

[総 説]

## 基礎研究者の立場からみたがん緩和医療と適応障害

辻 稔 宮川 和也 武田 弘志

国際医療福祉大学薬学部薬理学分野

(2010年11月19日受理)

**[要旨]** がん患者は、病名の告知や疼痛をはじめ、治療上過剰かつ多様なストレス環境におかれることから、精神面に障害をきたし、治療効果や quality of life (QOL) の低下を招くことが少なくない。したがって、よりよいがん緩和医療を提供するためには、がん患者の精神的苦痛を早期に発見し、適切に軽減させることが重要である。本稿では、がん患者が呈する精神症状のうち最も発現頻度が高い適応障害を取り上げ、本精神症状の特徴や治療法について概観する。また、発がんや疼痛と情動異常との関連に主眼をおいた最近の基礎研究の成果、ならびに著者らがストレス適応研究のために創生し使用しているモデル動物の特徴を紹介し、今後の精神腫瘍学(サイコオンコロジー)研究の展望について考察する。

キーワード: がん, 適応障害, 慢性疼痛, ストレス適応, サイコオンコロジー

## はじめに

我が国では、1981年以降継続して、がんが死亡原因のトップとなっている。このことを背景として、2007年4月には「がん対策基本法」が施行され、さまざまな革新的治療法の研究開発が進められている。すなわち、いまやがんは国民病であり、がんへの対策は国策として位置づけられている。しかし、いまなお、国民の2人に1人ががんに罹患し、3人に1人ががんで亡くなっているのが現状であり、がんによる年間総死亡数は約30万人にのぼる。また、その数は今後、年次推移に依存して増加し、2020年には45～50万人に達すると推計されている。このことは、がん＝(イコール)死のイメージをもたらす原因のひとつであり、患者はがんに関する情報を告知されたときから、精神的苦痛を強いられることになる。世界初の近代ホスピスである、英国 St. Christopher's Hospice の創立者 Cicely Saunders 博士は、患者にみられる苦痛・苦悩を身体的 (physical) 苦痛のみとして一面的にとらえるのではなく、精神的 (mental) 苦痛や社会的 (social) 苦痛、さらにはスピリチュアル (spiritual) な苦痛も含めた総体としてとらえた全人的苦痛 (total pain) の概念を提唱し、

問合せ先: 辻 稔 〒324-8501 大田原市北金丸 2600-1 国際医療福祉大学薬学部薬理学分野

E-mail: mtsuji@iuhw.ac.jp

## 略語一覧

QOL: quality of life

DSM: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders

IL-1 $\beta$ : interleukin-1 $\beta$

IL-6: interleukin-6

TNF- $\alpha$ : tumor necrosis factor- $\alpha$

この全人的苦痛からの解放を目的とすることを緩和医療の理念とした<sup>1)</sup>。すなわち、がん医療においては、がんによる機械的な痛みのみならず、がんによって起こりうるさまざまな苦痛を緩和する必要がある、特に精神的苦痛からの解放には、神経精神科領域の関与がきわめて重要である。

元来、生体には、さまざまなストレス状況に適応するための生理機構が備わっており、このストレス適応機構の減弱や破綻が種々のストレス性精神異常の発症に関係していることが考えられる。一方、がん患者の呈する精神症状のうち、最も高頻度に認められるものは適応障害である<sup>2,3)</sup>。したがって、がん患者で認められる精神症状の病態生理を明らかにし、有効な治療戦略を開発するためには、ストレス適応の観点からの研究推進が重要であると考えられる。著者らは、これまでに、ストレス適応に関わる基礎研究を長年にわたって継続的に行ってきた。本稿では、がん患者が呈する精神症状のうち、特に適応障害に着目し、本精神症状の特徴や治療法の現状について概観する。さらには、発がんおよび疼痛と情動異常との関連に主眼をおいた最近の基礎研究の成果や、著者らがストレス適応研究のために創生したモデル動物の特徴を紹介し、それらを基盤とした精神腫瘍学(サイコオンコロジー)研究の将来展望について考察する。

