節に転移がない症例でした。年齢も75歳を過ぎていて10年の再発割合は10%と見積もられます。Aさんにホルモン治療を行うと、ホルモン治療は効きやすいタイプで再発のリスクを10%から5%ぐらいまで下げられます。しかし、Aさんに対しては抗がん剤治療を行いません。ご高齢ですし、ホルモン治療だけでも再発リスクが減り、そもそも元々のリスクが低いということがあるので、抗がん剤治療をしないという考えでやっていきます。

三つの例を挙げ、治療法の決定方法を説明しましたが、実際の臨床では、患者さんに「あなたのがんはここにあって、10年間でこのぐらいの再発のリスクがありますよ。ですからこういう治療をしますか？しませんか？」というように説明し、治療法を決定しています。もし、再発リスク等の説明をせずに「明日からホルモン治療ですよ」、「明日から抗がん剤治療をしますよ」といきなり患者さんに言う医師がいたら、その医師は本当の意味での腫瘍医と言えません。この方法は手術の後の抗がん剤治療に対する一般的な考え方です。

―進行がんの抗がん剤治療の考え方―

では、再発予防とは別の目的で抗がん剤治療を行う進行がんに対してはどのように考え、治療するのでしょうか。進行がんの場合、がんと共存していかなくてはなりません。しかも根治が非常に難しいということがあります。

進行がんは、初回抗がん剤治療を行ない腫瘍が小さくなる割合は一般的に30%ぐらいしかありません。痛みなど、なんらかの症状が抗がん剤の治療効果で得られる人も60%しかいないのです。さらに、



治療を続けていても効果がなくなり再発をすると、そこで2次治療を開始します。2次治療になると抗がん剤の種類を替えます。どんなに良い抗がん剤でも1回使った抗がん剤はあまり効果がないので、抗がん剤の種類を替えた上で一番効果が期待できる薬を使用します。しかし、一般的に奏功割合は下がります。初めの治療で30%腫瘍の縮小が得られたとすると、2次治療では15%しか腫瘍縮小が見込めません。痛み軽減等なんらかの治療効果がある人を含めても30%しか見込めないのです。そしてまた再発し、今度は3次治療になります。3次治療になると、がんが縮小するのは10%、なんらかの治療効果がある人も20%になります。

このように、進行がんの抗がん剤治療の効果は回数を重ねていくと減少していきます。これは、どの種類のがんでも同様です。再発を繰り返し、4次治療ぐらいになると、たとえお元気で抗がん剤治療を受けられる状態にあり、その時に使える抗がん剤をいろいろ工夫して使っても、何も治療をしないことと効果に差がないという状況に陥る場合があります。その場合、残念ながら標準的治療法がなくなったという説明をし、積極的な抗がん剤治療を行わず、痛み

を取る治療だけに専念したり、比較的新しい未承認薬を使ったりもします。

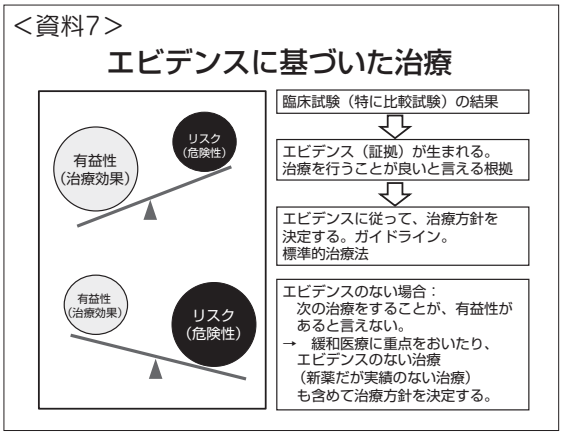
進行がんの抗がん剤治療は、再発を繰り返すにつれて効果が少なくなるため、より効果の高い抗がん剤を先に使うほうが、全体の治療の成功にはつながります。また、進行がんの抗がん剤治療では、有効な薬があまり多くないので、明らかにがんが増大した場合以外は、たとえ、がんの大きさが同じでも同じ抗がん剤を使い続けます。そして、再発を繰り返し有望な抗がん剤の治療効果がなくなり体力が低下してくると、抗がん剤の効果は下がり、重篤な副作用や副作用死の危険性が増し命を縮めてしまうこともあります。その時は、患者さんの気持ちを配慮しながらも「治療を受けたい前向きな姿勢は分かるけれど、もしかしたら次の治療をしたら、今残されている命が減るかもしれない」というお話も含めて、慎重にお話せざるを得ないこともあるのです。

今までお話したように、抗がん剤はいろいろな使い方があります。がんを完全に治すために使う場合、手術後の補助化学療法で使う場合、また進行がんの人に使う場合など上手に使い分ければ非常に効果がありますが、知識のない人が使用するとむしろ症状を悪化させるほうに作用する場合もある、もろ刃の剣なのです。

このような治療法は、医師の経験で決定しているのではありません。よくエビデンスに基づいた治療といいますが、この人に対してどのような治療をしたらよいか決定するのは、主に臨床試験と呼ばれる比較試験の結果によります。例えば、Aという治療とBという治療のどちらが良いのかは、適切にデザインされた非常に大規模な世界的な臨床試験の結果を重要視しながら決めていきます。その方が、個々のドクターの経験で治療方法を決めるより効果があると分かっているので、抗がん剤の専門医は、臨床試験の結果やエビデンスを、毎年の変化も頭に入れ、治療法の根拠としているのです。

治療法の本質は、抗がん剤をする有益性とそのリスクを常に考え、有益性の方が大きい場合は抗がん剤をするが、リスクの方が多い場合は抗がん剤はやめておくという考え方です。やはり薬剤というものは、使う人にとってほんとうに有益性があるかどうかを、医師だけではなく患者さんと一緒に考え、上手に使う必要があります。その結果、延命できたり、再発する人を減少させたりすることができるのです。

現在、抗がん剤治療は急速に進歩しています。しかし、全身に広がった（進行した）がんに対しては、がんを消滅させるお薬はありませんので、がんと共存しながら頑張っている患者さんに対して、延命する治療を考えます。それは効果と副作用のバランスです。現在の抗がん剤治療の進歩は、お薬の効果だけではなく、副作用も非常に少なくすることができるようになっています。



■ 分子標的薬剤について ■

国立がん研究センターでは、現在たくさんの新薬の開発を行っています。そして、最近承認される新薬、抗がん剤のほとんどは「分子標的薬剤」と呼ばれるタイプの薬剤です。

第38回　生活習慣病指導専門職セミナー

―薬の歴史・進歩―

抗がん剤治療の研究は、歴史的には新しく、第二次世界大戦の前あたりから始まりました。

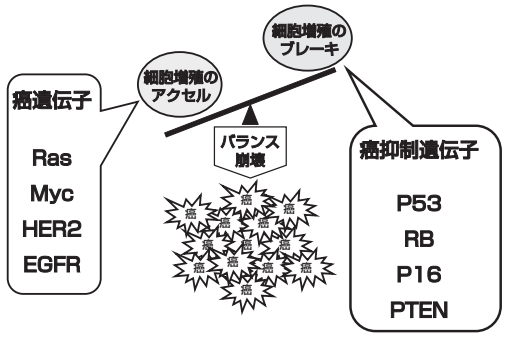
抗がん剤治療を初めに行った研究者たちは、まず、正常細胞とがん細胞はどこが違うのかというところから始めました。形態学の分野になりますが、顕微鏡で見たがん細胞と正常細胞の形態の違いを観察し、少し黒っぽく粗い細胞があるところが、がん細胞のある場所であり、それに対してスムースで黒くないところが正常細胞である。というように顕微鏡で見た顔つきの違いから研究がスタートしました。

