

総合研究成果概要報告

研究期間:2019年4月1日~2021年3月31日

研究課題名:

心血管疾患患者に対するアミノ酸製剤摂取時の外来心臓リハビリテーション効果について

病院・所属名: 群馬県立心臓血管センター・リハビリテーション課

主任研究者の職名・氏名: 理学療法士・中野 晴恵

1. 背景

サルコペニアになる前段階にある心血管疾患患者に対する外来心臓リハビリテーションとアミノ酸製剤を併用した効果については調査が進んでいないのが現状であり、これらについて明らかにすることとした。

2. 方法

2019年8月~2020年7月までに心血管疾患の診断を受け外来心臓リハビリテーションに参加した患者を対象とした。研究デザインは無作為化・非盲目・並行群間比較試験で外来心臓リハビリテーション介入前後に身体精神機能や心肺機能, 生化学検査を行った。主要評価項目として, peak VO_2 , 副次的評価項目として膝伸展筋力, 骨格筋量, 体脂肪量, 栄養評価指標のプレアルブミン, トランスフェリン, 筋肉から分泌されるマイオカインのBDNFやIL-6の変化率について比較検討した。統計手法はマンホイットニーのU検定で対応のない2群間の比較検定を行い統計ソフトはEZRを用いて有意水準は5%未満とした。

3. 結果

解析対象患者は20名となり, コントロール群9名(男性7名, 69.2 ± 7.7 歳), アミノ酸製剤摂取群11名(男性7名, 68.8 ± 7.4 歳)となった。peak VO_2 の変化率と体脂肪量の変化率に有意な差を認めしたが, 膝伸展筋力, 骨格筋量, プレアルブミン, トランスフェリン, BDNF, IL-6の各項目の変化率には有意な差を認めなかった。

4. 結論

心疾患患者に対し外来心臓リハビリテーションに併せてアミノ酸製剤の摂取を加えることで, 運動耐容能がより改善し, 筋肉量を維持したまま体脂肪量が減少する可能性が示唆された。

総合研究成果概要報告

研究期間:2019年4月1日~2021年3月31日

研究課題名:

統合失調症の安静時ネットワーク変容と症状形成の関連についての脳磁図を用いた研究

病院・所属名:精神医療センター・医局

主任研究者の職名・氏名:部長・田川みなみ

1. 背景

統合失調症の病態については不明な点が多い。脳は安静時においても global network が、自己モニタリングやワーキングメモリーなど、高次な認知機能と関連しているという知見が蓄積されている。統合失調症の fMRI 研究では、安静時 global network の統合失調症や認知症における変容がすでに示唆されているが、そのメカニズムは明らかになっていない。

統合失調症の症状形成メカニズムの背景として、周波数特異的な global network の変化が重要であると考えているが、この観点からの研究はほとんどない。

2. 方法

脳神経の活動に伴う磁場の変化を捉える脳イメージング手法の一つである脳磁図 (Magnetoencephalography: 以下 MEG) を用いて、統合失調症患者を対象に安静時脳活動を測定、脳領域間ネットワーク (global network) の変容を解析した。各周波数帯域の global network と精神症状および薬剤との関連性を検討し、電気生理学視点からの精神症状の形成メカニズムを明らかにした。統合失調症患者 29 人と健常対照者 38 人を対象に、脳磁図で得られた安静時 network の評価方法として、グラフ理論を用いて比較検討した。

3. 結果

統合失調症群では、高 β 帯域におけるクラスター係数、局所効率、およびスモールワールド性(いずれもグラフ理論解析におけるネットワークの評価指数)が低下。低 β 帯域で、マクロスケール指標の異常と陰性症状との間に顕著な相関を認めた。

4. 結論

統合失調症患者の局所神経ネットワークは、主に β 帯域で、マイクロスケールレベルとマクロスケールレベルの両方で破綻している可能性がある。統合失調症で見られる症状を β 帯域における局所ネットワークの形成障害として電気生理学的視点から検討することは、「接続障害」症候群としての統合失調症の病態生理について、より深い洞察を提供できると考える。

5. 研究成果

これまで病態が明らかになっていない統合失調症の病態が、安静時脳機能ネットワークを評価することで明らかになり、治療や薬効判定のためのバイオマーカーとしてグラフ理論の適用が有用であることを示唆する結果となった。

