

平成 30 年 6 月 11 日現在

機関番号：24303

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2016～2017

課題番号：16K15903

研究課題名(和文) がん患者のR-R間隔心拍変動による自律神経機能解析からのケアプログラムの開発

研究課題名(英文) Development of care program analyzing autonomic nervous function in cancer patients.

研究代表者

山中 龍也 (Yamanaka, Ryuya)

京都府立医科大学・医学部・教授

研究者番号：20323991

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,600,000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。また、ギャップアップ40°の反心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、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。

研究成果の概要(英文)：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. Twenty-four patients were enrolled in this study. 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 ($P < 0.0001$). 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は意義があるものと考えられる。健常者を対象にアロマセラピーの効果や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(Ekholm EM, Cancer 88(9), 2000; Morrow GR, J Auton Nerv Syst 78(1), 1999)、癌種および抗がん剤レジメンと自律神経障害やがんサ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。

2. 研究の目的

がん患者の自律神経機能を主観的・客観的に検討し、治療中あるいは治療後長期経過後の自律神経機能異常を明らかにする。また、入浴ががん患者に与えるリラクセーションの効果を科学的に検証する。今回用いる自律神経機能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行える利点がある。

従って、今回の研究により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、適切なケアプログラム、薬物療法の開発の端緒となる可能性が考えられる。また、入浴を根拠のある安楽の看護ケアとして位置づける予備的研究になりうる。さらに、がん患者の自律神経障害の薬物療法の開発の目的で、化学療法誘発自律神経機能障害モデルを *in vitro*, *in vivo* で作製する。

3. 研究の方法

緩和ケア病棟入院患者の機械浴に対する生理的・心理的影響からその安全性について検討した。

研究期間は平成28年2月～平成29年3月。対象者は緩和ケア病棟に入院している患者20名。機械浴前後で腋下温、脈拍数、血圧と、副交感神経の指標(CCVHF)、交感神経の指標(CCVL/H)を検討し時間領域解析(CVRR)により自律神経機能指標の定量評価を実施した。また、ギャジアップ40°の反応性自律神経基礎活動(反応性CVRR)、交感神経反射(反応性CCVL/H)、副交感神経反射(反応性CCVHF)も評価した。心理学的指標はSTAIを使用した。データ解析にはSPSS統計ソフトを使用し、機械浴前後でそれぞれの平均値、標準偏差を算出し群間の差異をWilcoxon符号付順位検定により比較検討した。

4. 研究成果

対象者は男性11名、女性9名。年齢は71.7 ± 12.0歳。病期は全てがstage 4。Performance Statusは3が16名、4が4名0～2は0名。機械浴日からの生存期間は0～30日間以内が12名、30～60日間以内が5名、60～90日間以内が2名。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た(p = 0.05)(図1)。

生理学的指標の機械浴前後の平均値

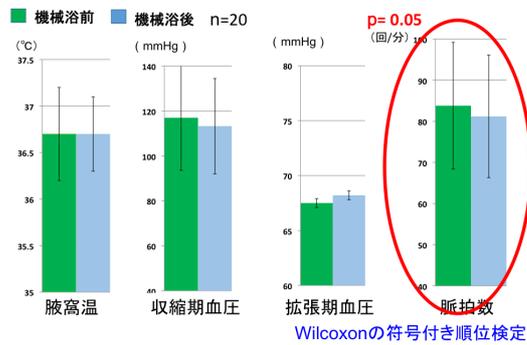


図 1

心理学的指標については、STAI(状態不安)が機械浴後に有意に低下した ($p = 0.0003$) (図 2)。

状態不安の機械浴前後の平均値

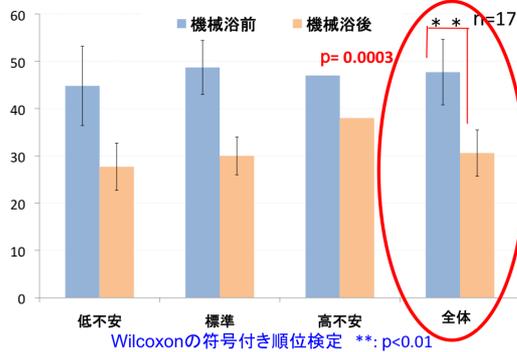


図 2

終末期がん患者に対する機械浴は、生理学的には循環動態に大きな変動を及ぼさず、心理学的には不安が低下しリラックスな状態であったことから、安全で安楽な看護ケアであることが示唆された。