その後、がん分子生物学研究が進み、がん細胞と正常細胞に含まれる遺伝子の違いが分かってきました。分かったのは、正常細胞に比べ、がん細胞にはがん遺伝子が多く、がん抑制遺伝子が少ないということです。

正常細胞は、細胞増殖のアクセルとブレーキが非常にバランスよく保たれており、無秩序に増殖しません。例えば、古い細胞が垢になって落ちることを皆さんは知っているでしょう。なぜ垢になって落ちるかというと、ある程度まで正常細胞が増えてくると「もう、これはいいや」と捨て去るからです。正常細胞はこのような機構がしっかり作用しているのですが、がん細胞は増えても増えても垢になって落ちていかないのです。つまり、がん細胞は細胞の増殖アクセルが非常に強く、ブレーキが弱いためにバランスが崩壊しているのです。その原因は、がん遺伝子とがん抑制遺伝子、二つのタイプの遺伝子のバランスの崩壊にあります。がん遺伝子はがん細胞で増え、どんどん増殖しようとします。一方、がん抑制遺伝子はがんを何とか抑制しようとします。正常細胞であれば、がん細胞が発生してもそれに何とかブレーキをかけようとする遺伝子が働きますが、これががん細胞では失活してしまうことにより、がんがどんどん増殖してしまうということが分かってきたのです。バスに例えると先述したがん遺伝子がアクセル、抑制遺伝子がブレーキです。前に進むとがん化します。がん細胞は、がん遺伝子が増え、ブレーキが利かなくなってがん化が進んでいくために発生するのです。

<資料8>

がん遺伝子・がん抑制遺伝子



そして、最近は上記の分子生物学分野の研究調査から、ゲノム医学という簡単にいえば遺伝子や染色体などを様々な角度から分析して、がんの状態を知ろうという研究へと進化しています。

<資料9>

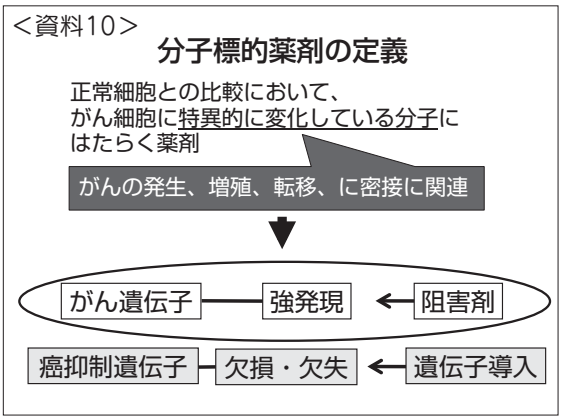
正常細胞とくらべてがん細胞に多く存在する分子、あるいはそのもととなるゲノムを調べる

↓

それを抑制すれば、がんの動きを止められないだろうか。

正常細胞に比べてがん細胞に多く存在する分子、あるいはその基になるゲノムを調べ、もしがん細胞で多くなっているがん遺伝子があれば、それを抑えることでがんの進展を止めることができるだろう

という考え方で研究しているのです。この考えを基に薬を造ったのが「分子標的薬剤」です。つまり、分子標的薬剤は、正常細胞と比較し、がん細胞に特異的に変化しているがん細胞だけに多くなっているような分子や遺伝子に働く薬です。



例えば、がん発生に関与している遺伝子ならがんの発生を抑える薬、がんの増殖に関与している遺伝子ならがんの広がりの勢いを減らす薬、がんの転移に関与する遺伝子なら転移を抑制する薬となります。単純に考えるとがん細胞で多くなっているがん遺伝子は阻害剤として、少なくなっているがん抑制遺伝子は遺伝子導入剤として薬を開発しているのです。しかし、まだまだ研究段階であり、現在使われている多くの分子標的薬剤は、がん遺伝子を抑えるお薬です。

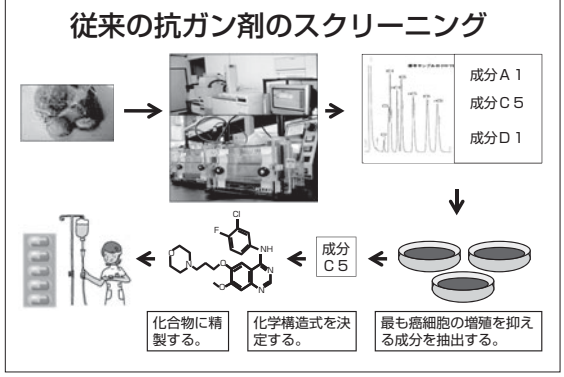
―分子標的薬剤と従来の抗がん剤との違い―

分子標的薬剤と同じように、従来の抗がん剤も遺伝子を抑える作用をしています。例えば、パクリタキセルという抗がん剤はチュブリンという遺伝子を抑えます。つまり、遺伝子を抑えるという点では従来の抗がん剤も分子標的薬剤も同じです。では、何が違うのかというと実は開発の方法です。その違いについて、具体的な例に沿ってお話したいと思います。

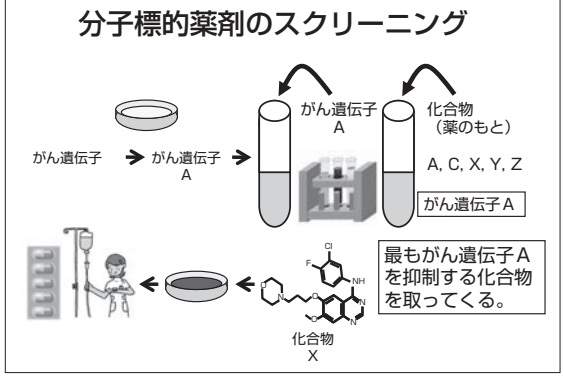
従来の抗がん剤の開発方法を考えるために、サルノコシカケというきのこから抗がん剤を開発すると仮定して考えてみましょう。実際、よく使われている抗がん剤は、真菌類やキノコ類から抽出しているものもあり、このサルノコシカケから抗がん剤を造れないかと研究している人も実際にいるのでモデルとしました。実際に抗がん剤として有用と言っているのではなく、あくまで例としてとりあげます。例えば、ある村にサルノコシカケが多く発生し、煎じて飲むと、表面に出ているがんが縮むという伝説があったとします。すると研究者は、サルノコシカケががんに効果があるかもしれないと考えます。そして、サルノコシカケの中のどの成分ががんに効くのか調べてみたいと考えるのです。サルノコシカケをすりつぶして、クロマトグラフィーや質量分析計などの機械にかけて成分を分析します。これらの分析機器を使用すると成分A1、成分A2、成分C5、成分D1など、一つの物質からたくさんの成分を抽出、分離することができます。この分離した成分ごとの抽出液を一つずつがん細胞にかけていきます。そしてがん細胞が小さくなった成分を見つけます。例えばC5をかけた時にがん細胞が小さくなったのならC5の成分が効くと分かるのです。そして、その成分を研究することで、化学構造式を作ることができ、それを薬にします。このように従来の抗がん剤は、植物から採取しているものも多く、人が元素記号を組み合わせて造るのではなく、もとは自然界から採っているものがほとんどなのです。