Disrupted local beta band networks in schizophrenia revealed through graph analysis: A magnetoencephalography study として Psychiatry and Clinical Neurosciences 誌に掲載予定である。

総合研究成果概要報告

研究期間:2019年4月1日~2021年3月31日

研究課題名:長期入院を要する統合失調症患者における炎症マーカーが骨密度に与える影響の研究

病院・所属名:群馬県立精神医療センター 精神科

主任研究者の職名・氏名:医師・加我 いつか

1. 背景

慢性期の精神科患者において転倒による骨折リスクが高いことは報告されている。しかし一旦骨折してしまうと精神症状により手術が困難であるなどの理由から適切な治療が行えない場合もあり、その後の QOL の著しい低下につながる。一般的に骨折の原因としては骨粗鬆症などによる骨密度の低下が挙げられるが、特に統合失調症の患者では健常群と比べて優位に骨密度が低下していると複数報告されている。しかしこれまでの研究は主として外来および短期入院患者を対象に行われているものが多いため、今回は長期入院患者における骨密度低下を引き起こす要因について解析を行った。

2. 方法

当院に20週以上入院を継続している精神疾患を有する患者を対象に以下の項目について調査し、データの解析を行った。なお、同意は本人または保護者より書面にて得た。本プロトコルは、群馬県立精神医療センターの倫理審査委員会にて承認されている。

骨密度は骨塩定量を行い、T スコアを測定した。検査項目は炎症性サイトカイン(TNF- α , IL-1 β , IFN- γ , IL-6, 高感度 CRP, TGF β)と高感度 CRP および一般血液検査項目とした。

精神科項目としては、患者背景を調査し、精神科評価尺度として簡易精神症状評価尺度(BPRS)とミニメンタルステート検査(MMSE)を試行した。

3. 結果

1)参加者は計73人(男性45人,女性28人)で平均年齢は65.9歳。精神疾患としては統合失調症が最多であった。骨粗鬆症群は女性で61%(17人)、男性で24%(11人)であり、50歳以上の一般母集団における割合(女性24%,男性4%)より高い値となった。

2)T スコアに与える因子の解析:a)血液検査:目的変数を T スコア、説明変数を炎症性サイトカインおよび高感度 CRP として、単回帰分析を行ったがいずれも有意差は認めなかった。また目的変数を T スコア、説明変数を性別,年齢,高感度 CRP,IL6 として重回帰分析を行ったが、有意差を認めたのは性別と年齢のみであった。b)精神科項目:目的変数を T スコア、説明変数を精神症状の重さ(BPRS)および認知機能の低下(MMSE)として単回帰分析を行い、BPRS,MMSE いずれも骨密度の低下と有意に関連していた。また目的変数を T スコア、説明変数を性別,年齢,BPRS,MMSE として重回帰分析を行ったところ、いずれも骨密度の低下に有意に影響を与えていた。

4. 結論

今回の研究では炎症性サイトカインや高感度 CRP と骨密度低下には有意な関係が認められなかった。一方で BPRS と MMSE の重症度は骨密度の低下に極めて強い影響を与えている事が明らかとなった。精神症状や認知機能が低下する事で、活動性や自立度の低下を招き、骨の強化に必要な運動負荷が低下すると考えられる。入院中の患者さんに対して、精神症状と認知機能の悪化を防ぐと共に、リハビリテーションや積極的な働きかけにより、ADL を落とさない工夫も必要である。