## がん患者における適応障害の病態と診断・治療

一般に、自己の疾患に関するネガティブな告知を受けた患者は、一時的に挫折感や絶望感などの感情を抱き、ときには病気に罹患している事実そのものを否定することもあるが、その後多くの場合は、時間の経過とともに落ち着きを取り戻し、治療に向き合うことができる。しかしなが

ら、がん患者の場合は、がんを疑う検査や病名の告知にはじまり、疼痛、抗がん剤の副作用、がんの再発など、過剰かつさまざまなタイプのストレス環境におかれることから、精神面の障害が quality of life (QOL) の低下につながる事が少ない。

1983年、Derogatisら<sup>2)</sup>は、米国東海岸の代表的ながんセンター3施設におけるがん患者の精神的苦痛について調査している。この報告では、がんの情報開示が米国でほぼ100%行われるようになった1970年代後半において、無作為に抽出された215名のがん患者を対象に、その精神状態を、当時のアメリカ精神医学会の診断基準(Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM)-III)に準じて評価している。その結果、がん患者の47%が何らかの精神症状を有しており、その内訳は適応障害が32%、うつ病が6%、せん妄が4%、パーソナリティ障害が3%、不安障害が2%であった(図1)。また、わが国においても、国立がんセンターの報告によると、適応障害が34%、うつ病が14%、せん妄が17%などとなっている<sup>3)</sup>。がん患者の精神症状は、患者の治療方針の選択やQOLのみならず、自殺率や家族の生活環境にも影響を及ぼすことから、適切な診断と治療が望まれる。この項では、がん患者の精神症状のなかでも最も発症頻度が高い適応障害を取り上げ、その病態の特徴と、診断・治療の現状について概説する。

1. 病態の特徴

がんに罹患することは生命存続の危機であることから、がんと診断されること自体が、患者にとってはきわめて複

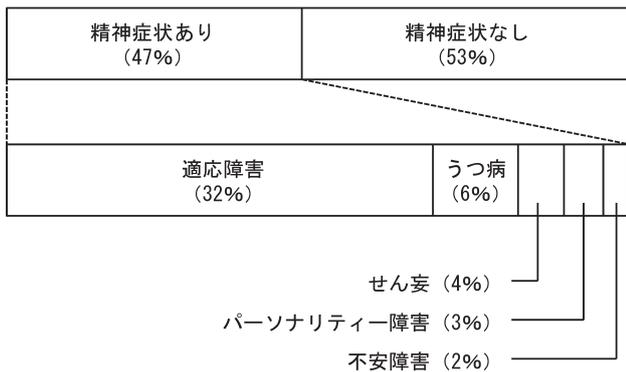


図1 がん患者が呈する精神障害の割合

雑かつ多大なストレスとなる。また、がん患者は、がんの告知のみならず、再発・転移や積極的治療の中止、さらには治療経過中に生じる家庭・仕事・経済面の問題など、多種多様なストレス環境に断続的にさらされることもある。がん患者が示すさまざまなストレス反応は、ある程度はがん診断に対する普遍的な反応であり、数週間で治まる。例えば、ストレスに対するがん患者の一般的な情緒反応は、① 衝撃段階 (2~3日間)、② 不安定段階 (1~2週間)、③ 適応段階 (2週間以後) のような変遷をたどるといわれている(表1)。しかしながら、上記したように約3割強もの患者は、このようなストレスに対する適応が行えず適応障害に陥る<sup>4)</sup>。適応障害のリスクファクターとしては、がんの重症度、疼痛、身体機能の喪失などの医学的要因、悲観的な認知傾向、うつ病の既往、アルコール乱用や依存などの心理的要因、ソーシャルサポートの不足、経済的な問題などの社会的要因が挙げられる。また、適応障害は、うつ病の予備軍であり、これら疾患の精神症状はがん患者のQOLの低下にとどまらず、患者の自殺や介護者の過剰負担の原因にもなりうる。

