

令和 4 年 6 月 12 日現在

機関番号：24303

研究種目：挑戦的研究(萌芽)

研究期間：2019～2021

課題番号：19K22772

研究課題名(和文) がん患者の自律神経機能解析を基盤としたケアプログラムの開発

研究課題名(英文) Development of care program based on autonomic function analysis in patients with cancer.

研究代表者

山中 龍也 (Yamanaka, Ryuya)

京都府立医科大学・医学部・特任教授

研究者番号：20323991

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 5,000,000円

研究成果の概要(和文)：緩和ケア病棟では、清潔のケアとして機械浴が行われている。機械浴のケアを生理学的・心理学的な指標を用いて検証した。機械浴前後での生理学的指標として腋下温、脈拍数、血圧、心拍変動のスペクトル解析から副交感神経、交感神経、自律神経機能の基礎活動指標の定量評価を実施した。心理学的指標は状態・特性不安検査を使用した。生理学的指標については機械浴後に脈拍数のみ低下傾向を示し、バイタルサイン・自律神経機能の大きな変化は認められず、機械浴の安全性が示唆された。心理学的指標については、状態不安が機械浴後に有意に低下した。また、実際の患者さんの言葉から患者さんへのリラックス効果を示唆する所見が得られた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

がん患者の自律神経機能障害の実態が明らかにされることにより、がん患者の抱える自律神経機能障害を早期に診断し、より科学的なエビデンスに基づくケアプログラム、副作用対策、介入療法の開発の端緒となる可能性が考えられる。

研究成果の概要(英文)：In palliative care hospitals in Japan, mechanical bathing is conducted to maintain cleanliness. The objective of this study was to assess, using physiological and psychological indices, the effects of mechanical bathing care for patients in the terminal stage of cancer. The heart rate variability analysis method was used to measure autonomic nervous system function. The patients' state of anxiety was assessed using the State-Trait Anxiety Inventory (STAI), a psychological index, and patients' verbal responses were also collected after mechanical bathing. Their sympathetic and parasympathetic nervous activity did not differ before and after bathing. A significant difference was found between pre- and post-bathing anxiety, as evaluated by STAI. Patients were more relaxed after mechanical bathing according to STAI evaluation and their verbal responses. The findings suggest that the method of bathing used in this study is safe and pain-relieving for terminal stage cancer patients.

研究分野：臨床腫瘍学

キーワード：がん患者 自律神経機能 ケアプログラム

1. 研究開始当初の背景

自律神経は刻々と変化するストレスに対応し、交感神経・副交感神経を介して重要臓器に指令を出し、心身の適切な状態を維持するという重要な役割を担っている。自律神経機能が異常になると、自律神経のバランスが崩れるばかりか、循環・代謝・消化・呼吸・体温調節・排泄機能・感情など心身の健康を維持する機能に異常が生じ、さらに進むと疾病の誘因となる。自律神経は心身の健康の基礎といえる。従って、自律神経機能を評価することは心身の健康の評価に有用な指標と考えられる。

癌患者の疲労・倦怠感や化学療法や放射線療法などに伴って生じるほか、進行がん患者では50%以上、長期生存者でも30%以上が有しており、それらには自律神経機能障害が関係していることが知られている。従って、がん患者の自律神経機能の評価とそのケアプログラムの開発は意義があるものと考えられる。

2. 研究の目的

健常者を対象にアロマセラピーの効果を自律神経機能検査から評価したものや、がん患者に行われる抗がん剤治療の副作用としての嘔吐を伴う自律神経障害の研究は認められるが、癌種毎および抗がん剤レジメンと自律神経障害やがんサーバイバーの自律神経障害の詳細な検討は行われていない。

自律神経測定器機は起立反射を用いて、従来の器機よりも正確な測定が可能な利点がある。従って、がん患者の自律神経機能障害の実態が明らかにされ、より適切なケアプログラム、副作用対策、薬物療法開発の端緒となる可能性が考えられる。さらに、化学療法誘発自律神経機能障害モデルの *in vitro*, *in vivo* の確立は、将来の化学療法誘発自律神経機能障害の病態の理解とその治療法の開発に貢献するものと考えられる。

