

機関番号：12102  
 研究種目：基盤研究 (C)  
 研究期間：2008～2010  
 課題番号：20530875  
 研究課題名 (和文) バイオマーカーを用いた病弱児におけるストレス評価に関する研究  
 研究課題名 (英文) The evaluation of distress using biomarkers in children with health impairment  
 研究代表者  
 竹田 一則 (TAKEDA KAZUNORI)  
 筑波大学・大学院人間総合科学研究科・教授  
 研究者番号：90261768

研究成果の概要 (和文)：本研究は、侵襲的な医療処置を受ける小児がん患児における唾液アミラーゼ活性値(sAMY)の変動と、心拍数、行動観察による評価、患児・保護者・医師による評価との関係を検討し、小児がん患児のストレス評価における sAMY の有用性を明らかにすることを目的とした。その結果、sAMY は学齢期以降の患児の急性の精神的、身体的ストレスを鋭敏に反映し、非侵襲的・簡便な測定が可能であることから、病弱教育の実践における小児がん患児のストレスの評価に有用な指標であると思われた。

研究成果の概要 (英文)：To investigate the usefulness of salivary  $\alpha$ -amylase activity (sAMY) as an index of distress related to invasive medical procedures in children with cancer. sAMY reflected children's distress sensitively, and it was measurable non-invasively and easily. It can be a useful index of psychological or physical distress in children with cancer.

#### 交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	2,200,000	660,000	2,860,000
2009年度	700,000	210,000	910,000
2010年度	600,000	180,000	780,000
年度			
年度			
総計	3,500,000	1,050,000	4,550,000

研究分野：社会科学

科研費の分科・細目：教育学・特別支援教育

キーワード：病弱児、ストレス、唾液バイオマーカー、唾液アミラーゼ活性値、医療処置

#### 1. 研究開始当初の背景

医療技術の進歩に伴い、慢性疾患等による健康障害を持つ小児（以下、病弱児）の治癒率は向上したが、病弱児の心身両面における負担が増加し、退院後に社会的適応の困難が生じやすいといわれている。したがって、生命予後だけでなく、病弱児の QOL の向上が重要視されるようになり、QOL の低下要因である、疾患に伴うストレスの評価やストレスラーの同定が重要な課題とされている。しかし、病弱児におけるストレスの客観的・定

量的な測定を行うための尺度が確立されておらず、実際に病弱児が、入院生活をはじめとしてどのようなストレスを経験しているかは明確にはされていない。

そこで、唾液から分析可能なバイオマーカー（唾液バイオマーカー）等の、非侵襲的であり即時的に得られる客観的で定量化された指標を、病弱児のストレス評価に利用することができれば、適切な医療管理や教育等の評価における応用が期待でき、病弱児の QOL の向上に大きく貢献するものと考えられる。

## 2. 研究の目的

- (1) 病弱児のストレスを、唾液から分析可能なバイオマーカー（唾液バイオマーカー）を指標として測定し、その有用性を明らかにする。
- (2) 病弱教育における自立活動や教員が行う心理的サポートについて、その効果を評価するための指標としての唾液バイオマーカーの可能性を明らかにする。

## 3. 研究の方法

本研究は筑波大学附属病院臨床研究倫理審査委員会の承認を受けた上で、対象者およびその保護者に口頭と書面による説明を行い、書面による同意を得て実施した。

### (1) 対象

筑波大学附属病院において入院治療中であり、侵襲的な医療処置 (BMA あるいは LP) を受ける 3 歳以上の小児がん患児 10 名 (男児 3 名/女児 7 名) を対象とした。知的障害あるいは発達障害の診断を受けている小児は除外した。研究参加時の対象者の年齢は 3 歳 6 か月～15 歳 4 か月 (平均 9 歳 2 か月; SD 4 歳 2 か月), 入院期間は 0.5 か月～8 か月 (平均 3.1; SD 2.9) であった。診断名は急性リンパ性白血病が 7 名, 悪性リンパ腫が 2 名, 脳腫瘍が 1 名であった。