2. 診断と治療

DSM-IV<sup>5)</sup>によれば、適応障害は、ストレスを受けた時点から3カ月以内に発症し、症状が予測を超えたものであるか、あるいは症状により日常生活に支障をきたす場合に診断される(表2)。具体的な症状は、不安・抑うつ・焦燥・過敏・混乱などの精神症状、不眠・食欲不振・全身倦怠感・易疲労感・頭痛・肩こり・腹痛などの身体症状、さらには家族や医療者への攻撃・遅刻や欠勤・過剰飲酒・引きこもりなどの問題行動と、多岐にわたる。また、がん患者の適応障害に関する臨床的問題のひとつとして、不安や抑うつなどの精神症状が、医療現場において見落とされやすいことが挙げられる。近年、これらの問題を解決するための手段としてさまざまなスクリーニング法が開発されており、適応障害の早期発見に役立っている<sup>6)</sup>。

適応障害の治療においては、がんの病状や今後の治療の見通しに加えて、患者を取り巻く環境なども考慮した、個別的な治療が必要とされている。現在、そのような治療の主軸となっているものは、患者の心理的苦痛や生活の支障の軽減を目的とした、支持的療法、認知行動療法、集団療法、対人関係療法、問題解決療法、イメージ療法

表1 ストレスに対するがん患者の一般的な情緒反応

第1期 衝撃段階 (2~3日間*)	第2期 不安定段階 (1~2週間*)	第3期 適応段階 (2週間以後*)
ショック	不安	現実の受け入れ
否認	抑うつ	現実的な考え方
絶望	不眠	現実的な対応

\*各段階の日数はひとつの目安。

などの精神療法である<sup>7,8)</sup>。これらの療法により、不安や抑うつなどの精神症状が軽減することは実証されているものの、その一方、これら臨床的事実を裏づける科学的根拠は、質・量ともにいまだ不十分であることは否めない。また、精神療法のみでは効果が不十分なときや、患者の苦痛が著しい場合には、睡眠導入剤、抗不安薬、抗うつ薬などの向精神薬を用いる場合もある。しかしながら、がん患者の適応障害レベルの精神症状に対する薬物療法の有効性を検証した報告はきわめて少なく<sup>9-14)</sup>、かつ、有効であるとの報告<sup>9,11,12)</sup>と無効であるとの報告<sup>10,13,14)</sup>が共存している。このような現状を踏まえると、がん患者における適応障害の病態をより詳細に明らかにし、薬物療法を含めた有効な治療戦略を構築するための研究を推進していくことは、現在の緩和医療に課せられた大きな課題のひとつであると考えられる。なお、昨年本邦に新たな抗うつ薬としてミルタザピンが市場導入されたが、近年、本薬剤ががん患者の適応障害やうつ病に有効であることが複数報告されていることは興味深い<sup>15-18)</sup>。

### がん患者における適応障害の病態解明を 目指した基礎研究

がん患者で認められる適応障害の発症には、どのような要因が関わっているのであろうか。まず、がんへの罹患によりさらされる過剰な心理的ストレス状況が、種々の精神症状の発症の一因となっていることが考えられる。しかしながら、この仮説を証明する科学的根拠はまだ乏しく、さらなる研究成果の累積が待たれるところである。一方、最近の基礎研究では、がんに伴って生じる強度かつ持続的な痛みや、がん細胞から放出される液性因子が、情動障害を引き起こすことを示唆する報告がなされている<sup>19-22)</sup>。この項の前半では、これら知見の概要を紹介し、発がんとは情動異常との病態生理学的関連について考察する。

また、適応障害は、生体のストレスに対する恒常性維持の異常を基盤とした疾患である。したがって、発がんと共に伴って生じる疼痛等のストレスが、生体の恒常性維持機構（ストレス適応機構）に及ぼす影響を考究することは、がん患者で認められる適応障害の病態解明や有効な治療戦略開発の一助になるものと考えられる。近年、著者らは、ストレス適応に関わる脳機能の解明を目指した基礎研究に

取り組んでいる。この項の後半では、ストレス適応研究の基盤となるストレス学説を概説するとともに、それら学説に基づいて著者らが作製し使用しているモデル動物の特徴について紹介する。さらには、それらモデル動物を用いた今後の緩和医療研究の将来展望について考察する。

