

公益財団法人 在宅医療助成 勇美記念財団

2016 年度（前期）一般公募

「在宅医療研究への助成」

完了報告書

在宅医療の質を他覚的に評価できるか-オキシトシンの可能性を探る-

申請者：川渕 奈三栄

所属機関：医療法人社団ナラティブホーム

提出年月日：2017 年 10 月 30 日

【研究の背景と目的】

昨年 2016 年 4 月、平成 28 年度診療報酬改定が実施されその改定の基本的視点には「地域で暮らす国民を中心とした、質が高く効率的な医療を実現」と掲げられた。また、その概要には各々の項目に“質の高い”という表現が多々出ている。しかし質の高いということは何となく頭では理解しているつもりでも、一体どう評価するのであろう。QOL(Quality of Life) という概念があるが、その定義も世界共通のものではなく、その測定方法も多種多様であるのが現状で実践の現場では利用されていない。

2016 年 4 月、筑波大学神戸大学共同グループの研究チームが発表した研究結果^{※1}によると、余命 56 日以内であれば生存期間は病院より在宅が長いという。この研究結果は在宅医療を推進していく上で画期的と思われるが、一方でただ期間だけが長くその生活の質が測られているわけではない。仮に苦しく辛い状態で期間だけが伸びているなら、おそらくその生が意味のあるものかを問いかける必要があり、ここに他覚的な質の評価が必要である。

実際、在宅医療を担う中で「家に帰ってこられてよかった」「痛みが少なくなった」などの言葉を本人や家族から聞くことが多々ある。また、医師はもちろんのこと看護師・薬剤師・介護士も、患者として病院にいるより生活者として在宅で過ごすことが本人にとって確かに質の高いことを日々実感している。しかしその指標がない。

当診療所は強化型の在宅療養支援診療所で、がん・非がんの最終段階の方々に関わり年間約 60 名の死亡診断書を作成している。人は 100%死ぬことが事実であるという現実の中で「いろいろあったけどそれなりの人生だった」と納得できる人生の最期を迎えられることが尊厳ある幸せな最期であり、我々医療者の究極のアウトカムである。しかし納得できたかどうかの共通する指標がない。

ここでオキシトシンというホルモンに注目した。古典的には“子宮収縮”“授乳”などに大きく関係していると知られていたホルモンだが近年は“鎮痛効果”“抗うつ作用”“抗炎症作用”“代謝促進作用”にも関与していることがわかってきている。また、別名、絆ホルモン・愛情ホルモン・幸福ホルモンとも言われる。^{※3, 4}

自分を大切にす家族と団欒の時を大切にしたり仲間と交流を持つときにオキシトシンの発現が増加したり^{※2, 3, 5}、オキシトシンが懸念・不安・恐れを抑制し幸福感に浸らすこと、血圧を下げる^{※6}ことが報告されている。

以上より、当研究の目的は“オキシトシン”というホルモンを測定することで在宅医療における種々の状況での質の高さを評価しうる客観的な指標の一つとなり得るかを検討することである。

【研究内容】

以下の 2 段階に分けて計画した。尚、オキシトシン測定にあたっては相対するコルチゾールの測定も実施し相関の有無も検討した。

1. オキシトシン・コルチゾールの測定方法の確立
 - ・ボランティア（当診療所スタッフ）による検体採取・測定
 - ・個々が快とする刺激前後の検体採取・測定
 - ・結果からオキシトシンの性質を理解し測定方法を確立
2. 最終段階、認知症、神経難病の方での測定（特に意思疎通困難な状態、最終段階で死期が近い方での測定も含む）
 - ・対象者を選択し、本研究の目的に対して同意を得たあと（本人もしくは家族）検体採取・測定
 - ・結果をもとに、オキシトシンが質の高さの客観的指標になり得るか再検討

