

図1に示すように、急性脳症を理由に有機酸分析を依頼された患者は、1～3月に多い傾向がみられた。この季節にはインフルエンザ脳症の患者数が押し上げ、それ以外の急性脳症患者数は年間を通じて大きな差はみられなかった。

2) インフルエンザ脳症患者の有機酸・脂肪酸プロフィール

今シーズン 23 例のインフルエンザ脳症の代謝プロフィールを検討した。表1に示すように、全例インフルエンザ抗原が陽性で、A型12例、B型9例、ABは不明が2例であった。年齢は生後2ヶ月～8才と14才が1例あった。尿中有機酸分析は21例に行ない、アシルカルニチン分析は19例を対象に行なった。結果は表2に示すように、代謝異常の可能性が高いと判定された症例は23例中3例あった。内訳は、イソ吉草酸血症1例、低カルニチン血症1例、脂肪酸 β 酸化異常症1例であった。また一過性異常または代謝異常疑いの患者は13例あり、うち代謝異常の可能性もあると判定されたのは5例あった。この内訳は、高アンモニア血症(疑い)2例、先天性高乳酸血症(疑い)1名、プロピオン酸血症(疑い)1名、低カルニチン血症(疑い)1名であった。

3) インフルエンザ脳症のカルニチン値について

インフルエンザ脳症の遊離カルニチン値は、図2に示すように2例が正常下限を下回り、また2例が正常上限をこえていた。その他の18例では正常範囲にはいたったものの正常下限に近いものが5例あった。インフルエンザ脳症では血中カルニチンが低下するという所見はみられなかった。

D. 考察

インフルエンザ脳症の発症機序はいまだ不明であるが、一部の患者は先天代謝異常、特に有機酸脂肪酸代謝異常症を背景に持っている可能性が指摘されている。理由として、ふだんは正常に生活している患者も多いこと、発症形態が感染などを契機に発症することがあること、症状がインフルエンザ脳症と類似点があることなどである。今回23例のインフルエンザ脳症の有機酸・脂肪酸代謝異常の代謝プロフィールを検討したところ、23例のうち3例は背景に本症がかくれている可能性が高いと判定された。また5例も代謝異常の疑いがあった。

有機酸・脂肪酸代謝異常の病態で特徴的なことの一つは、カルニチンが欠乏しやすいことがあげられる。最近我々は、インフルエンザ脳症以外の急性脳症の2例において、全身性カルニチン欠乏症とピボロキシル基をもつ抗生剤を長期にわたって服用したために起こった2次性カルニチン欠乏症を経験している。すなわちカルニチン欠乏状態では急性脳症を起こしやすい状態であると思われる。カルニチンは脂肪酸の β 酸化に重要な役割を果たす物質であり、カルニチンが欠乏すると、感染などによる代謝ストレス時、あるいは長時間食べない状態が続いた時の脂肪酸代謝に動員がかかるような時、急性代謝不全に陥りやすいことが予想される。木戸、黒田らもインフルエンザ脳症におけるカルニチン代謝の重要性を指摘している(図3参照)。

インフルエンザ脳症におけるエネルギー産生障害ヲヒキ起こすと考えられるメカニズムを図3に示した。インフルエンザに罹患すると、高熱のため食欲が低下し食事、

水分が欠乏しやすくなり、炭水化物からのエネルギー供給不足のため、生体は脂肪酸代謝からのエネルギー需要が高まる。インフルエンザ感染細胞で産生される PB1F2 蛋白はミトコンドリア機能不全を誘発しやすいことが知られている。また一部の解熱剤（アスピリン、ボルタレン、ポンタールなど）はミトコンドリア障害を起こしやすいことも知られている。そして服用している薬剤のうち、バルプロ酸、ピボキシル基を有する抗生剤などの長期服用はカルニチン低下を起こしやすい。また有機酸・脂肪酸代謝異常が背景にあるとカルニチン欠乏状態になりやすい。このような条件が重なるとインフルエンザ感染を契機に深刻な細胞内カルニチン欠乏を引き起こす可能性もある。さらに脂肪酸代謝異常が潜在的にあると、カルニチン欠乏状態と相まって脂肪酸代謝からのエネルギー産生ができず急速に全身性代謝不全に陥り、BBB が破壊され、脳浮腫に至り、インフルエンザ脳症様症状を示す可能性は十分に考えられる。

血中カルニチンの値は細胞外のカルニチン濃度をみているものであり、長期にわたって細胞内カルニチン欠乏が続くと体液中カルニチンも低値をとるが、体液中カルニチン値が低くないからといってカルニチン欠乏はないとはいえない。体液中カルニチン濃度は細胞内のカルニチン欠乏を必ずしも反映していないことを念頭におくべきである。インフルエンザ脳症の発症機序として細胞内でのカルニチン代謝の関与に注意を払いたい。先天的であれ後天的要因であれ、カルニチン欠乏をきたさないこと、エネルギー代謝の維持をはかることは治療の上で配慮すべきである。