#### 1. 慢性疼痛と情動障害

元来、痛覚は、生体の防御機構として必要不可欠なものであるが、がん性疼痛などの病的な痛みは生体にとって過剰なストレス刺激となり、患者のQOLを著しく低下させる。これまでの解剖学的な研究成果の累積により、痛覚の伝導経路は、前帯状回、視床下部および扁桃体などの情動反応に重要な脳部位に、直接的または間接的に入力していることが知られている<sup>23-25)</sup>。したがって、痛覚伝達経路を介した痛み情報そのものが、情動調節に重要な脳部位の神経機能に影響を及ぼし、情動障害を引き起こす可能性が推察される。実際に最近の研究では、慢性疼痛モデル動物の帯状回や扁桃体において、神経系の器質的・機能的変化に起因した情動変化が惹起されること、さらに、抗うつ薬の帯状回および扁桃体への微量投与が、慢性疼痛下での情動変化を抑制することが確認されている<sup>19-21)</sup>。これらの知見は、がん治療における疼痛管理が、がん患者の精神症状発現の抑制や緩解の観点からも、きわめて重要であることを示唆する。

#### 2. 発がんとは情動障害

がん細胞がさまざまなサイトカインやケモカインを放出することは広く知られており<sup>26)</sup>、また、これらの液性因子が情動性の調節に関与していることも明らかにされている<sup>27)</sup>。したがって、がん患者で認められる精神症状が、がん細胞から放出される液性因子によって引き起こされる可能性も示唆される。最近、Pyterら<sup>22)</sup>は、乳がんモデルラットを作製し、情動行動の異常をはじめとする本モデルラットの病態生理学的特徴を多角的に評価した。その結果、乳がんを発現させたラットでは、海馬におけるinterleukin-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ )、interleukin-6 (IL-6) およびtumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) の発現量の増加に伴い、うつ様行動ならびに強迫性行動が顕著に認められることを明らかにした。また、急性ストレス刺激に対する血中コルチコステロン濃度の上昇率が減弱していること、さらには、ストレス応答に重要な視床下部-下垂体-副腎系の上位

表2 適応障害の判断基準 (DSM-IV)

A	: はっきりと確認できるストレス因子に反応して、3カ月以内に症状が出現する
B	: 以下のどちらかで示されるほど重症である ① そのストレス因子からの予測をはるかに超えた苦痛 ② 社会的または職業的（学業上の）機能の著しい障害
C	: 他の精神障害の基準を満たしていない
D	: 症状は死別反応を示すものではない
E	: そのストレス因子が終結すると、症状は6カ月以上持続しない

中枢として働き、コルチコステロン分泌調節に関与している海馬のグルココルチコイド受容体およびミネラルコルチコイド受容体の mRNA 発現が増加していることも確認している。がん細胞から分泌される液性因子と情動異常の発症とを関連づける直接的な証明はまだなされていないが、この観点での研究の推進も、がん患者の精神症状発現の抑制や緩解に結びつくことが考えられる。

### 3. ストレス適応の概念と情動異常

元来、ストレスとは、「物体にある力が加わったときに生じる物体内の力の不均衡（歪み）」と定義される物理・工学用語である。ストレス科学の大家である Selye<sup>28, 29)</sup> は、このストレスという用語を医学・生理学領域にはじめて導入し、「ストレスとは、生体の中におこる生理的および心理的な歪みであり、このストレスをつくり出すものが外部から加えられるストレス（ストレス刺激）である」と述べている。そして、ストレス刺激の種類としては、物理的、化学的、生物的、心理的および社会的なものを挙げ、これら多彩なストレス刺激が共通して生体内で引き起こすストレス状態（胸腺・脾臓の萎縮、胃・十二指腸潰瘍、副腎の肥大など）を汎適応症候群と総称した。さらに、このようなストレス刺激に対する生体反応（ストレス反応）を、① 生体のストレス刺激に対する抵抗力が一過性に減弱する「警告反応期」、② 生体の恒常性維持機構が機能してストレス刺激に対する抵抗力が増大する「抵抗期」、および③ 過度のストレス刺激により生体の恒常性維持機構が破綻し適応力を失う「疲憊期」の三期に分け、本来ストレス反応は、ストレス刺激に対する生体の防御反応として必要不可欠なものであるが、ストレス刺激が過剰な場合には一転して病的状態の原因となることを示している