【オキシトシン・コルチゾール測定方法】

コルチゾールの日内変動も加味し午前8-11時の間で、食後1時間以上経過の状態にて採取

①唾液採取

採取前に含嗽後、ストローを介してマイクロチューブ2本分 計3ml

②血液採取

計6ml採取し、4本のマイクロチューブに分注

③4℃ 4,000回転 15分 遠心分離

④血液は血清のみピペットで吸い上げ2本のマイクロチューブに分注

⑤唾液・血清ともすぐに冷凍庫で凍結

⑥共同研究者元に配送。（共同研究者の異動に伴い以下の対応）

2017年3月までは産業医科大第1生理学、2017年4月以後は獨協医科大生理学生体防御（発泡スチロールをドライアイス詰めにしてクール宅急便で配送）

⑦-20℃で24時間凍結乾燥

⑧ERISAキットでオキシトシン・コルチゾール測定

⑨マイクロリーダーで解析

⇒上記⑦-⑨の行程は産業医科大もしくは独協医大で実施。また、検体には番号を振り個々人が測定者に分からないようにした。

【結果・考察】

今回の研究では【研究内容】1オキシトシン・コルチゾール測定方法の確立までの実施にとどまった。また、今回の研究の進め方として、各々の測定結果から次の研究法や作戦を練っていったため考察も交えながら以下に詳細を示す。

まずは半減期が数分といわれているオキシトシンというホルモンがどのような性質をもつか、また先行研究のように検体は侵襲性が少ない唾液がベターなのかも探るべく、以下のようにまずは2回にわけて検体採取を実施。

1) ボランティア (当診療所スタッフ) 計 14 名の検体採取 (唾液と血液) うち、5 名に関しては各々が快とする刺激前後の検体採取を実施。(別表 1)

2) 1) で実施した 14 名に加え、さらに 10 名追加し計 24 名から検体採取 (唾液)。また、個々人で異なる日でも濃度が一定なのか探るべく 1) で実施した 14 名から 5 名のみ抜粋して血液も採取。(別表 1)

表 1

	実験 1)				刺激内容	実験 2)		実験 3)				刺激内容
	唾液 (刺激前)	唾液 (刺激後)	血液 (刺激前)	血液 (刺激後)		唾液	血液	唾液 (刺激前)	唾液 (刺激後)	血液 (刺激前)	血液 (刺激後)	
1 50代	90.420792	167.8037013	1554.251021	2161.418596	愛犬抱っこ	287.1832211	5038.051138					
2 40代	131.035218	161.0272295	1491.485193	1949.769828	仕事前後	252.1210231	5204.752926					
3 40代	55.138821	83.26926646	1909.995033	2601.949435	マッサージした	46.3934935	7445.828508	270.9292442	303.9566925	8492.446832	9257.627567	子供の写真
4 50代	66.374566	86.76929953	2117.326222	2825.551862	マッサージされた	28.4704289		133.5449787	198.5981317	7835.446674	8892.321712	好きな山の映像
5 50代	70.608179	113.4306683	2117.326222	909.4783448	演奏後	54.5938814	8209.668923	125.3579437	204.3921042	4258.904367	4234.480106	演奏
6 50代	75.111829		2206.429174			252.1210231						
7 50代	186.018901		1832.863077			140.3244582						
8 50代	108.84996		1832.863077			104.6876992						
9 50代	66.374566		2347.163345			91.9063202						
10 50代	56.28502		2496.874058			104.6876992						
11 50代	243.176427		1832.863077			515.9824144						
12 50代	311.411585		2299.281826			29.4124731						
13 50代	171.298139		2299.281826			131.4795769						
14 30代	136.549609		2161.418596			66.3697217						
15 40代						159.8392844						
16 30代						32.4297915		911.7795273	599.1714014	11001.03236	9473.072697	子供の写真
17 40代						43.4692353		240.105589	382.5809662	9257.627567	9047.082283	子供の写真
18 30代						115.4271958		1629.921736	2719.381706			
19 30代						277.9852005						
20 50代						34.6114053						
21 30代						30.3856885						
22 30代						108.1516299						
23 40代						159.8392844						
24 30代						144.9675877						
25 40代								192.9684029	3403.173023	79.12770334	4234.480106	好きな歌手の歌
26 20代								771.7095782	776.1607598	11192.4926	11855.08653	好きな電車の画像

1) 2) の結果より以下が判明・推測された。

- ・各人、先行研究どおり快と感じる刺激前後でオキシトシンの増加が認められた。
(別グラフ 1) また、増加率にばらつきはあるが、JMP ソフトの対応のある t 検定では P 値(Prob>|t|)=0.0156 P 値(Prob>t)=0.0078 と有意差が認められた。
- ・各人の濃度は日によって差があり統一性がない。半減期も短く、その日の体調やストレスにも影響されることが予測された。
- ・個人の基準値がないため、1 回のみ測定では評価できない。毎回刺激前後の検体採取が必要で、検体採取時は体調や周囲の環境など配慮しなければならない。
- ・刺激前後の増加率に関しては唾液と血液で相関が得られた (相関係数 0.96)。
しかし検体数 4 と少ないため再度母数を増やし評価必要。(注: 5 検体で刺激前後の測定を行ったが、そのうち 1 検体は唾液採取と血液採取の間が 10 分以上あいてしまったため今回の評価からは除外した)