発表実績:第22回日本骨粗鬆症学会(令和2年10月9日~10月11日、WEB開催)にて発表

「精神科病棟における骨密度低下の現状」

総合研究成果概要報告

研究期間:2019年4月1日～2021年3月31日

研究課題名:次世代シーケンサーを用いた GATA1 遺伝子解析による潜在性一過性骨髄異常増殖症(silent TAM) の診断と臨床的意義の解析

病院・所属名:群馬県立小児医療センター・血液腫瘍科

主任研究者の職名・氏名:医長・鏑木 多映子

1. 背景

ダウン症候群(DS)の約 10%は新生児・乳児期に一過性骨髄異常増殖症(TAM)を発症し、TAM を発症した DS 患者の一部が急性巨核芽球性白血病(DS-AMKL)を発症することが知られている。TAMと AMKL には GATA1 遺伝子変異が必須であり、TAM は AMKL の前白血病と考えられているが、実際には TAM の診断歴がない患者からも DS-AMKL が発症している。近年、次世代シーケンサーを用いた高感度遺伝子解析のみで検出可能な微小な GATA1 変異クローンが認められる「潜在性一過性骨髄異常増殖症(Silent TAM)」が注目され、DS-AMKL 発症予備群を抽出できる可能性が報告されている。当センターでは年間 10 名前後の DS 新生児入院があり、これらを対象に次世代シーケンサーを用いた高感度遺伝子解析による GATA1 解析を行い、前方視的に検討し Silent TAM の実態、臨床的意義を検証する。

2. 方法

DSと診断された新生児から末梢血を採取し、次世代シーケンサーを用いた高感度 GATA1 遺伝子変異解析、フローサイトメトリーによる細胞表面マーカー解析を行う。フローサイトメトリーによる末梢血芽球 10%未満かつ GATA1 遺伝子変異陽性を Silent TAMと定義し、初回 GATA1 遺伝子変異が陽性であった場合は以後 6 カ月ごとに変異陰性になるまで解析を継続する。GATA1 遺伝子変異の有無に関わらず、1 カ月から 3 カ月ごとに血液検査を実施し DS-AMKL の発症の経過観察を行い、予後や臨床データとの相関について前方視的に検証することで Silent TAM の実態、臨床的意義を明らかにする。

3. 結果

12 例の DS 症例に対し次世代シーケンサーを用いた高感度 GATA1 遺伝子変異解析、フローサイトメトリーによる細胞表面マーカー解析を行った。TAM と診断された症例が 4 例はいずれも次世代シーケンサーにより GATA1 変異が検出された。他 8 例はフローサイトメトリーで芽球 10%未満であり、うち 5 例に次世代シーケンサーで GATA1 遺伝子変異が検出され Silent TAMと定義した。TAM、Silent TAM の 9 例中 1 例は肝不全で生後 2 か月に死亡、3 例は変異が特殊で解析不能のため追跡解析から除外され、5 例が生後 6 か月時の GATA1 再解析の対象となった。5 例中 4 例は GATA1 変異陰性化し、1 例は解析中である。TAM のうち 2 例が生後 8 か月、生後 16 か月時点で AMKL を発症したが、発症時の GATA1 変異については解析中である。

4. 結論

末梢血中に芽球をほとんど認めなかった 8 例中 5 例に GATA1 変異が検出され、Silent TAM と定義できた。現時点で Silent TAM から DS-AMKL 発症は確認されていないが、DS-AMKL は 4 歳までに発症すると言われており、今後も前方視的観察を継続し、Silent TAM の臨床的意義を検証していく。

総合研究成果概要報告

研究期間:2020年4月1日～2021年3月31日

研究課題名:がん医療連携における診療支援体制の構築に向けた基盤整備

病院・所属名:がんセンター・腫瘍内科

主任研究者の職名・氏名:化学療法部長・荒木 和浩

1. 背景

当センター患者の多くは高齢で複数の合併症を有している方が多いが、当院は非がん領域の疾患の診療科がないため、合併症の対応に苦慮することがある。

しかしながら、がんゲノム医療が開始され、地道に取り組むなかで群馬県全域のみならず東毛地域からの症例が140例近くに上るほどの診療を行える体制の構築が可能となった。この取組を中心に、医療連携による診療支援体制の構築に向けた基盤整備へ挑戦した。

また、検査からデータ解析、エキスパートパネルまで実施した段階で患者が死亡し、成果に結びつかない例も発生している。

2. 方法

がんゲノム医療に関して、2019年よりがんゲノム連携病院として行った症例をまとめ、院内での体制の整備ならびに連携施設との診療情報の共有に関する取り組み、その二つを統合するシステムから得られた情報をとりまとめる。

3. 結果

『がん医療連携における診療体制の構築に向けた基盤整備・令和2年度県立病院総合研究』として報告書を作成し、関連施設に配布した。また、当センターホームページにも掲載し、自由にダウンロードしていただくよう整備した。