(図 2)。すなわち、健常な状態では、日々「警告反応期」と「抵抗期」が繰り返されることによりストレス状況への適応が形成されるのに対し、過度のストレス状況下では「疲憊期」に陥り、諸種のストレス関連疾患の発症リスクが高まるものと考えられる。したがって、ストレス適応の形成に関与する脳機能を考究することは、不安や抑うつなどのストレス性情動異常の発症機構の解明のみならず、これら異常の予防や治療を行ううえでの新たな戦略の提言にもつながる重要な課題である。

### 4. ストレス適応研究におけるモデル動物の創生とがん緩和医療研究への応用

前記した Selye<sup>28, 29)</sup> のストレス学説に基づいてストレス適応に関する基礎研究を行う場合、モデル動物の創生が重要である。1980 年代中頃、Kennett ら<sup>30-32)</sup> は、ラットに同一のストレス刺激を慢性的に負荷すると、急性負荷時に惹起される種々のストレス反応が減弱することを見出し報告した。この反応性の減弱は、ストレス刺激に対して生体の恒常性維持機構が機能した結果生じる適応現象ととらえることができることから、ストレス適応の形成機構を考究するうえで有用なモデルと考えられる。そこで著者らは、本モデルの特徴をより明確にすることを目的として、負荷するストレス刺激の強度と適応形成との関連性について詳細に検討した<sup>33, 34)</sup>。ラットへの単回拘束ストレス刺激の負荷により、さまざまな急性ストレス反応（体重・摂食量・摂水量および情動行動の低下、血中コルチコステロン濃度の上昇など）が誘発されるが、これらストレス反応は、1 時間の拘束ストレス刺激を 1 日 1 回 7 日間慢性負荷することによりほぼ消失し、ストレスへの適応が形成される。一方、このような適応現象は、拘束ストレス刺激の負荷時間

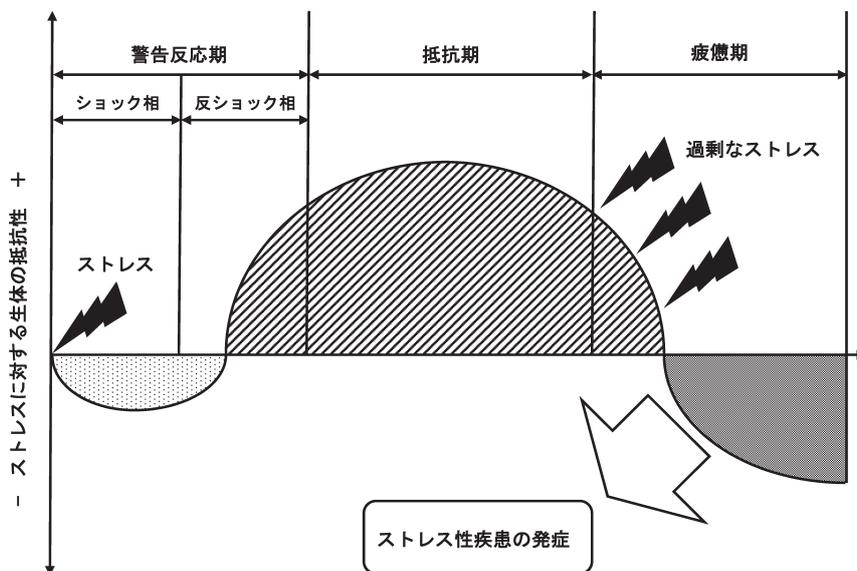


図 2 ストレスに対する生体反応（文献 34 より引用、和訳・改変）

を4時間に延長した場合では認められず、むしろ種々の病的変化(情動行動の低下、副腎の肥大、胸腺および脾臓の萎縮など)が発現する。すなわち、ストレス刺激の負荷強度を変えることにより、ストレス適応モデルと非適応モデルを創生できることが明らかとなっている(図3)。なお、最近著者らは、ラットに加えてマウスを用いても、同様のモデル動物を作製できることを確認している。