・オキシトシンの濃度は高齢になると共に低くなるとの報告もあるようだが、今回の結果からは20代でも低値、50代でも高値の場合があり年齢差はないようだ。

以上より、快と感じる刺激前後でオキシトシンは上昇し、唾液血液の増加率に正の相関があることが予測されたためさらに母数を増やすべく3)を計画し実施。

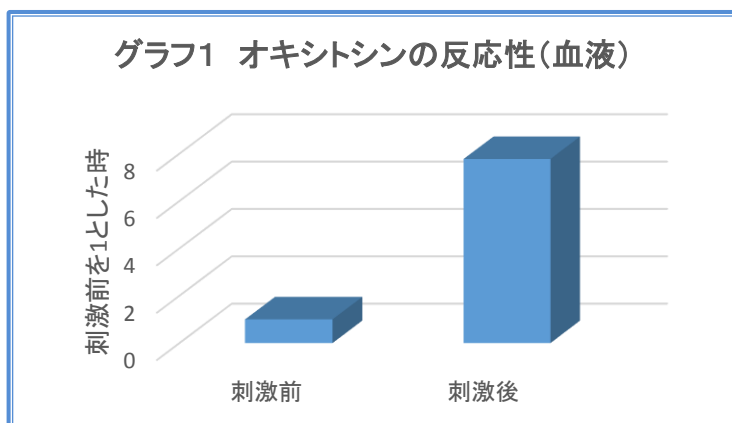
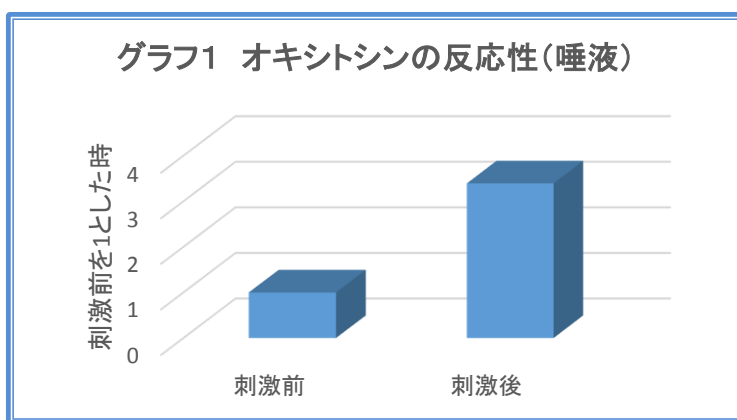
3) 各人、快と感じる刺激前後の唾液血液採取。計7名実施。

業務時間内で実施しているため、実験中に仕事の電話や他スタッフとの会話など介入してしまった3名は評価から外した。

1) - 3) の実験のうち、落ち着いた条件で採取できた計8名の快刺激前後の唾液血液増加率の相関係数は0.99となった。(別表2)