しかし、分子標的薬剤の場合、正常細胞とがん細胞の比較によって、がん細胞で増えてくるがん遺伝子を先に考えます。例えば、EGFRというがん遺伝子があり、その遺伝子を阻害する物質を造ろうという考えです。まず、がん遺伝子の正体が分かっているので、試験管の中に人為的に作られたがん遺伝子を入れ、さらにいろいろな化合物を入れて最もがん遺伝子を抑制する化合物を作って薬にするのです。

<資料11>

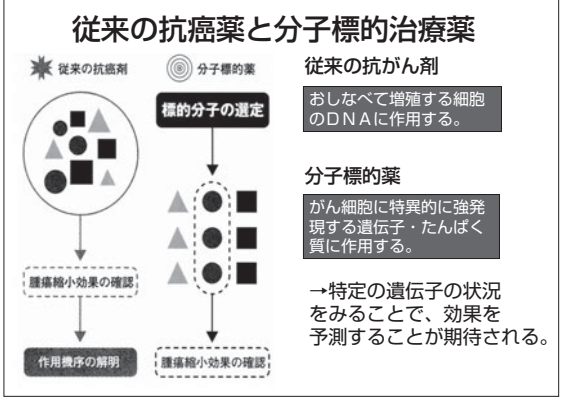


<資料12>



つまり、従来の抗がん剤は「がん細胞が縮小する」という点を指標に成分を抽出します。分子標的薬剤はがん遺伝子がまずあって、この遺伝子を最も阻害する薬をとってくる点が大きく違うのです。この開発の違いから分かるように、がん遺伝子を阻害する分子標的薬剤は、必ずしも腫瘍縮小を指標にしていないので、例えば、がん転移を抑制する、あるいは、がんの大きさは変わらないが動きを止められるようなお薬も出てきます。このように、従来の抗がん剤と分子標的薬剤はメカニズムに大きな相違があります。従来の抗がん剤は、おしなべて増殖する細胞に効くことが多いのですが、分子標的薬剤は狙った遺伝子をやっつけるので、必ずしも増殖が激しい細胞に働くとはいえないのです。

<資料13>



―分子標的薬剤の種類―

分子標的薬剤にはどのようなものがあるか、代表例として慢性骨髄性白血病のお薬についてお話したいと思います。

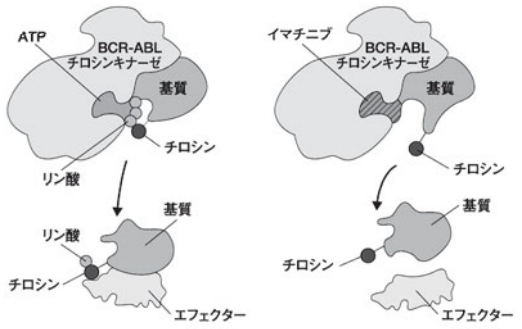
慢性骨髄性白血病は成人に多い白血病で、数年前までは骨髄移植という方法しか治す道がありませんでした。しかし、この病気の分子標的薬剤の研究を進めていく過程で、慢性骨髄性白血病の患者さんの様々な染色体を分析したところ、フィラデルフィア染色体が病気の本質だと分かってきました。これは、人の第9番染色体と第22番染色体の一部分ずつが切れて融合し、通常発生しない新しい染色体ができてしまうという現象なのです。これが慢性骨髄性白血病の方には多く、そしてこの遺伝子の数が増えると、がんがどんどん増殖して悪くなるということが分かってきたのです。

遺伝子であるDNAはRNAに転写されて、たんぱくを作ります。がん細胞を見ていくと、正常細胞に比べて、DNAが異常を起こしています。異常なDNAからは異常なRNAが生まれ、異常なRNAからは異常なたんぱくが生まれるという分子異常が生まれます。そうすると、正常細胞とは違った非常に強い無秩序な増殖を起こし、体をむしばんでいくのです。その本質といえるのは遺伝子DNAです。

慢性骨髄性白血病に特徴的な遺伝子の変化であるフィラデルフィア染色体を見ると、9番の染色体がABLという遺伝子を持っていて、22番の染色体がBCRという遺伝子を持っているのが分かります。そして融合した遺伝子、BCR－ABL遺伝子からできたBCR－ABLたんぱくの働きが、がんの本質だということが分かってきたのです。

＜資料14＞

BCR-ABL遺伝子阻害剤/イマチニブ



Goldman J M, et al.:*N Engl J Med* 344; 1084-1086, 2001

分子標的薬剤の開発の考え方では、このがん遺伝子を阻害する薬剤を造るということです。**資料14**は、BCR－ABL酵素です。この酵素に対しては酵素を活性化するようなメカニズムがあるのですが、イマチニブという薬剤を投与すると、酵素を活性化する部分に入り込み酵素を失活させることができます。このイマチニブという薬がBCR－ABL遺伝子を阻害する分子標的薬剤です。この薬が2000年代に登場して、慢性骨髄性白血病の治療が劇的に変化し、骨髄移植にしか助かる道がなかった人が、分子標的薬剤イマチニブによって病気が完全に治ったり、長く延命できるようになりました。

このイマチニブ（グリーベック）はBCR－ABL遺伝子をターゲットにしているので、慢性骨髄性白血病によく効く薬としてスタートしましたが、のちに消化管間質腫瘍、急性リンパ球性白血病などでも使われるようになり、承認されました。10年くらい前は分子標的薬剤の種類は4つぐらいの紹介で終わりましたが、現在では、たくさんの分子標的薬剤が承認され、固形がんや血液がんに承認されている薬剤は20種類を超えてきました。おそらくあと10年したら50種類程度になっているだろうと考えています。新しい治療法が進んできているのです。

―分子標的薬剤の副作用―

分子標的薬剤の副作用についてお話する前に、従来の抗がん剤の副作用についてお話したいと思います。

従来の抗がん剤は、おしなべて増殖する細胞のDNAに作用するので、もちろんがん細胞も阻害しますが、人の体の中で比較的増殖が盛んな正常細胞にも影響を与えます。一つは髪の毛です。髪の毛はどんどん生え、新陳代謝が激しいので抗がん剤を投与するとその細胞にも反応してしまいます。そのため、髪の毛が脱毛してしまうのです。骨の中にある血液を造る部位、骨髄も非常に増殖が激しいため、抗がん剤を使用すると、血液の成分のうち白血球の数が減少してしまいます。胃・腸の粘膜も非常に速いスピードで作り替えられるので、そこに作用すると吐き気や下痢が起こります。皮膚も新陳代謝が盛んなのは、常に垢が出ることで分かりますが、やはりどんどん作り替えられるので皮膚障害が起こります。また、精子や卵子など生殖に関係する細胞も分裂が激しいので、生理停止など生殖能力が下がるということが知られています。

しかし、分子標的薬剤は違います。ターゲットである遺伝子が決まっていて、そこに作用するので、その遺伝子が抑えられたことによる特有な副作用が起こります。

例えば、肺がんで使われるゲフィチニブ（イレッサ）は、EGFRという遺伝子を阻害しますが、EGFRは人上皮成長因子受容体という皮膚や上皮にかか

＜資料15＞

分子標的薬の副作用

基本的にはがん細胞に選択的に作用するため、副作用が少ない。ただし、頻度は少ないが、特徴的な副作用を生ずる。致死的なものもある。

	標的となる遺伝子	副作用
ゲフィチニブ（イレッサ）	EGFR	皮疹、下痢 薬剤性肺炎
ベバシズマブ（アバスチン）	VEGF	高血圧、出血、 塞栓、腸穿孔
セツキシマブ（アービタクス）	EGFR	皮疹、爪周囲炎 注射反応