Selye<sup>28, 29)</sup>のストレス学説を踏まえて考察すると、がんに伴って生じる著しい慢性疼痛やがん由来の液性因子が脳内のストレス適応機構の破綻を招き、このことが適応障害をはじめとするがん患者における情動異常発症の一因となっている可能性が推察される。したがって、今後、慢性疼痛や発がんが上記したストレス適応あるいは非適応モデル動物の情動性等に及ぼす影響や、その発現機構を検討することが、がん患者における適応障害の病態解明の一助になるものと考えられる。

おわりに

現在、わが国のがん緩和医療は日々充実が図られており、精神的側面に関しても、精神腫瘍学(サイコオンコロジー)の発展を背景として積極的な介入が試みられている。がん医療の現場では多くのがん患者が精神症状に苦しんでおり、このことが、がん治療の有効性に少なからず悪影響を及ぼしている。したがって、がん患者における精神

症状の早期発見・治療は、患者の精神的苦痛を軽減させることのみならず、よりよいがん治療の提供につながるものと考えている。本稿では、基礎研究者の立場から、がん患者でもっとも多く認められる精神症状である適応障害について概観し、本障害の病態解明や新たな治療戦略の構築に寄与すると考えられる基礎研究の一端を紹介した。今後、がん患者の多様な精神症状に対応し、より質の高い緩和医療を提供するために、精神腫瘍学(サイコオンコロジー)分野の臨床ならびに基礎研究がますます発展することを期待して本稿を終える。

文 献

- 1) 恒藤 暁. 緩和医療における“Total Pain”の考え方. 臨床麻 2004; 28: 581-588.
- 2) Derogatis LR, Morrow GR, Fetting J, et al. The prevalence of psychiatric disorders among cancer patients. JAMA 1983; 249: 751-757.
- 3) Akechi T, Nakano T, Okamura H, et al. Psychiatric disorders in cancer patients: Descriptive analysis of 1721 psychiatric referrals at two Japanese cancer center hospitals. Jpn. J. Clin. Oncol. 2001; 31: 188-194.
- 4) 秋月伸哉, 内富庸介. がん患者の精神症状とその早期発見. 医学のあゆみ 2003; 205: 898-902.
- 5) 高橋三郎, 大野 裕, 染谷俊之訳. DSM-IV-TR 精神疾患の診断・統計マニュアル. 医学書院, 2004; p.645-649.
- 6) 清水 研. がん治療中の精神症状のスクリーニング. 緩和医療学 2008; 10: 17-22.
- 7) 明智龍男. 適応障害の理解とケアーがん医療における適応障害と精神療法一. 緩和ケア 2009; 19: 210-212.