5 . 主な発表論文等 (全て査読あり)

[雑誌論文](計 19 件)

1. Takashima Y, Sasaki Y, Hayano A, Homma J, Fukai J, Iwadate Y, Kajiwaru K, Ishizawa S, Hondoh H, Tokino T and Yamanaka R. Target amplicon exome-sequencing identifies promising diagnosis and prognostic markers involved in RTK-RAS and PI3K-AKT signaling as central oncopathways in primary central nervous system

lymphoma. *Oncotarget* 9:27471-27486, 2018.

<https://doi.org/10.18632/oncotarget.25463>.

2. Yamada C, Iwawaki Y, Harada K, Fukui M, Morimoto M, Yamanaka R. Frequency and risk factors for subsyndromal delirium in an intensive care unit. *Intensive & Critical Care Nursing* 2018 Mar 29. [Epub ahead of print] doi: 10.1016/j.iccn.2018.02.010.

3. Takashima Y, Kawaguchi A, Kanayama T, Hayano A, Yamanaka R. Correlation between lower balance of Th2 helper T-cells and expression of PD-L1/PD-1 axis genes enables prognostic prediction in patients with glioblastoma. *Oncotarget* 9(27), 19065-19078, 2018. doi: 10.18632/oncotarget.24897.

4. Yamanaka R, Morii K, Shinbo Y, Sano M, Homma J, Tsuchiya N, Yajima N, Tsukamoto Y, Ogura R, Natsumeda M, Aoki H, Akiyama K, Saitoh T, Tamura T, Hondoh H, Kawaguchi A, Takahashi H, and Fujii Y : Late relapse of primary central nervous system lymphoma. *Leukemia Lymphoma* 58(2):475-477, 2017.

5. Yamanaka R, Morii K, Sano M, Homma J, Yajima N, Tsukamoto Y, Ogura R, Natsumeda M, Aoki H, Akiyama K, Saitoh T, Hondoh H, Kawaguchi A, Takahashi H, and Fujii Y : Long-term survivors of primary central nervous system lymphoma. *Jpn J Clin Oncol* 47(2), 101-107, 2017. doi: 10.1093/jjco/hyw171.

6. Tamura S, Mitsuki S, Yamanaka R :Anxiety in cancer patients receiving outpatient chemotherapy based on their employment status—improving patient support. *Cephal Review* March, 2819-2827, 2017.

7. Ma C, Horlad H, Pan C, Yano H, Ohnishi K, Fujiwara Y, Matsuoka M, Lee A, Niidome T, Yamanaka R, Takeya M, Komohara Y. Stat3 inhibitor abrogates the expression of PD-1 ligands on lymphoma cell lines. *Journal of Clinical and Experimental Hematopathology*

57(1):21-25, 2017. doi: 10.3960/jslrt.17006.

8. Fujimoto S, Iwawaki Y, Takishita Y, Yamamoto Y, Murota M, Yoshioka S, Hayano A, Hosokawa T, Yamanaka R. Effects and safety of mechanical bathing as a complementary therapy for terminal stage cancer patients from the physiological and psychological perspective: A pilot study. *Jpn J Clin Oncol* 47(11):1066-1072, 2017. doi: 10.1093/jjco/hyx122

9. Hayano A, Komohara Y, Takashima Y, Takeya H, Homma J, Fukai J, Iwadate Y, Kajiwara K, Ishizawa S, Hondoh H and Yamanaka R. Programmed Cell Death Ligand 1 Expression in Primary Central Nervous System Lymphomas: A Clinicopathological Study. *Anticancer Res* 37(10):5655-5666, 2017.