表2 単位 pg/ml

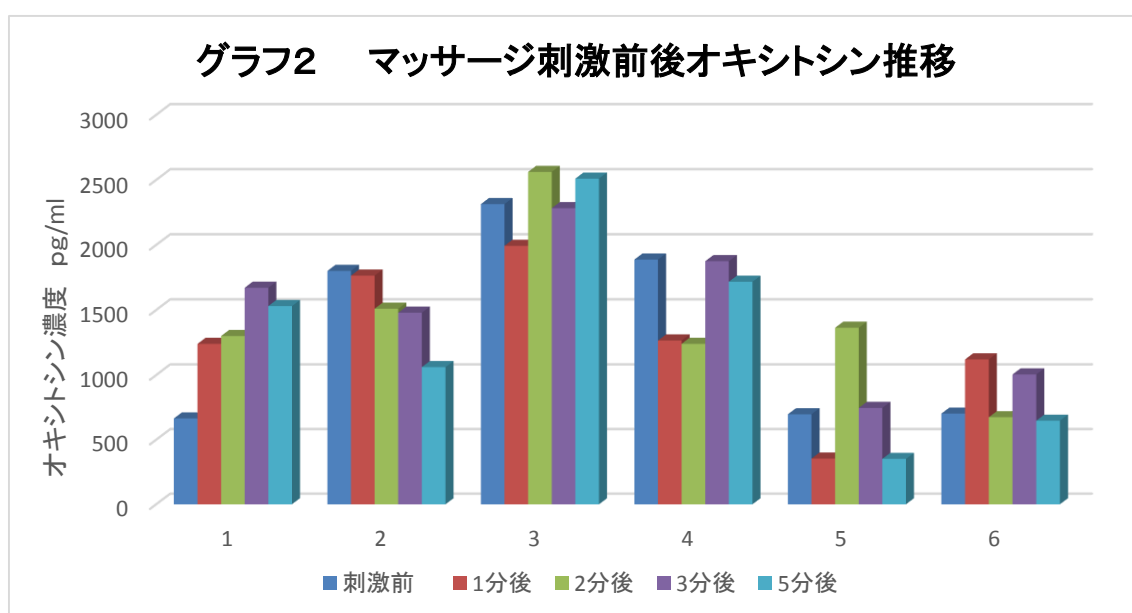
	唾液(刺激前)	唾液(刺激後)	唾液増加量	唾液増加率	血液(刺激前)	血液(刺激後)	血液増加量	血液増加率
1	90.420792	167.8037013	77.3829093	0.855808798	1554.251021	2161.418596	607.167575	0.390649623
2	131.035218	161.0272295	29.9920115	0.228885119	1491.485193	1949.769828	458.284635	0.307267305
3	55.136821	83.26526646	28.12844546	0.510157186	1909.995033	2601.949435	691.954402	0.362280734
4	66.374566	86.76929953	20.39473353	0.307267298	2117.326222	2825.551862	708.22564	0.334490563
5	270.9292442	303.9566925	33.0274483	0.121904331	8492.446832	9257.627567	765.180735	0.090101328
6	133.5449787	198.5981317	65.053153	0.487125414	7835.446674	8892.321712	1056.875038	0.134883828
7	192.9684029	3403.173023	3210.20462	16.63590812	79.12770334	4234.480106	4155.352403	52.51450791
8	771.7095782	776.1607588	4.4511806	0.005767948	11192.4926	11855.08653	662.59393	0.059199854



その一方で、ボランティアからの意見では、かなり唾液を出すのが大変だと感想が8割だった。今後我々が研究しようとしている対象者は、おそらく唾液が少ないであろう方から採取するため、検体は血液の方がよいと判談。その際、血液で評価するにあたって刺激後どのくらいの時間での採取がよいかを探るため4)を実施。

4) 刺激前、刺激1分後、2分後、3分後、5分後の血液を採取。計6名で、今回は同刺激（15分間のアロママッサージ）で実施。（グラフ2）

実験後、以下の申告あり4)の結果は評価にならないと判断。実際結果もばらつきがあった。体調不良2名、翼状針留置が不快2名。マッサージがはじめての経験3名。



【考察】

今回の研究結果からは、以下の結論となった。

1. 在宅医療の質をオキシトシンで他覚的に評価するのは、介入があった時は困難である裏を返せば、介入がないように配慮すれば一つの評価になり得る可能性はある。
2. 個人の基準値がなくばらつきがあるので、1回のみ測定では評価できない。
3. 唾液と血液の濃度はパラレルには動かない。
4. 介入がなければ、快刺激前後の増加率で唾液と血液の相関あり（相関係数 0.99）
5. 測定にはかなりの量の唾液採取が必要。したがって最終段階の対象者は唾液の採取が困難なため血液での評価が好ましいなど、対象者によって検体を血液にするか唾液にするか選択する必要あり。

生活においては必ずしも快なことばかりではなく、不快なことも多いのが日常である。

そんな中で、家族やペットとのふれあい、音楽など快と感じる時間が入院中より多いこと

は予測される。やはり在宅では幸せになれる場面が多く、オキシトシンが瞬間でも放出分泌され痛みが和らぐこともあるのかもしれない。

また、特になん末期の方で疼痛時にオピオイドレスキューを使用することや、身の置き所のない倦怠感出現時に抗不安薬使用することもあるが、その際果たして本当に痛みや倦怠感が和らぐのかも評価することも検討したい。

その一方、在宅医療の中で我々医療従事者が逆に患者さんから元気をもらうという、いわゆる“ケアの反転”を感じる瞬間が多々ある。例えば、大好きな患者さんとの会話や触れ合いの前後で我々のオキシトシンを測定してみるのも興味深い。今後の課題にしたいと考えている。