### (2) 測定プロトコール

対象者が侵襲的な医療処置 (BMA, LP, あるいはその両方) を受ける際に、以下①から⑥の 6 つの指標の測定・評価を実施した (Fig.1)。

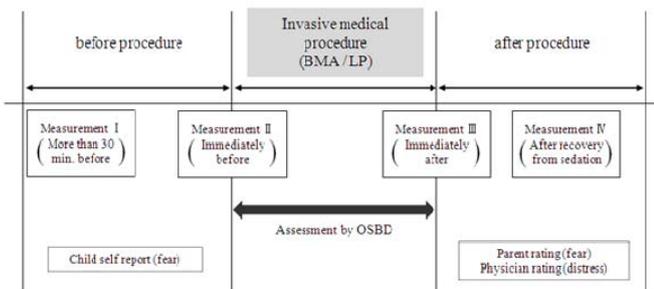


Fig. 1 測定プロトコール

全ての医療処置は、患児の年齢、体重に応じたミダゾラム、ケタミン、リドカインによる鎮静および鎮痛を行った上で、処置室において実施された。鎮静は病室で行われ、鎮静中は酸素飽和度と HR がモニタリングされた。

#### ① 唾液アミラーゼ活性値(sAMY)

使い捨てのテストストリップと光学分析装置から成る、携帯型唾液アミラーゼ活性測定器 ( $\alpha$ -amy; Yamaha Motor Co. Ltd., Japan) を用いて測定した sAMY の測定は (i) 医療処

置 30 分以上前, (ii) 医療処置直前 (局所の消毒中), (iii) 医療処置直後 (終了後 10 分以内), (iv) 鎮静状態からの回復後, の 4 つの phase において行った。phase (i), phase (iv) については, (i) は鎮静剤の投与前であること, (iv) は Tobias, Phipps, Smith, and Mulhern (1992) による鎮静状態からの 5 段階の回復レベルの「5 = fully awake and responsive」の状態であることを前提条件とした。

#### ② 心拍数(HR)

パルスオキシメータ (PULSOX 300; Konica Minolta Sensing, Inc., Japan) を用いて, sAMY 測定時の心 HR を測定した。唾液採取時 (約 1 分間) の HR を記録し, 平均値を算出した。

#### ③ 行動学的指標

医療処置中の患児の distress レベルを Observation Scale of Behavioral Distress (OSBD) を用いて評価した。OSBD は操作的に定義された 11 の distress 行動から成り, 観察者はそれぞれの行動が生じたか否かを 15 秒ごとに記録する。各行動は distress レベルの強度に応じて 1 点から 4 点まで重みづけされており, 合計のスコアを 15 秒間隔の数で割ることにより, 平均値を算出する。本研究では, 分析のために医療処置を 2 つの段階に分類した。Distress period one (D1) は, 対象者が処置室に入室してから穿刺部の消毒が完了するまでの準備的段階であり, この間の distress 行動は対象者の不安を表すと考えられる。Distress period two (D2) は実際の穿刺段階, すなわち最初の注射針が挿入されてから最後の注射針が抜去されるまでであり, この間の distress 行動は対象者の身体的苦痛を表すと考えられる。D1, D2 の各 period について, 重みづけした合計スコアを 15 秒間隔の数で割ることにより, それぞれの平均値を算出した。

#### ④ 患児の主観評価

対象者自身が感じる医療処置に対する不安の程度を Wong & Baker のフェイススケール (Wong & Baker, 1988) を用いて評価した。全ての対象者に, 6 段階 (0 = 不安は全くない, 5 = 最大の不安である) の表情のうち, これから行われる医療処置に対する不安の程度を最もよく示している顔を指差すよう求めた。評価は患児が覚醒しているときに一度のみ, 医療処置前 1 時間以内に実施した。

#### ⑤ 保護者の評価

保護者から見た医療処置に対する患児の不安の程度を Visual Analog Scale (VAS) (Blount, Bunke, Cohen, & Forbes, 2001) を用いて評価した。医療処置の直後に, 対象者に付き添っている保護者に対し, 医療処置に対する対象者の不安がどの程度であったと思われるかを医療処置前の対象者の様子から判断し, 「不安なし」を左端, 「最大の不安」

