

氏名	高橋 大生 (学籍番号 14DR01)		
学位の種類	博士 (リハビリテーション科学)		
学位記番号	第 23 号		
学位授与年月日	2017 年 3 月 8 日		
論文題目	がん患者の悪液質発症を予測するための自律神経機能評価の有用性の検討ーがん理学療法分野における新たな評価指標の開発ー		
論文審査担当者	委員長	矢倉 千昭	教授
	委員	新宮 尚人	教授
	委員	大城 昌平	教授
	委員	柴本 勇	教授
	委員	藤本 栄子	教授

論文要旨

【背景】

がん患者の QOL (Quality of Life 以下 QOL) を低下させる要因に悪液質という病態が報告されている。悪液質は基礎疾患に関連して生ずる複合的代謝異常の症候群で、脂肪組織の減少の有無にかかわらず、筋肉量の減少と、体重減少を特徴とする。がん悪液質は、がんの原発部位や進行度によって報告に差があるものの、がん患者の 30~80%に認められるとされており、頭頸部がん患者及び白血病患者等の長期の治療が必要となるがんで発症しやすく、問題視されている。悪液質は不可逆的な症候群であり、予防的な管理が非常に重要である。悪液質は炎症反応との関連が示されており、炎症によるたんぱく異化作用が筋肉量減少のメカニズムである。自律神経は迷走神経と交感神経の作用により炎症を抑制することが明らかとなっている。炎症と関連のある自律神経機能に着目し、悪液質と体重減少との関連があるのではないかと考えた。本研究では、自律神経機能を用いて、がん患者の問題として挙げられる悪液質を解決できる新たな理学療法評価指標を開発することが目的である。

【研究課題】

本研究では、自律神経機能の評価である周波数領域解析の超低周波成分 Very Low Frequency (VLF) を使用した。VLF とは、心拍変動の周波数領域解析で 0.003-0.04Hz の超低周波領域帯パワー密度のことを指す。VLF は先行研究で炎症との関連が報告されており、予後との関連も報告されている。

検討課題 1 では急性期病院入院中の頭頸部がん患者及び造血器腫瘍患者における悪液質の発症率を調査した。悪液質と悪液質でない群に分類し、臨床的特徴を比較した。

検討課題 2 では全ての対象者の VLF と炎症、筋肉量、体重減少の関係性を明らかにした。

検討課題 3 では退院時の VLF が退院 6 か月後の悪液質の発症を予測することを検証した。

【方法】

本研究は前向きコホート研究である。研究対象者は静岡県浜松市に位置する浜松医科大学医学部附

属病院に手術または治療目的で入院し、主治医より入院中のリハビリテーションの処方が出された頭頸部がん患者、造血器腫瘍患者である。入院と同時に身体組成（筋肉量、脂肪量）、VLF、血液データ等の基本情報を評価し、退院時も同様の指標を評価した。退院6か月後に悪液質の診断基準である身体組成、体重減少、BMIを評価した。検討課題1、2は入院時に測定したデータを用いて検討した。検討課題3は退院時と退院6か月後に測定したデータを用いて検討した。

検討課題1の悪液質と悪液質でない患者群の比較にはマンホイットニーのU検定と対応のないt検定を用いた。悪液質の有無を従属変数としたロジスティック回帰分析においては悪液質に影響する項目を調査した。

検討課題2では、VLFと炎症、筋肉量、体重減少の偏相関係数を求め、VLFと各因子の直接的な関連を調査した。

検討課題3では退院6か月後に悪液質の有無を従属変数としたロジスティック回帰分析を実施しVLFが退院6か月後の悪液質の発症に影響するか検証した。

【結果】

検討課題1では、95名の患者のうち82名の患者が研究対象となった。82名のうち、悪液質の患者は20名であり、悪液質の発症率は24.4%であった。悪液質と悪液質でない患者群を比較するとBMI (Body Mass Index 以下BMI)、筋肉量、CRP (C-reactive protein 以下CRP)、VLFに有意差を認めた。

検討課題2では、VLFとCRP、筋肉量、体重減少の関係について相関分析を実施した。その結果、CRPと筋肉量以外は全て有意差をもって関連した。さらに、VLFがCRPと体重減少に強く関連していることが示唆された。

検討課題3では、退院時のVLFが、ロジスティック回帰分析にて退院6か月後の悪液質発症の有無の予測因子として挙げられた ($p < 0.05$)。

【まとめ】

検討課題1より、入院中のがん患者の悪液質発症率は24.4%であった。悪液質がある患者は、そうでない患者と比べてCRPは高く、VLFは低かった。検討課題2より、VLFが炎症反応と体重減少と関連があることが示唆された。検討課題3より、退院時のVLFが退院6か月後の悪液質発症の有無の予測因子として挙げられた。退院時のVLFが100 (msec^2/Hz) 減少したときに1.819倍、6か月後に悪液質を発症しやすくなることが分かり、VLFは悪液質を予測できる評価指標であった。

論文審査の結果の要旨

がん患者の悪液質は生命予後に関与し、その発症の予防、早期からの適切なマネジメントが重要である。本研究は、入院中のがん患者を対象に、心拍変動による自律神経機能評価として、周波数領域解析の超低周波成分 Very Low Frequency (VLF) を用い、悪液質、それに関与する炎症症状や体重減少との関連し、さらに退院時に測定した VLF が退院後の悪液質発症の予測因子であることを明らかにしている。

本研究で用いた VLF は心拍数から評価する非侵襲的な測定指標で、理学療法士などのコメディカルによる測定が可能であり、本研究の結果からがんリハビリテーションにおける理学療法評価指標としての活用が期待される。

一方で、退院時の VLF と退院後の悪液質との関連については、対象者の半数以上がドロップアウトしていることが本研究の課題となっている。しかし、本研究の成果は、今後のがんリハビリテーションにおける悪液質予防の重要性、自律神経機能評価が有効な評価指標となることを提言できるものであり、博士論文として十分な価値のあるものとして評価された。

研究計画、倫理審査および研究方法も丁寧かつ慎重に進め、データの解釈、統計分析も適切な手法を用い、がん患者に対する自律神経機能評価について検討した臨床研究である。また、がん患者に対する自律神経機能の改善、悪液質の発症予防や早期治療としての理学療法の介入効果を検討するという課題も明確であり、今後の研究に期待が持てる。

以上の結果から、本論文はがん領域のリハビリテーションの発展に寄与するものであり、高橋大生に博士（リハビリテーション科学）の学位を授与するに十分な価値があるものと認められた。