E. 結論

インフルエンザ脳症の代謝プロフィールを検討したところ、23 例中 3 例が先天代謝異常を持っていたと考えられた。この他に 5 例も代謝異常の疑いが否定できなかった。背景に代謝異常のある疑われる症例の共通点として、先天的であれ後天的要因であれカルニチン欠乏状態が何らかの関与をしている可能性がある。

F. 研究発表

(論文)

- 1) 山口清次：新生児マススクリーニングの新しい動き— 質量分析の導入による新展開 — 日本医事新報 4175 (2004.5.1)：19-25, 2004.
- 2) 山口清次：有機酸代謝異常スクリーニング—その方法と意義, 小児内科 36：1943-1949, 2004
- 3) 長谷川有紀、山口清次：インフルエンザ脳症に対する先天代謝異常スクリーニングの重要性, 小児科 45：1611-1620, 2004.
- 4) 長谷川有紀, 山口清次：脂肪酸代謝異常スクリーニング, 小児科 45：2009-2013, 2004 (2004.10)
- 5) Daisuke Hori, Yuki Hasegawaa, Masahiko Kimuraa, Yanling Yang, Iswar C. Verma, Seiji Yamaguchi: Clinical onset and prognosis of Asian children with organic acidemias, as detected by analysis of urinary organic acids using GC/MS, instead of mass screening. Brain & Development 27: 39-45, 2005

(学会)

- 1) Yamaguchi S: Clinical onset and prognosis of Japanese Children with mitochondrial β -oxidation disorders: Significance of newborn mass screening. 5th Annual meeting of Korean Society for Inborn Metabolic Disease, Seoul, 2004 (5.29).
- 2) Yamaguchi S Natural history and prognosis of children with organic and fatty acid disorders. 5th Asia Panpacific Regional Meeting of International Society for Neonatal Screening. Shanghai, 2004 (9.14-17)
- 3) Yamaguchi S, Kimura M, Hasegawa Y, Shigematsu Y: Diagnostic support from GC/MS in MS/MS screening for organic and fatty acid disorders. 5th Asia Panpacific Regional Meeting of International Society for Neonatal Screening. Shanghai, 2004 (9.14-17)
- 4) Hasegawa Y, Iga M, Kimura M, Shigematsu Y, Yamaguchi S Prenatal detection of organic acidemias: measurement of organic acids and acylcarnitines in amniotic fluid, using GC/MS and ESI/MS/MS. 5th Asia Panpacific Regional Meeting of International Society for Neonatal Screening. Shanghai, 2004 (9.14-17)
- 5) 長谷川有紀, 堀 大介, 木村正彦, 安達昌功, 立花克彦, 黒田泰弘, 重松陽介, 山口清次: インフルエンザ脳症の発症と有機酸血症との関連: GC/MS による有機酸分析結果の検討. 第 107 回日本小児科学会学術集会. 岡山, 2004 (4 月)
- 6) 山口清次. 質量分析と小児科学. 第 29 回日本医用マススペクトル学会年会 シンポジウム. 出雲, 2004 (9 月)
- 7) 山口清次: 有機酸代謝異常症・ β 酸化異常症の診断, 治療の進歩. 第 47 回日本先天代謝異常学会 学会賞受賞講演. 宇都宮, 2004 (11 月)
- 8) 山口清次: SIDS 様の症状で発症する先天代謝異常: 有機酸・脂肪酸代謝異常の重要性. 第 11 回日本 SIDS 学会, 盛岡, 2005 (3 月)

表1. インフルエンザ脳症・代謝プロフィール (2004.3~ 2005.2)