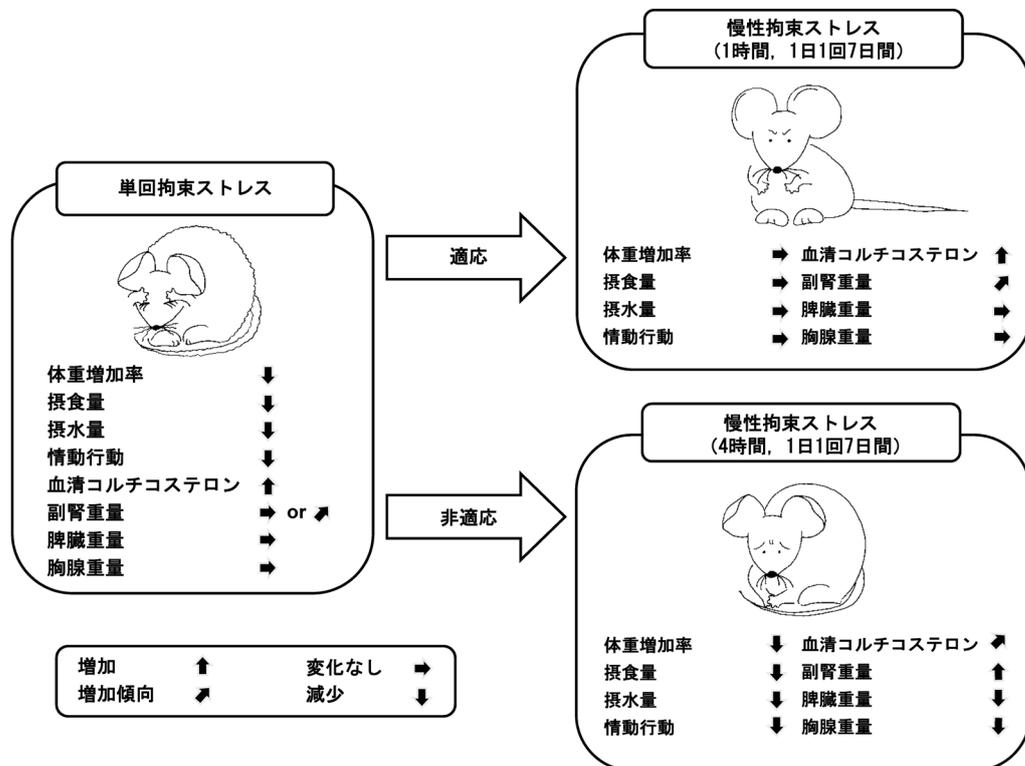


図3 ストレス適応および非適応モデルの特徴 (文献34より引用, 和訳・改変)