わる遺伝子です。つまり、副作用として皮疹が出たり、腸粘膜に作用して下痢になったり、肺胞上皮に働いて肺炎が起こったりします。

大腸がんや肺がんで使われるベバシズマブ（アバスチン）は、VEGFという遺伝子を阻害します。これは、人血管因子増殖因子の阻害剤であり、血管に働く薬剤です。そのため、副作用も血管に働き、高血圧や出血、腸穿孔などが起こります。

重要なのは副作用の違いです。つまり、従来の抗がん剤は、どのような抗がん剤を使用しても髪の毛が抜け、吐き気がしましたが、新しい分子標的薬剤は、それぞれのがん遺伝子に特徴的な副作用が出るという違いがあるのです。

―分子標的薬剤の治療効果予測―

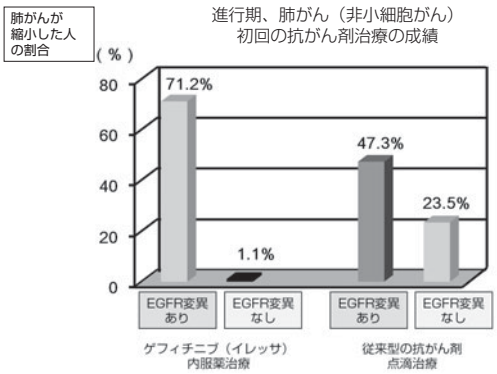
分子標的薬剤は従来の抗がん剤と違い、治療前に薬剤の効果があるかどうかを予測できるものがあります。抗がん剤を使用する前に、患者さんより採取した、がん細胞や正常細胞（血液など）から、標的となる遺伝子の状態を見て、分子標的薬剤に向いているかどうか調べられるのです。

肺がんでよく使用されるゲフィチニブ（イレッサ）を例にお話します。イレッサは上皮成長因子受容体EGFRというがん遺伝子を阻害する分子標的薬剤です。すでに承認されていて、肺がん、特に腺がんに効果が高いことが知られています。この薬剤の効果を調べるため、それぞれの肺がんのがん細胞を採り、ターゲットとなる遺伝子の状況、遺伝子の変異、つまり変わっている部位を調べてイレッサが効くかどうかを予測します。実際、薬を使う前に、個々の患者さんの肺がん細胞を、気管支鏡検査、もしくは、針生検で採り、治療方針を決定する方法が実際に行われ、すでにガイドラインにも含まれています。

それは、**資料16**にあるように、「EGFR変異による治療成績の差」というタイトルの臨床試験の結果に基づいています。

＜資料16＞

EGFR変異による治療成績の差



対象者は進行期Ⅳ期、非小細胞肺がんの人たちです。この人たちは手術ができず、がんと一緒に生活し、延命することを目的とした人たちです。その中で、初回に抗がん剤治療を行う人を対象としています。その対象者たちのがん遺伝子を採取し、EGFRに遺伝子異常があるか否かに分けて治療効果を調べました。その結果、従来の抗がん剤を使用した場合、先述したようにがんが縮小するのは3割程度ですが、遺伝子異常のある群にイレッサを使用すると71.2％の人のがんが縮小すると示されました。3割の人しか普通の抗がん剤では効かないのにイレッサ

を使うと7割の人に効果が期待できるのです。一方でがん遺伝子に変異のない群にイレッサを使用すると1.1%しか効果がありません。従来の抗がん剤の場合は、変異がある人とない人で効果に差はありますが、変異がなくても23%の人に効果があるので、抗がん剤治療としては成立します。

このデータを見たら患者さんは、がん遺伝子の変異の有無を調べないとイレッサを使用したくないと思うでしょう。そして、「EGFR遺伝子に変異があればイレッサを使いましょう」という治療方針になります。このような治療効果の違いが分子標的薬剤には、よく起こります。

イレッサと同じ上皮成長因子EGFRを標的としていますが、阻害の仕方が違う抗体療法というものがあります。**資料17**は、EGFR抗体の大腸がんに対する効果を示しています。EGFR抗体も分子標的薬剤で、進行した大腸がんに対してよく使われる薬剤です。これは単独で使うこともありますが、実際には従来の抗がん剤と併用して使うことが多いのです。大腸がんに効果が期待できるパニツムマブやセツキシマブなどのEGFR抗体は、イレッサと違い、EGFR遺伝子と非常に関連性の高いKRAS遺伝子に変異があるかないかで効果に大きな違いが現れるので、EGFR抗体を使うときにも、最初にがん細胞を採って、KRAS遺伝子に変異があるかないかを見つけることによって、効果が得られるかどうかを推測できるのです。

このように効果が得られるか得られないかを治療前に推測できるのが分子標的薬剤の一つの特徴です。

＜資料17＞

EGFR抗体の大腸がんに対する効果

論文	治療	症例数(野生:変異)	奏効割合 (%) KRAS遺伝子 変異	奏効割合 (%) KRAS遺伝子 野生型
Lierve A, et al (2007 AACR)	ｾﾂｷｼﾏﾌﾞ +/− 抗がん剤	76 (49:27)	0 (0)	24 (49)
Benvenuti S, et al (2007 Cancer Res)	ﾊﾟﾆﾂﾑﾏﾌﾞ or ｾﾂｷｼﾏﾌﾞ or ｾﾂｷｼﾏﾌﾞ + 抗がん剤	48 (32:16)	1 (6)	10 (31)
Roock WD, et al (2007 ASCO)	ｾﾂｷｼﾏﾌﾞ or ｾﾂｷｼﾏﾌﾞ+塩酸イリノテカン	113 (67:46)	0 (0)	27 (40)
Flnocchiaro D, et al (2007 ASCO)	ｾﾂｷｼﾏﾌﾞ	81 (49:32)	2 (6)	13 (26)
Fiore FD, et al (2007 Br J Cancer)	ｾﾂｷｼﾏﾌﾞ + 抗がん剤	59 (43:16)	0 (0)	12 (28)
Khambata-Ford S, et al (2007 J Clin Oncol)	ｾﾂｷｼﾏﾌﾞ	80 (50:30)	0 (0)	5 (10)
Freeman D et al (2007 ECCO)	ﾊﾟﾆﾂﾑﾏﾌﾞ	62 (38:24)	0 (0)	4 (11)