	年齢	型	転帰	臨床検査	尿中有機酸	アシルカルニチン	代謝診断	
1	04-190	2m	A	死亡		乳酸	C2, C4, OH-C4	高乳酸血症?
2	04-640	1y 2m	A	重篤		乳酸、グリ、ケトジ	NL	
3	05-49	1y 6m	B	おくれ	アシド	NL (FAOD?)	NL	脂肪酸代謝異常
4	05-101	1y 10m	B		低血糖、肝障害	チロ	低カルニチン	低カルニチン血症
5	04-609	2y	A	死亡		乳酸、ウラシル	C3	プロピオン酸血症?
6	04-640	2y	B	治ゆ		乳酸、グリ、ケト	NL	
7	S04-207	2y	B	軽度			NL	
8	04-173	2y 4m	A		アシド、高アンモ	NL	NL	高アンモニア血症?
9	05-41	2y 10m	B		乳酸、高アンモ	グリ、HVA	NL	高アンモニア血症?
10	04-185	3y	+	後遺症		乳酸、ケト、チロ		
11	05-78	3y	B		肝障害、凝固、随液	グリ、ケトジ、F、M		
12	04-235	3y 1m	A		NL	NL	NL	
13	04-209	3y 3m	A	軽度	NL	NL	NL	
14	04-315	3y 10m	A	治ゆ	NL	グリ、ケト	NL	
15	05-54	4y 1m	A	治ゆ		グリ、チロ		
16	04-201	4y 5m	A	軽度	NL	NL	NL	
17	04-259	4y 5m	A	治ゆ		乳酸、グリ	NL	
18	05-103	5y 3m	B		肝障害、電解質	乳酸	C5:1, OH-C5	
19	04-611	6y	A	死亡		乳酸		
20	04-217	6y 6m	A	軽度	NL	NL	NL	
21	S04-206	8y 0m	+	死亡	肝障害、高アンモ		C5, Leu/Ile 比	イソ吉草酸血症
22	05-75	8y 6m	B			乳酸、VPA、ケト、チロ	低カルニチン	低カルニチン血症?
23	05-79	14y	B		乳酸、アシド、肝障害	NL	NL	

NL= normal; グリ=グリセロール; ケトジ=ケトン性ジカルボン酸尿;
 チロ=チロシン代謝産物増加; F= フマル酸増加; M= マロン酸増加

表2. インフルエンザ脳症の有機酸所見 (2004年3月-2005年2月、23例)

GC/MS、タンデムマス所見	症例数	備考
異常が見られず	7	グリセロール 1例
一過性異常 非特異的異常 代謝異常疑い	13	例) ケトン性ジカルボン酸尿 チロシン代謝物の増加 乳酸・ピルビン酸の増加 代謝異常疑い 5例 グリセロール 5例 VPAピーク 1例
特異的異常	3	イソ吉草酸血症 1例 低カルニチン血症 1例 脂肪酸代謝異常 1例

図1. 有機酸分析を依頼された急性脳症、けいれん重積症例の月別内訳
(2000年-2002年)

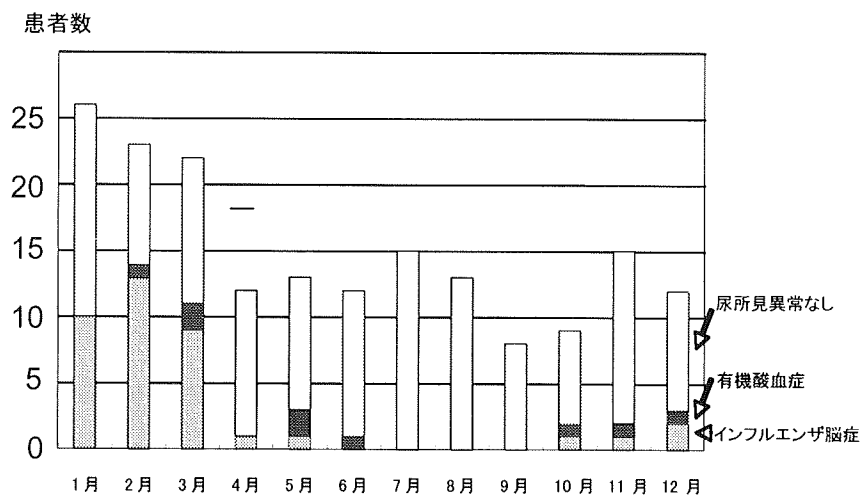
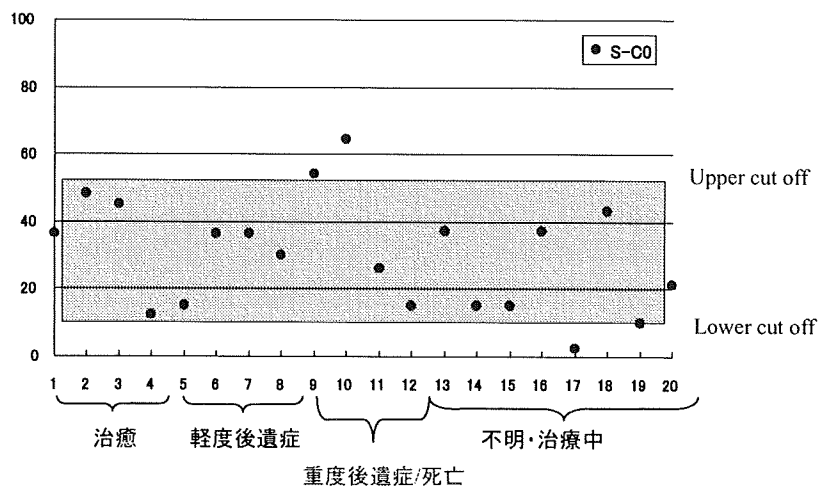
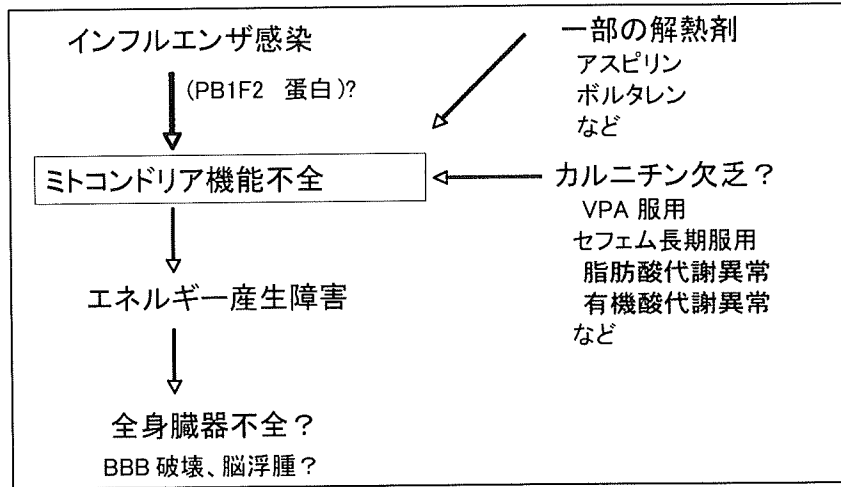