2020年12月までにパネル検査を提出した136例のうち、エキスパートパネルまで至ったのが111例、さらに治療薬(臨床試験を含む)が提示されたものは47例(42.3%)であった。さらに臨床試験等まで参加できたのは4例(3.6%)であった。

4. 結論

がんゲノム医療は、現在の「標準治療がなくなった症例」を対象とするのではなく、もっと早期にパネル検査を行い、治療方針決定に利用することが望まれる。

また、患者死亡により検査結果が活かされないケースの未然防止には、紹介元の医療機関の方々との連携を強化するとともに、先述の報告書を活用していただくことが望まれる。

総合研究成果概要報告

研究期間:2020年4月1日~2021年3月31日

研究課題名:司法精神科医療における当事者活動導入の研究

病院・所属名:精神医療センター・医局

主任研究者の職名・氏名:副院長 芦名孝一

1. 背景

医療観察法病棟では強制的・非自発的環境下で対象者の自律性や主体性、社会性の回復と再他害行為抑止が要請される。このためその運営には「治療共同体」理念が導入されるが、「control と management が強調される」専門家主導の危機介入型支援が優勢であり、対象者の社会復帰の質は必ずしも十分とは言えない(平林 2019)とされている。

他方、治療関係における当事者主体を確立する支援の必要性は一般精神科医療にも通じるが、救急体制の効率的運用・患者の早期退院を優先する当院においてそのような支援が十分とは言えない。そこで当院において当事者主体性確立支援の呼び水として WRAP の導入を試みた。

WRAP とは Wellness Recovery Action Plan の略で、当事者が主体となって取り組む健康自己管理のツールである。今回 WRAP を採用した理由は、科学的根拠のある標準化した学習方法があることで初心者でも導入しやすく、医療観察法で重視される危機管理ツール「クライシスプラン」を学習カリキュラムに含むためである。

2. 方法

1 回 80 分、全 12 回の WRAP プログラムを実施した。月平均 2 回で、毎回の参加人数は対象者とスタッフを合わせて 11~16 名であった。本来 WRAP は「2 名のトレーニングを受けたファシリテーター」かつ「(少なくとも 1 名は)外部の当事者ファシリテーター」により進行されるが、今回は、当事者で認定ファシリテーターの増川ねてる氏を招聘し、ファシリテーター 1 名で進行した。職員も当事者として私服で参加、可能な限り対象車を観察・指導・評価しないこととした。

プログラム参加者には、各回終了時と全プログラム終了後に自由記述式アンケートを行った。プログラムに参加しなかった職員を含めて WRAP を作成した全看護師に対して、全員が作成終了時点で、自由記述式アンケートを実施した。

3. 結果

そこで収集された文字データは Patton(1990)の質的プログラム評価法を参考に分析した。アンケートでは「自由・くつろぎ・安心感」「自己開示」「社会的参照」を土台に健康自己管理技能や生き方の見直し等の内省的営為が出現した。対象者から「自由、気楽」「親近感」「お手本になる」、職員には「当事者経験の参照」「立場を超えた共感・学び合い」「職能の啓発」が多数を占めた。特に職員には当事者プログラム参加によって「(患者ケアにおいて)同じ立場で考えるようになった」などその臨床実践への影響が実感され、「職員への研修効果」になるとの意見が多数上がった。

4. 結論

本研究では医療観察法病棟における当事者活動導入の影響を探索した。参加職員も「一当事者」として「処遇対象者から教えてもらった」など相互に学び合う経験をした。これは互いに共同体から学び、回復し、成長する「治療共同体」の実践であった。一方 WRAP ツールの利用の伝達群では影響が限定的であり、当事者との共同活動の優位性が看取された。当事者活動の導入は治療共同体環境を充実させ、処遇対象者のリカバリーを促進する効果が期待できる。尚、WRAPには適性の検討を要す点を配慮すべきである。また、本研究の限界として影響の探索に留まり、効果測定には至らなかったことは今後の継続課題としたい。