10. Yamanaka R, Hayano A: Secondary glioma following acute lymphocytic leukemia: Therapeutic implications. *Neurosurg Rev* 40(4):549-557, 2017.
doi: 10.1007/s10143-016-0733-8.

11. Yamanaka R, Hayano A, Kanayama T: Radiation-induced meningiomas: an exhaustive review of the literature. *World Neurosurg* 97:635-644, 2017.
doi: 10.1016/j.wneu.2016.09.094.

12. Yamanaka R, Hayano A: Radiation-induced sarcomas of the central nervous system: a systematic review. *World Neurosurg* 98:818-828, 2017.
doi: 10.1016/j.wneu.2016.11.008.

13. Yamanaka R, Hayano A: Secondary craniofacial sarcomas following retinoblastoma: a systematic review. *World Neurosurg* 101:722-730, 2017.
doi: 10.1016/j.wneu.2017.02.031.

14. Yamanaka R, Hayano A: Radiation-induced schwannomas and neurofibromas: a systematic review. *World Neurosurg* 104:713-722, 2017.
doi: 10.1016/j.wneu.2017.05.066.

15. Yamanaka R, Hayano A. Radiation-induced malignant peripheral nerve sheath tumors: a systematic review. *World Neurosurg* 105:961-970, 2017.
doi: 10.1016/j.wneu.2017.06.010.

16. Yamanaka R, Hayano A, Takashima Y: Trilateral retinoblastoma: a systematic review of 211 cases. *Neurosurg Rev* 2017 Aug 16. [Epub ahead of print] doi: 10.1007/s10143-017-0890-4.

17. Yamanaka R, Abe E, Sato T, Hayano A and Takashima Y. Secondary Intracranial Tumors Following Radiotherapy for Pituitary Adenomas: A Systematic Review. *Cancers (Basel)* 9(8); 2017.
doi: 10.3390/cancers9080103.

18. Nakajima S, Morii K, Takahashi H, Fujii Y, Yamanaka R: Prognostic significance of S-phase fractions in peritumoral invading zone analyzed by laser scanning cytometry in patients with high-grade glioma (preliminary study). *ONCOLOGY LETTERS* 11:2106-2110, 2016.

19. Yamanaka R, Hayano A, Kanayama T: Radiation-induced gliomas: A comprehensive review and meta-analysis. *Neurosurg Rev* 2016 Oct 5. [Epub ahead of print]

〔学会発表〕(計9件)

1. Tamura S, Hayama Y, Mitsuki S, Sakaguchi K, Yamanaka R. Relationship Between Stress and Saliva Biomarkers in Breast Cancer Patients Receiving Outpatient Chemotherapy The Asian Conference on Psychology & The Behavioral Sciences. Kobe, March 22-24, 2018.

2. Tamura S, Mitsuki S, Sakaguchi K, Yamanaka R. Anxiety and return to work in breast cancer patients receiving outpatient chemotherapy. The Asian Conference on Psychology & The Behavioral Sciences. Kobe, March 22-25, 2017.

3. 藤本 早和子, 岩脇 陽子, 滝下 幸栄, 山本 容子, 室田 昌子, 吉岡 さおり, 細川 豊史, 山中 龍也: 終末期がん患者に対する

機械浴の生理的・心理的な影響についての予備的研究. 第22回日本緩和医療学会, 横浜, 6月23日-24日, 2017

4. 山中龍也, 早野あづさ, 藤井幸彦; リンパ腫の長期生存例の検討. 第15回日本臨床腫瘍学会学術集会, 神戸, 7月27日-29日, 2017

5. 吉田健一, 越智陽太郎, 白石友一, 磯部知弥, 千葉健一, 田中洋子, 岡田愛, 早野あづさ, 奥野友介, 鈴木啓道, 宮野悟, 山中龍也, 小川誠司; 中枢神経原発悪性リンパ腫の統合的解析. 第76回日本癌学会学術集会, 横浜, 9月28日-30日, 2017

6. 早野あづさ, 菰原義宏, 高島康郎, 本間順平, 深井順也, 岩立康男, 梶原浩司, 石澤伸, 本道洋昭, 山中龍也; 脳原発および転移性脳悪性リンパ腫における Programmed Cell Death Ligand 1 発現の検討. 第76回日本癌学会学術集会, 横浜, 9月28日-30日, 2017