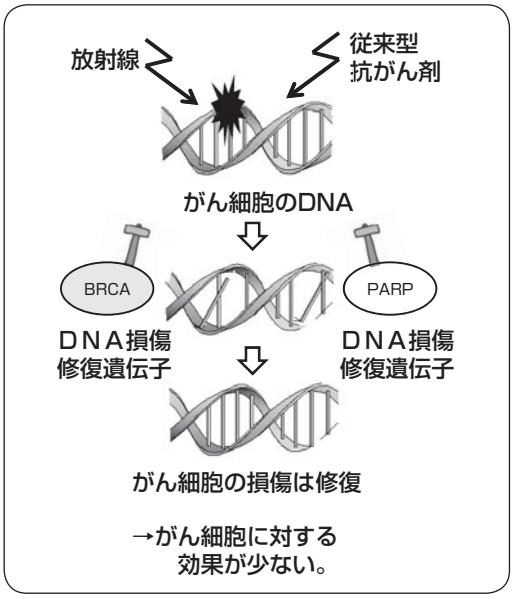
次の例として、PARP阻害剤についてお話します。この薬剤はまだ未承認薬です。

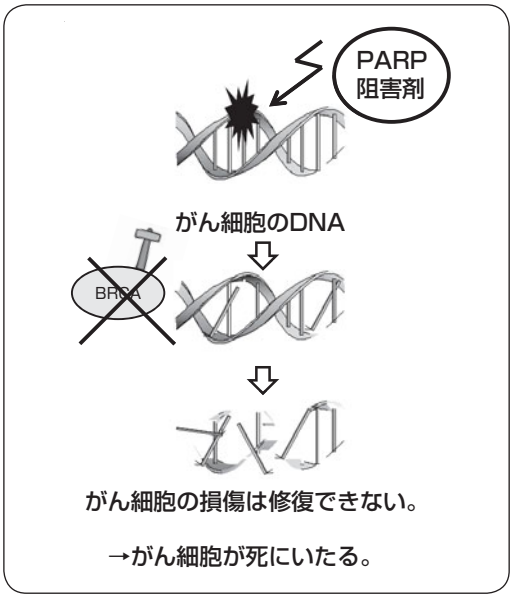
PARP遺伝子は、DNA損傷修復遺伝子といわれています。われわれのDNAは、紫外線や放射線、タバコや食物などいろいろなもので絶えず傷ついています。しかし、なぜそれが直ぐにがんにならないかというと、その傷を毎回修復しようとする遺伝子が働いているからです。PARP遺伝子は元々、このようなDNAを修復するような遺伝子なのです。遺伝子を修復しようとするPARP遺伝子をなぜ阻害するのかと思うかもしれませんが、この遺伝子は、異常ながん細胞のDNAも修復してしまうからです。がん遺伝子を修復させないようにしてがん細胞を死に至らしめようという考えでPARP阻害剤が開発されているのです。

もう一つ、PARP遺伝子の他にBRCA遺伝子もDNAを修復する働きを持っています。BRCA遺伝子は、PARP遺伝子とは違う点があり、DNAを修復するだけではなく、BRCA遺伝子がなくなると、乳がんや卵巣がんがどんどんできてしまう傾向にあるようです。乳がんや卵巣がんは家族性に出てくることが時々あり、そのような人たちの遺伝子を見ると、このBRCA遺伝子がすでに損傷されていて、それを遺伝子的に引き継いでいる人がいるのです。これを家族性乳がん、家族性卵巣がんといいます。

従来の抗がん剤の場合は、資料に示すように放射線などで、がん細胞のDNAに傷がつくと、先述したPARPとBRCAが、傷ついたDNAを修復してしまいます。がん細胞でも盛んに修復が行われていて、抗

<資料18>





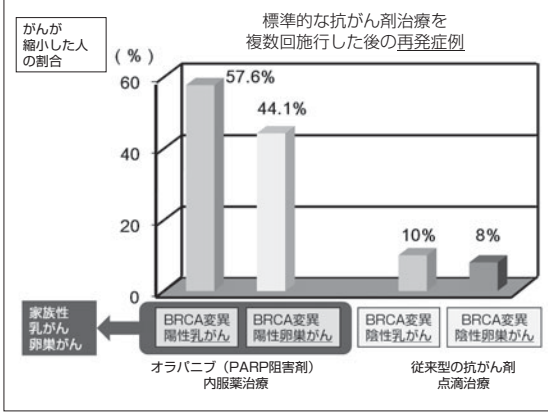
がん剤をしても効果がなくなるということは、この二つのDNA損傷修復遺伝子が修復しているということが分かっています。

しかし、家族性の乳がんや卵巣がんの人たちのがん細胞の中では、BRCA遺伝子がもともとありません。そのため、PARP阻害薬を投与すると修復作業をしている、BRCAもPARPも、どちらもなくなるので、がん細胞の損傷は修復できなくなってしまうのです。つまり、PARP阻害薬は、普通の乳がんでは、あまり効果が期待できないけれども、家族性の乳がんや卵巣がんではとても効果があると理解できると思います。

資料19は、BRCA変異による治療成績の差を臨床試験の結果により棒グラフで示しています。縦軸は、がんが縮小した人の割合です。対象は、標準的な抗がん剤治療を複数回行った後の再発症例です。先述したように、抗がん剤治療を複数回行っても再発を繰り返し、4次治療になるとほとんど治療効果がなくなってしまっているような進行がんの人たちが対象です。グラフを見ると、BRCAに変異がある家族性の乳がんや卵巣がんの人に、分子標的薬剤であるオラパニブというPARP阻害剤を内服治療すると、家族性乳がんで57.6%、家族性卵巣がんで

<資料19>

BRCA変異による治療成績の差



＜資料20＞

患者さんを選択して使う

◆ 効果の得られる患者さんに限定して用いる。
◆ 副作用の少ない患者さんに限定して用いる。

- 個々のがんの中の遺伝子の状態によって治療法を決定する。（オーダーメード治療）
- うまくいっているものもあれば、研究段階のものもある。

44.1％の人に奏功したことが分かります。一方、その効果は、BRCA変異陰性の家族性ではない乳がんや卵巣がんの人たちには非常に少ないのが分かります。

この臨床試験の結果は、対象者が、家族性の乳がんか卵巣がんかをBRCAを使ってまず決めるということです。BRCAに変異がある乳がんは、たぶん家族性乳がんだから、PARP阻害薬を使おうという話になります。

また、肺がん全体のうち1～2％ですが、ALK－EML融合遺伝子というがん遺伝子がある場合は、分子標的薬剤のALK阻害薬が非常によく効きます。

このように分子標的薬剤は、標的とするがん遺伝子が決定しているので、薬剤を使うときに効果があるかないかの指標ができるというところが、従来型の抗がん剤とは全く違うのです。

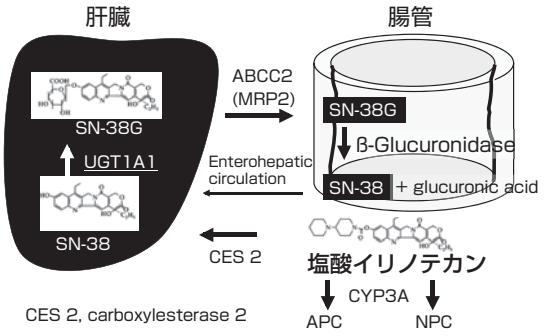
さらに、分子標的薬剤の開発により、効果のある患者さんをバイオマーカーを用いて選んでいくという、オーダーメイド医療を行う時代にもなっています。個々の遺伝子の状況などを調べて、より効果が高く、副作用の少ないものを優先的に用いましょうというのが、これからの抗がん剤治療の目指す方向です。

このように遺伝子の状況を様々に駆使し、調べて治療法を選択したり、副作用の発現を予測しましょうという学問が注目されています。「Pharmacogenomics」といわれる学問ですが、実際の治療や薬物の開発において非常に有効な手段と考えられています。臨床試験を経て、標準的治療が決まり、それを基に国が承認しても、実際に使い始めると、患者さんたちは、高齢であったり、糖尿病であったり、特異的な体質があったりと個々人で違いがあります。抗がん剤の感受性は人それぞれです。血液を採取することで抗がん剤の代謝作用を調べ、効くかどうか決めていくことも、今後の抗がん剤治療には必要となるのです。