総合研究成果概要報告

研究期間:2020年4月1日～2021年3月31日

研究課題名:チームトレーニングによる新生児腸管吻合手技の向上に関する研究

病院・所属名:群馬県立小児医療センター・小児外科

主任研究者の職名・氏名:部長・高澤慎也

1. 背景

新生児、特に超低出生体重児の腸管吻合は、腸管径が細い上に口径差が大きいため手技が難しく、狭窄や縫合不全などの合併症が発生しやすい。我々は新たに超低出生体重児の腸管吻合のサイズを模した模擬腸管を開発し、素材の検討や、実際の手術と同様のチームでのトレーニングを行い、効果を検討した。

2. 方法

模擬腸管は超軟質ウェット素材とウレタン製のドライ素材の2種類を作製し、まず当院の小児外科医5名と手術室看護師3名が実際に使用しアンケート評価を行った。次に、ウェット素材のモデルを用いて、若手医師3名を対象に上級医を助手としたチームでのトレーニングをそれぞれ6回実施して上達を評価した。上達の評価には、所要時間、空気を注入してのリークテストを用いた。

3. 結果

ウェット素材の腸管はドライ素材と比較して、『外観』、『総合的なリアリティ』の項目が有意に高かった($p < 0.05$)。また、『軟らかさ』、『吻合後の形』、『練習に有用』の項目も高い傾向にあった($p < 0.10$)。トレーニング前後で平均所要時間の短縮(前:51分、後:39分)、平均リーク圧の上昇(前:2 hPa、後:7 hPa)といった上達効果が確認できた。

4. 結論

実際のサイズを模した模擬腸管、特に超軟質ウェット素材によるものは、超低出生体重児の腸管吻合をリアルに再現でき、Off the job Training に有用であると考えられる。今後は本研究の提案したトレーニングによる実際の手術手技の改善や、予後の向上といった効果を検証していく予定である。

総合研究成果概要報告

研究期間:2020年4月1日～2021年3月31日

研究課題名:免疫・アレルギー疾患指標となるヘルパーT 細胞表面受容体発現の検討

病院・所属名:小児医療センター・医療局

主任研究者の職名・氏名:外来診療部長・山田佳之

1. 背景

免疫に重要な白血球である T 細胞の一つである CD4 陽性のヘルパー T(Th)細胞の中には、Th1、Th2 細胞があり、Th1 細胞は細胞性免疫を、Th2 細胞は体液性免疫を担っており、このバランスの崩れは様々な免疫異常を起こす。Th1 細胞、Th2 細胞は産生するサイトカインにより分類されるが、測定が煩雑であり、細胞表面のケモカイン受容体等を代用マーカーとして利用している (Watanabe S, Yamada Y, Murakami H. Int J Lab Hematol. 2020)。本研究ではアレルギー疾患(特に食物アレルギー)でこれらの分子の発現を検討した。

2. 方法

倫理委員会の承認を受けて健常対照群とアレルギー疾患患者において、診療での末梢血検査の残余検体を用いて測定した。また小児で検討を行うため少量の全血検体でも我々の既報と同様の結果が得られるかどうかを健常ボランティアから採血し、単核細胞分離したものと少量の全血を用いる場合で比較検討した。また、検体をケモカイン受容体(CXCR3、CCR5、CCR3、CCR4、CCR6、CCR7、CCR8)、CRTH2 に対する抗体(蛍光色素を結合している)を用いて染色し、溶血剤で赤血球を除去(あるいは単核細胞分離)し、フローサイトメーターを用いてリンパ球分画中の CD4 陽性細胞群を分画し、上記の発現を検討した。

3. 結果

既報との比較では CXCR3、CCR3、CRTH2 は比較的良い相関関係を示した。また正確な測定には全血 50 μ l が必要と判断した。群間比較では、いずれの表面分子においても食物アレルギー、気管支喘息、好酸球性胃腸炎、アトピー性皮膚炎を含む総アレルギー疾患群と対照群の間には有意な差は見られなかったが、食物アレルギー群に限定して比較すると CXCR3、CCR5 の発現細胞比率が食物アレルギー群で有意に低値を示していた。

4. 結論

患者残余検体を用いた少量の血液検体での検討においても Th1 分子である CXCR3 あるいは CCR5 を発現している末梢血 CD4 陽性 T リンパ球比率は食物アレルギー患者群で有意に低値を示していたことから、Th2 優位の傾向にあると考えられ、食物アレルギー患者において CXCR3、CCR5 発現細胞比率が病態を反映する有用な指標となりうる可能性が考えられた。