を右端とした 10cm の VAS 上に印を記入するように求めた。左端から印までの距離(cm)を VAS スコアとした。

#### ⑥ 医師の評価

医師からみた医療処置中の対象者の苦痛の程度について VAS (Blount, Bunke, Cohen, & Forbes, 2001)を用いて評価した。医療処置の直後に、医療処置に携わった医師に対し、医療処置中の対象者の身体的苦痛がどの程度であったと思われるか医療処置中の対象者の様子から判断し、「苦痛なし」を左端、「最大の苦痛」を右端とした 10cm の VAS 上に印を記入するように求めた。左端から印までの距離(cm)を VAS スコアとした。

#### (3) 統計解析

sAMY, HR ともに、対数変換を行い正規分布に近似させた上で解析対象とした。sAMY および HR の変動については、一元配置反復測定分散分析を行った後、各 phase 間の有意差について Tukey-Kramer の HSD 検定による多重比較を行った。必要な箇所については Greenhouse-Geisser による調整を用いた。sAMY と HR の関係は Pearson の相関分析を用いて評価した。さらに、sAMY と HR における患児の年齢の差異を検討するため、対象者を学齢期以前の年少児 (6 歳未満) と学齢期以降の年長児 (6 歳以上) の 2 つの年齢群に分類し、両群の sAMY と HR の平均値を t 検定により比較した。

OSBD(D1)スコア、患児および保護者が評価した不安のスコアは医療処置直前の sAMY および HR と、OSBD(D2)スコアと医師が評価した distress のスコアは医療処置直後の sAMY および HR と対応させ、それぞれの関係を検討した。その際、OSBD ならびに VAS のスコアについては Pearson の相関係数を、フェイススケールのスコアについては Spearman の順位相関係数を用いた。

統計ソフトは JMP 6.0 (SAS Institute, CA, USA)を使用し、 $p < .05$  をもって有意とした。

### 4. 研究成果

#### (1) sAMY 及び HR の変動

医療処置に際する各 phase における sAMY と HR をの変化を Fig. 2 に示した。医療処置直前の sAMY は医療処置 30 分以上前の安静時と比較して、また、医療処置直後の sAMY は 30 分以上前および鎮静状態からの回復後と比較して、それぞれ有意に高値であった。HR については全ての phase の値に有意な変化はみられなかった。本研究では、BMA や LP などの侵襲的な医療処置場面を受ける小児がん患児において、唾液バイオマーカーの一つである  $\alpha$ -アミラーゼ活性値(sAMY)の測定を行った。その結果、医療処置直前や医療処置直後の患児の sAMY は、医療処置前の安静時や鎮静状態からの回復後と比較して

有意に高値であり、医療処置に際して患児の sAMY が大きく変動していることが明らかになった。

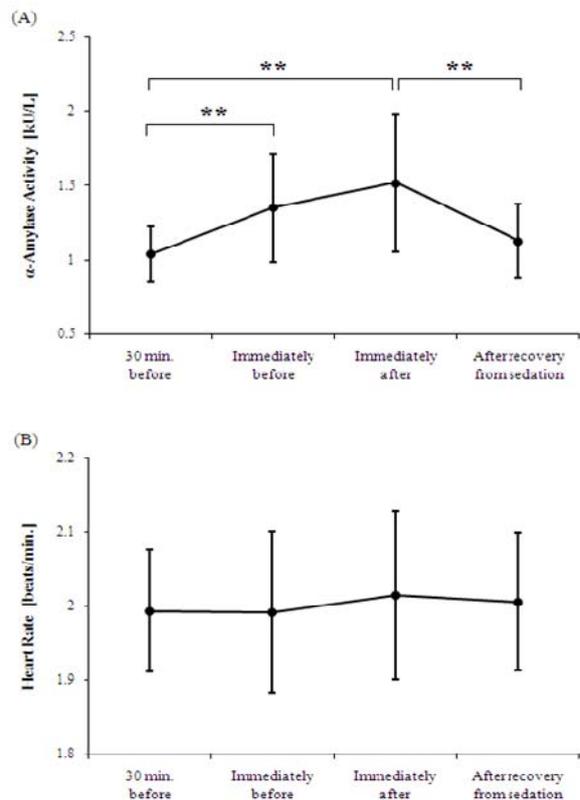


Fig. 2 Changes in salivary amylase activity (A) and heart rate (B) during medical procedure in children with cancer (mean ± SD, n = 29).

Data are presented as log-transformed value: the p-value for difference is  $< .01$ .