3. 研究の方法

がん患者の自律神経機能を主観的・客観的に検討する。がん治療中の患者の自律神経機能異常を明らかにする。主観的な自律神経機能検査は日記式質問調査表検査(身体的自律神経障害検査項目、精神的状態不安検査項目 STAI (state-trait anxiety inventory)) を用いる。客観的自律神経機能測定器機はクロスウェル社の「きりつ名人」を用いる。心電図をモニターし、安静時2分間、起立時2分間、着席時2分間の測定を行う。波形の変動を spectral 解析を行い、自律神経機能の解析を行う。R-R 間隔を用いた心拍変動解析から、周波数解析による副交感神経の指標(HF 成分)、副交感神経/交感神経の指標(LF 成分)、交感神経の指標(L/H 成分)の検討(LF: 動脈圧変動成分、HF: 呼吸成分)による定量評価、および時間領域解析(CVRR)により副交感神経指標の定量評価を行う。データ解析にあたっては各癌種毎に、治療前後の平均値、標準偏差を算出し、群間の差異を反復測定による多重比較検定により検討する。患者の属性として年齢、性別、病名、病期、Performance Status、既往歴、家族歴、現病歴、化学療法の内容(投与薬剤、累積投与量)、放射線療法の内容を診療録から調べる。

In vitro の検討では、GT-1 細胞株は自律神経中枢である視床下部由来のマウス神経細胞株である。37℃, 5%CO₂, DMEM 培養下において抗がん剤ビンクリスチン(VCR)を添加し、細胞増殖能、細胞の形態、細胞骨格系蛋白の変化などを検討する。RT-PCR 法およびウェスタンブロット法での RNA, 蛋白の定量性を検討する。抗がん剤パクリタキセル、オキザリプラチンでも同様の検討を行う。

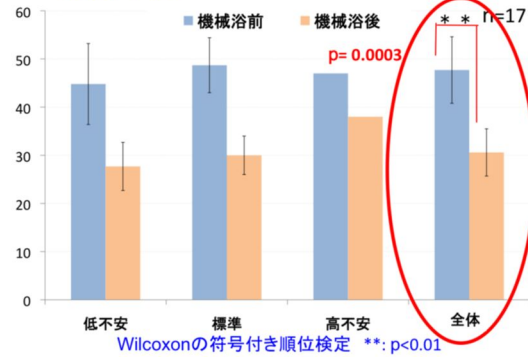
4. 研究成果

緩和ケア病棟では、清潔のケアとして機械浴が行われている。機械浴のケアを生理学的・心理学的な指標を用いて検証した。機械浴前後での生理学的指標として、腋下温、脈拍数、血圧、心拍変動のスペクトル解析から副交感神経、交感神経、自律神経機能の基礎活動指標の定量評価を実施した。また、ギャッジアップ 40° の反応性自律神経活動も評価した。心理学的指標は状態・特性不安検査を使用した。生理学的指標については機械浴後に脈拍数のみ低下傾向を示し、バイタル・自律神経の有意な変動がなく、機械浴の安全性が示唆された。心理学的指標については、状態不安が機械浴後に有意に低下した。また、実際の患者さんの言葉から患者さんへのリラック効果を示唆する所見が得られた。

表 1. 機械浴前後の生理学・心理学指標の変化。(平均値±標準誤差)

指標	機械浴前	機械浴後	p 値
体温 (°C)	36.7±0.5	36.7±0.4	0.8531
収縮期血圧 (mmHg)	117.0±23.4	113.3±21.2	0.1575
拡張期血圧 (mmHg)	67.5±12.7	68.2±11.2	0.6835
心拍数 (/min)	83.8±15.4	81.2±14.9	0.0701
交感神経基礎活動	0.2±0.1	0.2±0.1	0.7253
交感神経反射	0.01±0.10	0.00±0.12	0.4243
副交感神経基礎活動	0.5±0.2	0.6±0.3	0.1609
副交感神経反射	0.01±0.03	0.19±0.23	0.8327
自律神経基礎活動	1.5±0.6	1.6±0.9	0.6431
自律神経反射	0.3±0.5	0.2±0.5	0.5659
状態不安	47.7±6.9	30.6±4.9	<0.0001

状態不安の機械浴前後の平均値



予備的研究として行った、正常人の自律神経機能の検討では、看護学科大学生 121 名 (1 年生 22 名, 2 年生 35 名, 3 年生 23 名, 4 年生 41 名) の起立反射による自律神経機能を検討した。その結果、4 年生は 1-3 年生と比し静止状態では副交感神経の機能低下・交感神経の機能亢進、起立状態では自律神経反射が亢進していた。看護学科大学生は 4 年間の期間内に看護実践能力を身につける教育が求められ、一般の大学生と比しストレス反応が高いと言われている。特に、臨床実習中は心身のバランスを崩す学生がいることが報告されており、我々の結果から 4 年生は 1-3 年生と比し自律神経機能がアンバランスの状態にあることが明らかになった。

さらに、健常者に対する、アロマセラピーが自律神経に与える影響を検討した。交感神経・副交感神経に一定の作用があることが明らかになった。データ解析の結果を論文として発表する準備中である。