- 8) 岩満優美. 適応障害の理解とケア—適応障害患者に対する心理療法—. 緩和ケア 2009; 19: 210-212.
- 9) Holland JC, Morrow GR, Schmale A, et al. A randomized clinical trial of alprazolam versus progressive muscle relaxation in cancer patients with anxiety and depressive symptoms. *J. Clin. Oncol.* 1991; 9: 1004-1011.
- 10) Razavi D, Allilaire JF, Smith M, et al. The effect of fluoxetine on anxiety and depression symptoms in cancer patients. *Acta Psychiat. Scand.* 1996; 94: 205-210.
- 11) Razavi D, Kormoss N, Collard A, et al. Comparative study of the efficacy and safety of trazodone versus clorazepate in the treatment of adjustment disorders in cancer patients: a pilot study. *J. Int. Med. Res.* 1999; 27: 264-272.
- 12) Fisch MJ, Loehrer PJ, Kristeller J, et al. Fluoxetine versus placebo in advanced cancer outpatients: A double-blind trial of the Hoosier Oncology Group. *J. Clin. Oncol.* 2003; 21: 1937-1943.
- 13) Musselman DL, Somerset WI, Guo Y, et al. A double-blind, multicenter, parallel-group study of paroxetine, desipramine, or placebo in breast cancer patients (stages I, II, III, and IV) with major depression. *J. Clin. Psychiat.* 2006; 67: 288-296.
- 14) Stockler MR, O'Connell R, Nowak AK, et al. Effect of sertraline on symptoms and survival in patients with advanced cancer, but without major depression: A placebo-controlled double-blind randomised trial. *Lancet Oncol.* 2007; 8: 603-612.
- 15) Thompson DS. Mirtazapine for the treatment of depression and nausea in breast and gynecological oncology. *Psychosomatics* 2000; 41: 356-359.
- 16) Pasquini M, Biondi M, Costantini A, et al. Detection and treatment of depressive and anxiety disorders among cancer patients: Feasibility and preliminary findings from a liaison service in an oncology division. *Depress. Anxiety* 2006; 23: 441-448.
- 17) Cankurtaran ES, Ozalp E, Soygur H, et al. Mirtazapine improves sleep and lowers anxiety and depression in cancer patients: Superiority over imipramine. *Support. Care Cancer* 2008; 16: 1291-1298.
- 18) Kim SW, Shin IS, Kim JM, et al. Effectiveness of mirtazapine for nausea and insomnia in cancer patients with depression. *Psychiat. Clin. Neurosci.* 2008; 62: 75-83.
- 19) Narita M, Kaneko C, Miyoshi K, et al. Chronic pain induces anxiety with concomitant changes in opioidergic function in the amygdala. *Neuropsychopharmacology* 2006; 31: 739-750.
- 20) Narita M, Kuzumaki N, Narita M, et al. Chronic pain-induced emotional dysfunction is associated with astrogliosis due to cortical delta-opioid receptor dysfunction. *J. Neurochem.* 2006; 97: 1369-1378.
- 21) Matsuzawa-Yanagida K, Narita M, Nakajima M, et al. Usefulness of antidepressants for improving the neuropathic pain-like state and pain-induced anxiety through actions at different brain sites. *Neuropsychopharmacology* 2008; 33: 1952-1965.
- 22) Pyter LM, Pinerros V, Galang JA, et al. Peripheral tumors induce depressive-like behaviors and cytokine production and alter hypothalamic-pituitary-adrenal axis regulation. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2009; 106: 9069-9074.
- 23) Talbot JD, Marrett S, Evans AC, et al. Multiple representations of pain in human cerebral cortex. *Science* 1991; 251: 1355-1358.
- 24) Bester H, Besson JM, and Bernard JF. Organization of efferent projections from the parabrachial area to the hypothalamus: a Phaseolus vulgaris-leucoagglutinin study in the rat. *J. Comp. Neurol.* 1997; 383: 245-281.
- 25) Bourgeois L, Gauriau C, and Bernard JF. Projections from the nociceptive area of the central nucleus of the amygdala to the forebrain: a PHA-L study in the rat. *Eur. J. Neurosci.* 2001; 14: 229-255.
- 26) Nicolini A, Carpi A, and Rossi G. Cytokines in breast cancer. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2006; 17: 325-337.
- 27) Dantzer R. Cytokine, sickness behavior, and depression. *Neurol. Clin.* 2006; 24: 441-460.
- 28) Selye H. Syndrome produced by diverse nocuous agents. *Nature* 1936; 138: 32.
- 29) Selye H. The general adaptation syndrome and the diseases of adaptation. *J. Clin. Endocrinol.* 1946; 6: 117-230.
- 30) Kennett GA, Dickinson SL, and Curzon G. Enhancement of some 5-HT-dependent behavioral responses following repeated immobilization in rats. *Brain Res.* 1985; 330: 253-263.
- 31) Kennett GA, Dickinson SL, and Curzon G. Central serotonergic responses and behavioral adaptation to repeated immobilization: The effect of the corticosterone synthesis inhibitor metyrapone. *Eur. J. Pharmacol.* 1985; 119: 143-152.
- 32) Kennett GA, Chaouloff F, Margaret M, et al. Female rats are more vulnerable than males in an animal model of depression: The possible role of serotonin. *Brain Res.* 1986; 382: 416-421.
- 33) Takeda H, Takada K, Matsumiya T, et al. The role of brain serotonergic nervous systems in the formation mechanisms of stress adaptation. *Method. Find. Exp. Clin. Pharmacol.* 1996; 18: 93-98.
- 34) Tsuji M, Takeda H, and Matsumiya T. Brain 5-HT<sub>1A</sub> receptors as important mediators in the development of stress adaptation. *Curr. Neuropharmacol.* 2003; 1: 315-324.

# Palliative Cancer Medicine and Adjustment Disorder from the Viewpoint of Basic Scientists

Minoru TSUJI, Kazuya MIYAGAWA, and Hiroshi TAKEDA

Division of Pharmacology, School of Pharmacy, International University of Health and Welfare,  
2600-1 Kitakanemaru, Ohtawara, Tochigi, 324-8501 Japan

**Abstract:** Cancer patients are subjected to severe and various stressful environments in clinical treatment, and the result can be the induction of psychiatric symptoms as well as the impairment of quality of life. It is therefore important that clinicians find the psychiatric symptoms of cancer patients at an early stage, and facilitate their reduction sufficiently for better palliative cancer medicine. The present article reviews the clinical characteristics of adjustment disorder, a most frequently observed mental disorder in cancer patients, including symptoms, diagnosis and treatment. Furthermore, also summarized are recent findings in the basic research focused on the relationship between emotional abnormality and the carcinogenesis or chronic pain. Finally, the animal model, which is a useful for study of stress adaptation, is presented.

**Key words:** cancer, adjustment disorder, chronic pain, stress adaptation, psychooncology