7. 高島康郎, 川口淳, 金山知彦, 早野あづさ, 山中龍也; がん免疫療法のターゲットとなる分子と予後との関連の解析. 第40回日本分子生物学会年会, 神戸, 12月6日-8日, 2017

8. 吉田健一, 千葉健一, 奥野友介, 垣内伸之, 鈴木啓道, 白石友一, 田中洋子, 村垣善浩, 椎名隆, 宮野悟, 千葉滋, 山中龍也, 小川誠司; 中枢神経原発悪性リンパ腫におけるゲノム異常の全貌, 第75回日本癌学会学術集会, 横浜, 10月6日-8日, 2016

9. Yoshida K, Shiraishi Y, Chiba K, Okuno Y, Nakamoto-Matsubara R, Koriyama S, Yoshizato T, Shiozawa Y, Kataoka K, Ueno H, Takeda J, Tanaka H, Hayano A, Homma J, Fukai J, Kajiwara K, Ideguchi M, Komohara Y, Yajima N, Tsuchiya N, Sano M, Nitta M, Muragaki Y, Sakata-Yanagimoto M, Iwadate Y, Hondoh H, Miyano S, Chiba S, Yamanaka R and Ogawa S: Whole-Genome Sequencing of Primary Central Nervous System Lymphoma and Diffuse Large B-Cell Lymphoma. 58th ASH Annual Meeting

and Exposition. San diego, CA, December 3-6, 2016.

〔図書〕(計3件)

1. Kanayama T, Hayano A, Yamanaka R: MICRORNAs REGULATION AND PRIMARY CENTRAL NERVOUS SYSTEM LYMPHOMA. PP 81-98, In Yamanaka R (ed.), Primary Central Nervous System Lymphoma (PCNSL): Incidence, Management and Outcomes, Nova Science Publishers, NY, 2016.

2. Yamanaka R: SALVAGE THERAPY FOR PRIMARY CENTRAL NERVOUS SYSTEM LYMPHOMA. pp 175-187, In Yamanaka R (ed.), Primary Central Nervous System Lymphoma (PCNSL): Incidence, Management and Outcomes, Nova Science Publishers, NY, 2016.

3 Yamanaka R, Yoshioka S, Fujimoto S, Iwawaki Y: LONG-TERM OUTCOME AND SUPPORTIVE CARE IN PATIENTS WITH PRIMARY CENTRAL NERVOUS SYSTEM LYMPHOMA. pp 285-291, In Yamanaka R (ed.), Primary Central Nervous System Lymphoma (PCNSL): Incidence, Management and Outcomes, Nova Science Publishers, NY, 2016.

〔産業財産権〕

出願状況(計0件)

取得状況(計1件)

名称: 中枢神経原発悪性リンパ腫患者の予後予測方法、キット及び使用

発明者: 山中龍也, 岩立康男, 藤井幸彦, 角間辰之, 川口淳, 梶原浩司

権利者: 京都府立公立大学法人、新潟大学、山口大学

種類: 特許

番号: 第5963748号

取得年月日: 平成28年7月8日

国内外の別: 国内

〔その他〕

ホームページ等

<http://www.f.kpu-m.ac.jp/c/kouza/igaku/>

6 . 研究組織

(1)研究代表者

山中 龍也 (YAMANAKA Ryuya)

京都府立医科大学・医学部・教授

研究者番号：20323991

(2)研究分担者

早野 あづさ (Hayano Azusa)

京都府立医科大学・医学研究科・博士研究員

研究者番号：10379018

(3)研究分担者

川口 淳 (KAWAGUCHI Atsushi)

佐賀大学・医学部・教授

研究者番号：60389319

(4)研究分担者

吉岡 さおり (YOSHIOKA Saori)

京都府立医科大学・医学部・准教授

研究者番号：60454881

(5)研究分担者

岩脇 陽子 (IWAWAKI Yoko)

京都府立医科大学・医学部・教授

研究者番号：80259431