例えば、塩酸イリノテカンという抗がん剤があります。これは、大腸がんや肺がん、卵巣がんなどでもよく使われる抗がん剤です。この抗がん剤は、がん細胞に作用した後、分解する必要があるのです。分解を担う主な臓器は肝臓と腸管です。SN－38と書かれているものは、塩酸イリノテカンが体に入って、実際に最初に変換されてなる物質なのです。この物質が抗腫瘍効果を発揮するのですが、その分解して代謝するのに係わっている酵素がUGT1A1です。UGT1A1酵素によって塩酸イリノテカンはグルクロン酸抱合し、肝臓で代謝されます。しかし、患者さんの中には、このUGT1A1酵素が非常に弱く、うまく代謝

＜資料21＞

塩酸イリノテカンの代謝経路



されない人がいます。そうすると、体の中に塩酸イリノテカンが長く停滞し、激しい下痢になり、ひどい場合には死んでしまうこともあるのです。

日本では100人に1～2人、塩酸イリノテカンが合わない人がいます。つまり、このUGT1A1酵素に異常がある人たちです。最近の研究では、採血し、その遺伝子多型を調べることで、UGT1A1酵素の異常で下痢が起こりやすい人を事前に見つけることができるようになりました。塩酸イリノテカンを服用するときには、採血し、個人の遺伝子を調べて下痢は大丈夫かどうか見てから使います。これもオーダーメイド治療の一つです。

―これからの薬の開発、認可について―

昔は研究と臨床は大きく対比されていましたが、現在は、クリニック等のベッドサイドとラボラトリーつまり研究所は、患者さんの治療の上でも常に密接している必要があります。患者さんの治療中でも、血液や腫瘍を採って検査に出し情報を交換する必要もあります。また、患者さんの腫瘍を使った研究も行われています。このような研究を「Translational Research」といいます。これは、分子標的薬剤が世に出たことで、基礎研究者と臨床の医師が常に情報交換し、密接に関わって研究していこうという流れなのです。

また、治療を向上させるために検査の標準化も重要になります。先述したようなイレッサが効くかどうか、塩酸イリノテカンで下痢を起こすかどうかなどを調べるための事前検査をどこの病院でも行えるようにする必要があるからです。分子標的薬のような薬が増加すると、どこの病院でもできるような検査キットを売る企業も増えます。このようなバイオマーカーに関する研究は、企業と行政、大学やがんセンターなどの研究所が連動して行わなければいけないのです。

―海外で先行する創薬とドラッグラグ―

海外に比べて日本では抗がん剤の承認が非常に遅いといわれています。ドラッグラグといわれますが、その一番の根本原因は、海外で盛んに研究が行なわれ、臨床研究も行なわれて承認されたものが、日本での承認審査のときに、日本人のデータが乏しいということに原因があるのです。今、国立がん研究センターでは、海外と同じスピードで、細胞実験、動物実験から研究を始めています。そのため、海外で承認されるのと日本で承認されるのにそれほど差が生じなくなっています。

さらに、費用の問題もあります。分子標的薬は従来の抗がん剤に比べて非常に高価な薬です。そのため、イギリスなどを中心に費用対効果の研究も進んでいます。ある進行がんの患者さんに質の高い1年間の延命に費やしてよい金額の目安は、どの程度が適当であるかという指標をイギリス、アメリカでは閾値基準として作成しているのです。日本円にすると500万～1,000万円程度です。この金額を限度として、個人と国が支払います。このような指標が欧米にはありますが、日本では確固たる合意がありません。良い薬剤はたくさん出ていても全て高価ですので、日本でも欧米のような費用対効果分析の基準値を作る必要があるのではないかと思います。

おわりに

ここまでのお話の中に出てきた「個別化医療」や「テーラーメイド」、「分子標的薬」などをインターネットで検索してみると、私たち専門医からみたら全く科学的根拠に基づかない治療を行っているクリニックに行きつく場合があります。日本では情報が氾濫し、政府も情報の統制をしていません。氾濫している情報の中から、患者さんは、藁をも摑む思

いで温泉に行ったり、リンパ球を戻したりといったようなさまざまな民間的医療を行ったりしているのです。そのことをわれわれも反省して、患者さんにきちんとした話をしていかなければいけませんし、患者さんも情報に振り回されないように気をつけなければなりません。そのためには、やはり正しい情報を提供できる機関や、がん治療に詳しい専門的な医師が必要であるし、間違った情報の統制が必要だと思います。

また、がん治療における未承認薬「新薬」の治験の問題もあります。標準的な治療法（承認薬）を用いて、いくどか治療したけれど、残念ながらがんが進行してきている。しかし、体力はあって、肝臓や腎臓や心臓、血液など基本的な機能は正常で、日常生活も普通に行えている場合、未承認薬の治験を正しく行っているがん専門施設に、未承認薬による治療の可能性を聞きにいくことは、ひとつの選択肢といえます。しかし、それは細胞実験や動物実験では良いとしても、人に対しての初めての投与であったり、その効果や用量も分からない、いわば実験的な医療でもあるわけです。他国と比較し日本ほど医者が自分の方針で承認されていない薬を投与できる国はありません。そのため、根拠のない質の悪い治療が、あたかも特効薬のように宣伝され、高額医療のもと行われる危険性が潜んでいます。治療を始める前に患者さんに正しく情報を提供しないと患者さんが被害にあいますので、慎重に話をするべきなのです。

最後に、自分ががんになって、どのような医師に診てもらうのがよいのかを考えたとき、チェックするとよい必要な項目を書きましたので（**資料22**）参考にしてください。

また、きちんとした治療をする医師かどうかのチェックは、どのような質問をすると有効かという視点でも調べられますので、その質問を**資料23**に示しておきます。

＜資料22＞

医師の説明の仕方を観察する

◆現在の病状の説明をきちんとしているか。
病気の広がりや悪性度、画像など

◆他の治療法の可能性や、副作用の危険性など、きちんと説明しているか。

◆従来のがん治療にも、他の領域（外科治療、放射線治療）にも詳しいか。

◆標準治療なのか、実験的医療や治験なのかについてきちんと区別して、良い面、悪い面の両方を説明しているか。

◆今まで他の病院で行ってきた治療を全否定する医師はおかしい。

＜資料23＞

有効な質問

◆私のがんの場所を画像で説明してください。
◆先生が勧める治療以外に、他にどのような治療の可能性がありますか？
◆その治療は標準的な治療法ですか？研究的な治療法ですか？ガイドラインではどうなっていますか？
◆この治療を受けた場合のメリットとデメリットを教えて下さい。良い面と悪い面を教えてください。
◆先生の家族が、私の同じ状況であれば、同じ治療を行いますか。

抗がん剤治療の専門医は非常に少ないのが現状です。国内にまだ800人ぐらいしかいません。日本臨床腫瘍学会のホームページに腫瘍内科医のリストがありますので、もし、がんの治療で困ったら、腫瘍内科の専門医に意見を聞いてみるのもよいのではないかと思います。

（2012.10.4 六本木アカデミーヒルズ49タワーホールにて講演要旨）

振興会 in Action

平成25年度事業活動計画・予算について

去る3月22日に開催した定例理事会において議決された当会の平成25年度の事業活動計画及び同事業収支予算の各概要は下記の通りです。

平成25年度事業活動計画（基本方針）

当会は昨年8月22日に内閣総理大臣より一般財団法人への移行認可を受け、9月3日に旧法人解散と一般財団法人としての登記を完了した。今後、当会は一般財団法人（非営利型法人）として、定款に定められた「健康の増進に資する」目的を達成するため、行政庁による監督を受けることなく、事業を自律的に展開することとなった。当会はこれまでの諸事業を継続しながら、新しいシステムやサービスを自在に取り入れ、進化させることにより関係先の期待に応えて行きたい。