In vitro 実験では GT-1 細胞株のピンクリスチン (VCR) 添加による増殖抑制が認められ、細胞増殖能、細胞の形態、細胞骨格系蛋白の変化などの結果を現在解析中である。

さまざまな癌種に対する化学療法レジメン毎に治療経過中の自律神経機能を詳細に検討する予定である。外来化学療法室通院中の患者の副作用対策として骨髄抑制・消化器毒性・皮膚毒性・神経毒性などに注目し、NCI-CTC スケールを用いた評価が日常的に行われているが、がん患者が抱える有害事象としての自律神経障害は広く認知されていない。従って、本研究により、抗がん剤治療中の自律神経障害の実態が明らかになれば、適切なケアプログラム・介入治療の新たな途が開かれる可能性が期待される。

今後、がん患者の自律神経機能障害の実態が明らかにされることにより、がん患者の抱える自律神経機能障害を早期に診断し、より科学的なエビデンスに基づくケアプログラム、副作用対策、介入療法の開発の端緒となる可能性が考えられる。さらに、化学療法誘発自律神経機能障害モデルの *in vitro*, *in vivo* の確立は、将来の化学療法誘発自律神経機能障害の病態の理解とその治療法の開発に貢献するものと考えられる。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計13件（うち査読付論文 11件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 10件）

1. 著者名 Takashima Y, Hamano M, Fukai J, Iwadate Y, Kajiwara K, Kobayashi T, Hondoh H, Yamanaka R.	4. 巻 10(1)
2. 論文標題 GSEA-assisted gene signatures valid for combinations of prognostic markers in PCNSL	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Sci Rep.	6. 最初と最後の頁 8435
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-020-65463-6.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Takashima Y, Hayano A, Yamanaka R.	4. 巻 26(11)
2. 論文標題 Metabolome Analysis Reveals Excessive Glycolysis via PI3K/AKT/mTOR and RAS/MAPK Signaling in Methotrexate-Resistant Primary CNS Lymphoma-Derived Cells	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Clin Cancer Res	6. 最初と最後の頁 2754-2766
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1158/1078-0432.CCR-18-3851.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Takashima Y, Kawaguchi A, Iwadate Y, Hondoh H, Fukai J, Kajiwara K, Hayano A, Yamanaka R.	4. 巻 15(2)
2. 論文標題 miR-101, miR-548b, miR-554, and miR-1202 are reliable prognosis predictors of the miRNAs associated with cancer immunity in primary central nervous system lymphoma	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 PLoS One	6. 最初と最後の頁 e0229577
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0229577.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 高島康郎, 山中龍也	4. 巻 46(8)
2. 論文標題 中枢神経系原発悪性リンパ腫のがん細胞ダイレトリプログラミング候補因子の同定.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Medical Science Digest	6. 最初と最後の頁 52-53
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 高島康郎, 山中龍也	4. 巻 3(13)
2. 論文標題 中枢神経系原発悪性リンパ腫における予後予測因子の次世代がん治療再生への応用.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Precision Medicine	6. 最初と最後の頁 1231-1232
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Takashima Yasuo, Kawaguchi Atsushi, Iwate Yasuo, Hondoh Hiroaki, Fukai Junya, Kajiwara Koji, Hayano Azusa, Yamanaka Ryuya	4. 巻 14
2. 論文標題 MicroRNA signature constituted of miR-30d, miR-93, and miR-181b is a promising prognostic marker in primary central nervous system lymphoma	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 PLOS ONE	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0210400	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Tamura Saori, Sakaguchi Koichi, Yamanaka Ryuya	4. 巻 6
2. 論文標題 Concerns and Returns to Work in Patients with Breast Cancer Receiving Outpatient Chemotherapy: a Pilot Study	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Asia-Pacific Journal of Oncology Nursing	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.4103/apjon.apjon_58_18	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Hayano A, Takashima Y, Yamanaka R.	4. 巻 24
2. 論文標題 Cell-type-specific sensitivity of bortezomib in the methotrexate-resistant primary central nervous system lymphoma cells.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Int J Clin Oncol	6. 最初と最後の頁 1020-1029
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10147-019-01451-9	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Takashima Yasuo, Kawaguchi Atsushi, Hayano Azusa, Yamanaka Ryuya	4. 巻 14
2. 論文標題 CD276 and the gene signature composed of GATA3 and LGALS3 enable prognosis prediction of glioblastoma multiforme	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 PLOS ONE	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0216825	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Takashima Yasuo, Kawaguchi Atsushi, Sato Ryuichi, Yoshida Kenichi, Hayano Azusa, Homma Jumpei, Fukai Junya, Iwadate Yasuo, Kajiwara Koji, Ishizawa Shin, Hondoh Hiroaki, Nakano Masakazu, Ogawa Seishi, Tashiro Kei, Yamanaka Ryuya	4. 巻 9
2. 論文標題 Differential expression of individual transcript variants of PD-1 and PD-L2 genes on Th-1/Th-2 status is guaranteed for prognosis prediction in PCNSL	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-019-46473-5	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Takashima Yasuo, Yoshimura Takeshi, Kano Yuichiro, Hayano Azusa, Hondoh Hiroaki, Ikenaka Kazuhiro, Yamanaka Ryuya	4. 巻 19
2. 論文標題 Differential expression of N-linked oligosaccharides in methotrexate-resistant primary central nervous system lymphoma cells	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 BMC Cancer	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12885-019-6129-8	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Takashima Yasuo, Kawaguchi Atsushi, Yamanaka Ryuya	4. 巻 8
2. 論文標題 Promising Prognosis Marker Candidates on the Status of Epithelial?Mesenchymal Transition and Glioma Stem Cells in Glioblastoma	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Cells	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/cells8111312	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Takashima Yasuo, Kawaguchi Atsushi, Fukai Junya, Iwadate Yasuo, Kajiwara Koji, Hondoh Hiroaki, Yamanaka Ryuya	4. 巻 16
2. 論文標題 Survival prediction based on the gene expression associated with cancer morphology and microenvironment in primary central nervous system lymphoma	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 PLOS ONE	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0251272	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -

[学会発表] 計8件(うち招待講演 0件/うち国際学会 0件)

1. 発表者名 高島康郎, 早野あづさ, 山中龍也.
2. 発表標題 メトトレキサート耐性原発性中枢神経系リンパ腫におけるmTORおよび低酸素シグナル伝達経路による解糖系の亢進.
3. 学会等名 第79回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 高島康郎, 川口淳, 山中龍也.
2. 発表標題 膠芽腫における上皮間葉転換およびグリオーマ幹細胞に関する遺伝子発現による予後予測.
3. 学会等名 第43回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Takashima Y, Kawaguchi A, Iwadate Y, Hondoh H, Fukai J, Kajiwara K, Hayano A, Yamanaka R
2. 発表標題 The miRNA signature constituted of miR-30d, miR-93, and miR-181b as promising prognostic markers in primary CNS lymphoma.
3. 学会等名 第78回日本癌学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 大北沙由利, 岩脇陽子, 末平智子, 安田照美, 中西正芳, 大辻英吾, 山中龍也
2. 発表標題 消化器がん患者に対する足浴の生理学・心理学的効果の検討.
3. 学会等名 第57回日本癌治療学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 高島康郎, 川口淳, 佐藤隆一, 吉田健一, 早野あづさ, 本間順平, 深井順也, 岩立康男, 梶原浩司, 石澤伸, 本道洋昭, 中野正和, 小川誠司, 田代啓, 山中龍也.
2. 発表標題 中枢神経系原発悪性リンパ腫におけるTh1/Th2バランスとPD-1およびPD-L2遺伝子発現による予後予測.
3. 学会等名 第42回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 山田親代, 岩脇陽子, 森本昌史, 夜久均, 山中龍也.
2. 発表標題 心臓血管手術後ICU入室した患者の入院前と退院時のQOLの変化 ~SF-36を用いて.
3. 学会等名 第48回日本集中治療医学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 高島康郎, 川口淳, 岩立康男, 本道洋昭, 深井順也, 梶原浩司, 早野あづさ, 山中龍也.
2. 発表標題 中枢神経系原発悪性リンパ腫におけるがん免疫マイクロRNAによる予後予測.
3. 学会等名 第80回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 高島康郎, 川口淳, 深井順也, 岩立康男, 梶原浩司, 本道洋昭, 山中龍也.
2. 発表標題 中枢神経系原発悪性リンパ腫におけるがんの形態及び微小環境に関連する遺伝子の発現パターンによる予後予測
3. 学会等名 第44回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

<p>プレスリリース: 再発脳腫瘍モデルにおけるがんの代謝経路とATPエネルギー産生経路の解明 https://www.kpu-m.ac.jp/doc/news/2020/20200304.html https://www.kpu-m.ac.jp/doc/news/2020/files/23279.pdf ホームページ https://square.umin.ac.jp/kpum-yamanaka1/index.html</p>
--

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	高島 康郎 (Takashima Yasuo) (50621083)	京都府立医科大学・医学(系)研究科(研究院)・特任准教授 (24303)	
研究分担者	田村 沙織 (Tamura Saori) (50756210)	大阪大学・医学系研究科・助教 (14401)	
研究分担者	川口 淳 (Kawaguchi Atsushi) (60389319)	佐賀大学・医学部・教授 (17201)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------