BMA や LP などの医療処置は、患児に多大な不安や distress を生じさせるものである。これまで、健康な成人を対象としてスカイダイビング、学術試験や暗算課題などをストレスラーとして用いた研究や、侵襲的な医療処置を受ける重症心身障害者における研究において、それらの開始前から対象者の sAMY が上昇することが明らかになり、ストレスラーを予期することにより生じた不安に伴い sAMY が反応すると考えられている。今回の結果でも、医療処置直前に sAMY の上昇が認められ、先行研究と同様に、医療処置に対する患児の予期的な不安により引き起こされたことが推察された。また、sAMY は痛みの程度に応じて変動するなど身体的ストレスを反映する可能性も示唆されている。今回、医療処置直後の患児の sAMY は有意に高値であり、穿刺という身体的ストレスラーに対する生理学的反応として sAMY は上昇すると考えられた。HR は交感神経系の活動状態

を反映する指標としてストレス評価において従来から用いられているが、本研究では医療処置を通してHRの有意な変動は認められなかった。小児におけるBMAやLPについてのこれまでの研究では、意識下鎮静や局所麻酔を行った場合には、患児のHRが安定していたことや、distressレベルの改善が認められたことが報告されている。本研究の対象となった医療処置も全例が鎮静や鎮痛を行った上で実施されたため、患児の自覚的な不安や身体的苦痛は比較的軽減されており、HRを著しく増加させるような交感神経系の強い興奮を引き起こす程度ではなかったことが推察される。この結果は、sAMYが、交感神経系の活動高進の如何に関わらず、急性の精神的、身体的ストレスに対する患児の生理学的反応の程度を敏感に反映する可能性を示唆している。

## (2) sAMYとHRの関係

全ての対象者のsAMYとHRについて、その関係をphaseごとに検討した結果、医療処置直後を除いて関連性は認められなかった。そこで、年少児(3名)のサンプル(n=10)を除外したところ、医療処置直前、医療処置直後、鎮静状態からの回復後において両者の間に有意な正の相関関係が認められた。各phaseにおけるsAMYおよびHRの平均値を年少児群と年長児群で比較した結果、sAMYについては両群間に有意な差異はみられなかったが、HRは全てのphaseにおいて年少児群が有意に高値であった。HRはストレス指標としてしばしば用いられるが、小児の場合は年齢ごとに基礎値が異なるため、年齢の影響を考慮することが必要になる。本研究では、全サンプルではsAMYとHRの間に関連性は認められなかったものの、基礎値が高い年少児(6歳未満)のサンプルを除外したところ、両者の間に有意な正の相関関係が認められた。さらに、年少児群と年長児群で比較したところ、HRは全てのphaseにおいて年少児群のほうが有意に高値であり、Jay, Elliott, Katz, and Siegel (1987)と同様の結果であった。一方、sAMYは年少児群と年長児群に有意な差異はみられなかった。このことから、sAMYは、対象者の年齢を問わずストレス指標として用いることが可能であり、小児のストレス評価において有用な指標となりうると考えられた。

## (3) 生理学的指標とその他の評価の関係

OSBD(D1)スコアと医療処置直前のsAMYの間、OSBD(D2)スコアと医療処置直後のsAMYの間には、いずれも相関関係は認められなかった。OSBD(D1)スコアと医療処置直前のHRの間、OSBD(D2)スコアと医療処置直後のHRの間には有意な相関関係が認めら

れた。OSBDにより評価されたdistress行動のスコアとsAMYの間には関連性はみられなかった。これは、観察されたdistress行動が少なかった、あるいはゼロであったにも関わらずsAMYが高値であった群が存在していたためと考えられる。OSBDなどの行動観察スケールは「泣く」「叫ぶ」などの年少の患児がとることの多い行動を中心に構成されているため、行動をコントロールでき、そうした明らかなdistress行動をとりにくい年長の患児の不安やdistressを過小評価してしまう可能性があるといわれている。