先ず各種セミナーについては、全国の保健師、看護師、栄養士などを対象とする「生活習慣病指導専門職セミナー」を年3回、内2回を東京で、1回を大阪で開催する。また、職域の健康を管理する立場の方々を対象とする「健康文化研究懇談会」を年1回開催する。セミナーの講師は当会が昨年新しく組織した学術顧問陣、あるいは医療の第一線で活躍する専門家に依頼し、セミナーの開催案内と参加申込み受付には当会ホームページを活用する。上記セミナーの内容、健康と文化についての提言などを掲載する当会会報「けんこうぶんか」を年3回発行して、全国の主な健康保険組合、企業、医療機関などに無償で配布する。

当会の保健師、栄養士による健康指導事業は、郵送の調査表と指導表による通信指導と、先方に出向く個人面接指導、グループ指導、および生活習慣病予防のパンフレット配布を企業からの依頼に基づき随時行い、新年度は約5万人をカバーする。

当会の事業の中核であるヘルスネット事業（全国健診共同事業）は、相変わらず近年参入した健診機関や事業者との競争が激しいが、当会は昨年度から新たに大企業の健康保険組合を複数受け入れることが出来たため、受診者数がはじめて14万人を超える見込みである。当会は受診者の便宜を図るため、健康診断をパソコンや携帯電話で当会に申し込めるウエブシステム「ネットけんしん.COM」を開発、新年度からこのシステムに参加する健康保険組合の受診者による申込み受付けを開始する。さらに厚生労働省による特定健診・特定保健指導事業は第2ステップ（平成25～29年）を迎えるが、当会は特定保健指導を実施する健保・企業のために、健診で保健指導の対象となった人には、当会がコンタクトして保健指導につなげる一貫システムを、アズビルあんしんケアサポート㈱と提携して構築した。この一貫システムも新年度からスタートする。

上記のヘルスネット事業に加え、それを補完する検診車による出張巡回健診受診予定者約4,000人、歯の健康を守るための歯科健診受診予定者約2,500人も引き続き行う。

プライバシーマークは既に1回目の更新を終えているが、使用許可期限が平成26年2月なので、本年10月には2回目の更新申請が必要となる。更新を重ねるたびに使用許可のハードルが高くなると言われているので、個人情報保護体制の一層の強化に努めたい。

平成25年度事業収支予算概要

（収入の部）　（単位：千円）

大科目	小科目	予算額
財産収入	利息収入	20
事業収入	健康教育事業収入	1,000
	健康指導事業収入	5,500
	全国健診共同事業収入	4,150,000
	施設サポート事業収入	43,600
	巡回健診事業収入	19,000
	口腔衛生事業収入	10,500
事業収入合計		4,229,620

（支出の部）　（単位：千円）

大科目	小科目	予算額
事業支出	健康教育事業支出	26,646
	健康指導事業支出	1,787
	全国健診共同事業支出	4,093,811
	施設サポート事業支出	43,157
	巡回健診事業支出	16,833
	口腔衛生事業支出	10,351
事業支出合計		4,192,585
本部管理費	給与・報酬	11,227
	法定福利費	714
	通勤交通費	169
	旅費・交通費	150
	交際接待費	467
	会議費	98
	通信・運搬費	97
	水道光熱費	150
	報酬・顧問料	1,070
	地代家賃	1,720
	印刷費・消耗品等	13
	予備費	100
管理費合計		15,975
支出合計		4,208,560
収支差額（営業利益）		21,060
営業外収入		4,017
営業外支出		10,632
支払利息		2,900
総収支差額		11,545
法人税等		8,600
当期利益金		2,945

平成25年度 主要行事等日程概要

開催時期	行事・催事等
平成25年	
5月	会報「けんこうぶんか」　No.50発行・配布
6月	定例理事会・評議員会（平成24年度事業報告・決算報告）
7月	第40回生活習慣病指導専門職セミナー開催（東京）
9月	会報「けんこうぶんか」　No.51発行・配布
10月	第41回生活習慣病指導専門職セミナー開催（東京）
11月	第19回全国健診共同事業協議会開催（東京）
	第47回健康文化研究懇談会開催（東京）
平成26年	
1月	会報「けんこうぶんか」　No.52発行・配布
3月	第42回生活習慣病指導専門職セミナー開催（大阪）
3月	定例理事会（平成26年度事業計画・予算）

備考：上記の各行事・催事は、平成25年3月時点での予定であるため、その後の都合により変更する場合があります。

第39回生活習慣病指導専門職セミナーを大阪で開催

当会が平成11年9月9・10・11日に第1回生活習慣病指導専門職セミナーを開催して以来、第38回までを東京で開催して参りましたが、この度、初めて第39回の本セミナーを大阪で開催いたしました。

これは、かねてより本セミナーにご参加いただいた数多くの方々から東京以外の全国主要都市においても開催してほしいとのご要望に応えて行ったものですが、当日の参加者アンケートの結果からも、大変好評を得ることができました。これを機会に、今後も東京以外の地区での開催計画を進めていきたいと考えています。

開催日　平成25年3月15日（金）
会　場　ブリーゼプラザ・小ホール（大阪市北区梅田2-4-9）
テーマ　「生活習慣病指導の実践」
参加者　165名

プログラム

時　間	テーマ・講師
10:05 ｜ 11:35	**「糖尿病の予防と治療の最前線」** 講師：**河盛 隆造** 順天堂大学大学院教授 文科省事業・スポートロジーセンター センター長
13:00 ｜ 14:30	**「健康づくりのための正しい食事」** **―行動変容を促すために―** 講師：**中村 丁次** 神奈川県立保健福祉大学 学長
15:00 ｜ 16:30	**「健康日本21（第2次）の身体活動・運動分野の目標とその達成のためのアクション」** 講師：**宮地 元彦** 独立行政法人 国立健康・栄養研究所 健康増進研究部 部長

全国健診・保健指導事業10の特色

過去30年に亘るヘルスネット事業（全国健診事業）の実績にもとづいた当会の全国健診および特定保健指導の特色について、次のとおりご案内申し上げますのでなにとぞ健康管理事業等にご活用いただけますようお願い申し上げます。

❶特定健診を含む人間ドック・生活習慣病健診・定期健診の他、婦人科検診・がん検診・歯科健診など多様なニーズに対応させていただくことができます。

❷健診（特定健診を含む）から特定保健指導の実施に至るまでの一貫システムとしてご利用いただけます。

❸健康管理ご担当者の事務的負担を大幅に軽減することができます。
- 印刷物作成（健診ご案内文書・医療機関名簿〈約3,000ヶ所掲載〉・受診申込書・プライバシーシール・受診票・受診者名簿など）
  ※健診ご案内文書などの印刷物は、健保・企業ご担当者のご要望に合わせたオリジナルを作成。
- 発送業務（健診ご案内文書・受診票送付・受診日通知・健診結果通知など）
- 受付予約業務（受診申込受付・自己負担金受付・健診日予約など）
- データ処理・管理（受診申込登録・変更・キャンセル・健診結果など）
- 医療機関との契約交渉・料金支払・年度更新アンケート調査
- 健診結果報告書作成・帳票データ提供
- その他受診者・医療機関・健保組合・事業所との事務連絡・問合せ対応など・・・

❹Webによる健診の申込・自己負担金支払方法システムもご利用いただけます。

❺全国およそ3,000ヶ所の契約医療機関をネットワークとし、全国に点在する事業所・営業所の従業員（被保険者）及び家族（被扶養者）の方々のご希望に応じた受診が可能です。
※ご要望により、当会契約医療機関以外の医療機関とも交渉・契約し、名簿に掲載。