また、今回コルチゾールも同時に測定したが、いずれも場合もコルチゾールとの相関性は見られなかった。これは予測ではあるが、やや情緒高揚して快の場合、おだやかに快の場合の2パターンあるからではないだろうか。例えば、大好きなアーティストに会った際は前者の快、マッサージでは後者の快であることが予測され、この点についてもさらなる検討が必要と思われる。

【助成の明示】

本研究は公益財団法人 在宅医療助成 勇美記念財団の助成により行われた

【参考文献】

- ※1 進行がん患者が死を迎える場所は生存期間に影響するか？
～日本国内における多施設共同前向き研究による成果～<https://www.tsukuba.ac.jp>
- ※2 Physiological and endocrine effects of social contact.
Annals of the New York Academy of Science 1997
- ※3 The social role of touch in humans and primates: behavioural function and neurobiological mechanisms.
Neuroscience & Biobehavioral Reviews 2010
- ※4 Oxytocin increases trust in humans. Nature 435
- ※5 Oxytocin may mediate the benefits of positive social interaction and emotions.
Psychoneuroendocrinology, 1998
- ※6 Effects of Partner Support on Resting Oxytocin, Cortisol, Norepinephrine, and Blood Pressure Before and After Warm Partner Contact.
Psychosomatic Medicine 67:531-538(2005)

【参考図書】

- ・人は愛することで健康になれる 高橋徳著 知道出版
- ・オキシトシン 私たちのからだがつくる安らぎ物質
シャスティン・ウグネス・モバリ 瀬尾智子 谷垣暁美訳 晶文社
- ・最強の地域医療 村上智彦著 ベスト新書
- ・わがままのつながり方 鎌田實著 中央法規

【感想】

今回は、貴財団助成により貴重な研究に携わることができ改めて御礼申し上げます。

ただ、普段の業務の中、研究を進めることの難しさ・大変さも実感し、当初予定の研究を予定どおり進めることができず不十分な結果になってしまったことは悔やまれるところです。しかも提出期間を延長していただいたにも関わらず、このような結果にとどまってしまい重ねてお詫び申し上げます。

しかし、今回の研究結果はまったく無駄ではなかったと感じています。

少なくとも以下のことが本研究で提言できるかと思えます。

1. 日常生活とは単純なものではなく、人の感情も複雑であり1回の数値では評価できないこと。ただし、タイムリーな刺激前後での評価は可能。
2. その一方で幸せを感じる瞬間は日常生活では多々あり、一時的ではあるが幸せホルモンが放出することは予測できる。
3. 唾液血液増加率には相関がみられたため、ホルモン測定は侵襲性の少ない唾液での代用は可能ではあるが、一定の唾液量（少なくとも3ml以上）が必要であり、唾液量の少ない高齢者やがん末期の方からの採取は難しい。対象者によって検体を唾液にするか血液にするか検討必要。

貴財団指定の研究期間は終了してしまいましたが、今後は実際に在宅療養されている方で実施することや、逆に医療従事者側での測定を検討しています。

やはり在宅という場において、一瞬でも幸せになれる時間があるのであれば、やはりその人の生は有意義なものとなる得るではないでしょうか。その生を支えていくためには、在宅医療は必要であり今後も推進していく必要があると思えます。

また、日頃、患者さんと関わる中で、こちらが支えているつもりが逆に支えられていると感じることも多々あります。“ケアの反転”と表現されますが、この“ケアの反転”もオキシトシンなどで数値的に評価できることが期待されます。そうなれば、在宅医療を支えたいと思う人材、それは医師にとどまらず看護師・介護職なども育成できるかもしれません。2025年問題では75歳以上の高齢者が大量に増加することで、それを量的に支えられないことも問題になっています。特に介護不足が問題で今のままでは介護職は約38万人不足し、

必要な介護を受けられない介護難民が 43 万人になると言われています。在宅医療の推進が望まれる中、このようにまだまだ在宅医療・福祉を担う人材が不十分な状態。課題は山積みではありますが、今後も微力ではありますがお力になれるよう日々精進して参りたいと思います。

研究期間中に共同研究者の異動や逝去などもあり進行が滞る中、研究期間延長という多大なご高配をしてくださった勇美記念財団に改めてお礼申し上げます。