本研究では、distress行動がほとんど観察されなかった患児においてsAMYが上昇していたケースが確認されたことから、発達段階や性格の影響により明らかなdistress行動を示すことが少ない患児においては、sAMYを測定することにより、行動観察だけでは把握することが困難な、不安やdistressの程度を評価できる可能性があると考えられた。対照的に、HRは観察されたdistress行動のスコアとよく相関していた。年少児は音声や身体を使い、より積極的に不安やdistressを表現する傾向があり、このような表現方法は交感神経系の活動高進を介してHRを増加させると共に、観察される行動のスコアも上昇させるためと考えられた。以上から、行動観察によるdistressの程度がsAMYを指標とした場合の評価と必ずしも一致しないことが推測された。特に、自身の行動をある程度コントロールできるようになる学齢期以降の患児においては行動観察だけでは必ずしも患児のストレスを把握しきれない可能性が考えられ、学齢期の児童や生徒を対象とする病弱教育においてはバイオマーカーなど生理学的指標も用いて患児のストレスにアプローチする必要性が新たに示された。

続いて、患児の主観評価、保護者および医師の評価とsAMY、HRの関係をTable 1に示した。VASにより医師が評価した患児の身体的苦痛の程度と医療処置直後のsAMY、HRの間には有意な相関関係が認められた。フェイススケールにより患児が評価した自身の不安の程度ならびにVASにより保護者が評価した患児の不安の程度と、医療処置直前のsAMYおよびHRの間には、相関関係は認められなかった。以上より、医療者は患児のdistressを評価する際に、患児の明らかな行動を判断材料として客観的に評価する傾向があるといわれるており、sAMYが患児の身体的ストレスの評価に関する客観的指標の一つになりうる可能性が示された。

Measure	$\alpha$ -Amylase Activity	Heart Rate
Child self report (fear) <sup>a,c</sup>	.262	-.272
Parent rating (fear) <sup>b,c</sup>	-.327	-.047
Physician rating (distress) <sup>b,d</sup>	.415*	.549**

Table 1 Correlations among physiological measures and self, parent, physician ratings

#### 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計6件)

- ① 下村有紀子、深澤美華恵、竹田 一則、小児がん患児の医療処置におけるストレスの評価-唾液アミラーゼ活性値と行動観察および保護者・医療者による評価との関連性の検討-、ライフサポート、査読有、22(3)、2010、112-118
- ② Takeda K., Watanabe M, Onishi M, Yamaguchi M., Correlation of Salivary Amylase Activity with Eustress in Patients with Severe Motor and Intellectual Disabilities. The Japanese Journal of Special Education, 査読有、45(6), 2008, 447-457
- ③ 竹田一則、重症心身障害児(者)のストレスとその計測-コミュニケーションが困難な対象者における快・不快の評価-、月刊バイオインダストリー、招待原稿、2008年6月号、2008、58-69

[学会発表] (計11件)

- ① 下村有紀子、福島 敬、中嶋玲子、中尾朋平、山口昌樹、竹田一則、医療処置を受ける小児がん患児の唾液アミラーゼ活性値の変動と患児・保護者・医師による評価の関連性の検討、第25回日本小児がん学会、2009年11月28日、浦安
- ② 下村有紀子、竹田一則、侵襲的な医療処置を受ける小児がん患児における唾液アミラーゼ活性値と行動観察スケールの関連性に関する検討、第56回日本小児保健学会、2009年10月31日、大阪
- ③ 下村有紀子、竹田一則、山口昌樹、病弱児におけるストレスの生理学的評価に関する研究-ストレス指標としての唾液バイオマーカーの有用性に関する検討-、第46回日本特殊教育学会、2008年9月21日、米子

[図書] (計3件)

- ① 山口昌樹、他、シーエムシー出版、エレクトロニクスシリーズ『ヒューマンインターフェースのための計測と制御』、2009、332、282-295

- ② 竹田一則、ジアース教育新社、肢体不自由児、病弱・身体虚弱児教育のためのやさしい医学・生理学、2008、112

#### 6. 研究組織

(1) 研究代表者

竹田 一則 (TAKEDA KAZUNORI)  
筑波大学・大学院人間総合科学研究科・教授  
研究者番号：90261768

(2) 研究分担者

山口 昌樹 (YAMAGUCHI MASAKI)  
岩手大学・工学部・教授  
研究者番号：50272638

福島 敬 (FUKUSHIMA TAKASHI)

筑波大学・大学院人間総合科学研究科・講師  
研究者番号：30323299

(3) 連携研究者

なし

(4) 研究協力者

下村 有紀子 (SHIMOMURA YUKIKO)  
川崎市しいのき学園・教諭