❻全国の医療機関において、同一の検査内容で受診が可能です。

❼各種検査料金等は、全国どの医療機関で受診しても統一料金でご契約させていただきますので、事後のチェックが容易です。
※各種検査料金等は、ご依頼の内容を承った上でお見積りさせていただきます。

❽健診結果通知後の医療・健康相談（健診結果説明、育児・栄養・介護相談、メンタルヘルス、夜間・休日の医療機関案内など）を、フリーダイヤル24時間無料でご利用が可能です。

❾保健師、看護師、栄養士などによる特定保健指導・健康通信指導を全国的範囲で利用が可能です。

❿健診の関係帳票を全国統一様式とし、又、健診結果の統一管理・継年管理を行うため、受診する医療機関が毎年変わっても、検査結果は継年管理され又、特定健診結果を含めデータベース（XMLデータなど）による検査結果の提供も可能です。

◎本事業についてのお問い合わせ・資料ご請求は、下記までご連絡をお願い申し上げます。

一般財団法人 日本健康文化振興会 渉外部
TEL.03（3316）1111　FAX.03（3316）0645

第40回生活習慣病指導専門職セミナーのご案内

日　時　2013年6月20日（木）10:00～16:30
会　場　イイノカンファレンスセンター
東京都千代田区内幸町2-1-1飯野ビル
交　通　地下鉄・千代田線「霞ケ関」駅C3出口　徒歩1分
参加費　お一人様　5,000円（消費税含む）
お問合せ　日本健康文化振興会　企画室・公益事業課
TEL 03（3316）0948　FAX 03（3316）5261
http://www.healthnet.or.jp

プログラム

時　間	テーマ・講師
10:05 ｜ 11:35	**「認知療法・認知行動療法とコラム」** 講師：**大野 裕**（独）国立精神・神経医療研究センター 認知行動療法センター センター長
13:00 ｜ 14:30	**「コラム（自動思考記録表）の演習」** 講師：**田島 美幸**（独）国立精神・神経医療研究センター 認知行動療法センター 臨床技術開発室長
14:50 ｜ 16:20	**「メンタルヘルス対策：うつ病の予防、対応、支援」** 講師：**中川 敦夫** 慶應義塾大学医学部 クリニカルリサーチセンター 特任講師

食事を摂る順番にもご注意

鏑木 淳一
独立行政法人国立病院機構村山医療センター
内科医長

■健康長寿、すなわち、寝たきりにならず、いつまでもお元気で過ごすためには、食事、運動、心の在り方が重要であることが明らかにされてきた。この中で、最初の食事では、主食のごはん(白米)、おかず(肉料理あるいは魚料理)、サラダ(野菜)のどれから箸をつけるのがよいかがわかってきた。

■特定健診の制度が始まって早くも5年になろうとしている。特定健診で指摘されるメタボリック症候群(いわゆるメタボ)では、おなかの中に、「内臓脂肪」と呼ばれる脂肪細胞がたまってくる。顕微鏡で調べると、メタボリック症候群では、この脂肪細胞が、標準体重の人に比べ、大型の細胞になっている。一方、おなかの奥のほう、お臍の上あたりにある膵臓では、血糖を下げる働きがあるインスリンを産生し、血液中に分泌している。メタボリック症候群で、大型になった脂肪細胞は、このインスリンの働きを悪くする因子を作っている。この結果、血糖値が高くなり、高血圧、脂質異常症も加わり、動脈硬化が進行する。このインスリンの働きが悪い状態は、「インスリン抵抗性」と呼ばれる。

■メタボリック症候群では、血液中のインスリン濃度は低下せず、正常範囲かむしろ高くなっている。メタボリック症候群では、糖尿病を発症する前、空腹の時の血糖値は正常範囲にある。しかし、食後に血糖値が高くなると、インスリンの働きが悪いので、食後の血糖値が高い時間が長くなる。この状態は、「食後高血糖」と呼ばれる。この状態が数年間続くと、インスリンの働きが益々悪くなり、空腹の時の血糖も高くなる結果、「糖尿病」になってしまう。一方、アメリカのボルチモア市で、非常に興味深い研究結果が報告された。この研究では、男性で65歳の時にいろいろな血液検査をし、90歳まで長生きした人の特徴を調べた。この結果、90歳まで長生きした人ほど、65歳の時の血液中インスリン濃度が低いことが明らかにされた。65歳の時の血液中インスリン濃度が高い人ほど、心筋梗塞などで亡くなっていたのである。以上のことから、体の動脈硬化を予防するためには、血糖値を下げるインスリンの分泌を必要最小限にすることが望ましいといえる。

■食事の内容と食後の血糖値、血液インスリン濃度の関連についての指標が、グライセミック・インデックス(glycemic index:以下、GI値)である。GI値とは、ある一定量(例えば、100g)の食品を食べた時に、食後に血糖値が上がるスピードのことである。糖分そのものであるブドウ糖を食べた後、血糖の上昇率を100として、他の食品を摂った後の血糖値の上昇率を相対的に示している。すなわち、GI値が高い食品ほど、少量の摂取でも、食後の血糖値が高くなりやすい。その結果、血液中にインスリンの分泌が多くなり、インスリンの働きが悪くなる「インスリン抵抗性」につながりやすい。血液中にインスリンを過剰に分泌させず、必要最小限のインスリン濃度で血糖値をコントロールするためには、最初にGI値が低い食品を摂取することが良い。これにより、ゆっくりと血糖値が上がることになる。この結果、血液中にインスリンが徐々に分泌される状態となり、インスリンの過剰分泌を避けることができる。

■主な食品のGI値を示す。

GI値90以上	白砂糖、フランスパンなど
GI値80～90	白米、ジャム、ドーナツなど
GI値70～80	赤飯、ベーグルなど
GI値60～70	白米と玄米の混ぜご飯など
GI値50～60	玄米、そば、さつまいもなど
GI値40～50	豆腐、ごぼう、肉、魚など
GI値30～40	納豆、卵、りんごなど
GI値20～30	牛乳、きのこ、だいこんなど
GI値20未満	海藻類、ひじきなど

■GI値が低い食品は、色の濃い食べ物、皮・繊維を多く含む食品といえる。急激な血糖値の上昇により、インスリンの過剰分泌が生じ、動脈硬化が進むことを防ぐためには、食品を摂る順番が提案される。

■最初に、野菜、豆類、きのこなど食物繊維が多い食品を食べる。次に、GI値があまり高くなく蛋白質が多い食品、すなわち、おかずの肉料理、魚料理を食べる。最後に、GI値が高い炭水化物中心の食品、すなわち、白米といった主食をおかずと一緒に食べる。なお、白米と玄米の混ぜご飯(例えば、白米:玄米=8:2)にすると、GI値が低くなる。また、玄米の皮に含まれる食物繊維、血圧を下げるカリウム、貧血予防のための鉄分、体の代謝を円滑にし、動脈硬化に関連するホモシステインを下げるビタミンB6、葉酸をとることができ、一石二鳥である。

■食事のカロリーだけではなく、食事を摂る順番も少し気にすることが、健康長寿につながる一つの方法である。

けんこうぶんか No.50 May. 2013　2013年5月25日発行　発行人 佐藤 元彦
発行／一般財団法人 日本健康文化振興会　住所／〒166-0004 東京都杉並区阿佐谷南1-14-1　Tel 03-3316-1111

※無断使用・転載を禁ず