図2. 血清遊離カルニチン (タンデムマス、C0)



1-4: 治癒した症例、5-8: 軽度後遺症、9-12: 重度後遺症、13-20: 不明

図3. インフルエンザ脳症と代謝異常との関連



参照:木戸ら:神経内科 60(2):119-127, 2004; 黒田ら:神経内科 60(2):128-133, 2004

インフルエンザ脳症における初期免疫異常の可能性について

分担研究者 布井 博幸（宮崎大学医学部小児科 教授）
研究協力者 佐藤さくら、日高文郎 水上智成（宮崎大学医学部小児科）
尾上泰弘、西口俊裕、浜田恵亮（県立宮崎病院小児科）

研究要旨

インフルエンザ関連脳症の重症症例については、病初期から cytochrome c の上昇が認められ、apoptosis が全身臓器で起こっているものと考えられる。この様に同じインフルエンザに感染しても激しい反応を起こしてくる素因について検討する中、地中海熱患者を経験し、その免疫学的機序について今回検討したので報告する。

A. 研究目的

インフルエンザ脳症の発症機序について、病初期から apoptosis が誘発されていると考えていた^{1) 2)}。同じインフルエンザに罹患してもこれ程激しい全身の反応を起こす原因として、何らかの免疫亢進状態を引き起こされやすいためまたは apoptosis を誘発しやすい遺伝的素因があるのではないかと考えられる。これまでの手がかりとしては、インフルエンザ脳症が日本を中心として東洋に多いこと、血液中ではインフルエンザウイルス RNA がほとんど検出できないこと、免疫的には NF- κ B の活性化や種々の炎症性サイトカインが上昇していることなどが挙げられていた。我々は最近不明熱を繰り返す患者で地中海熱を経験した。この疾患は pyrin をコードする *MEFV* 遺伝子変異のため NF- κ B を活性化することを知り、同様な遺伝的素因がインフルエンザ関連脳症の発症に関わっているのではないかと考え、地中海熱の解析を進めたので報告する。

家族性地中海熱（Familial Mediterranean Fever: FMF）は反復する発熱と漿膜炎、滑膜炎を来す常染色体劣性遺伝の疾患であり、地中海周辺の人種に多くみられる。重要な合併症に2次性アミロイドーシスがあり、腎不全を引き起こすことが知られている³⁾。1997年に責任遺伝子である Mediterranean Fever (*MEFV*) 遺伝

子がクローニングされ遺伝子診断が可能となった。*MEFV* 遺伝子は主に好中球、単球に発現し、781個のアミノ酸で構成される pyrin (marenostrin) 蛋白をコードしている。現在まで、5 commonest mutations と呼ばれる遺伝子変異 (E148Q, M680I, M694I, M694V, V726A) が報告され、地中海周辺の患者の74%に認められている。

B. C. 方法・結果

【症例】 14歳女児

主訴：反復する発熱

家族歴：同様の発熱性疾患なし、血族結婚なし

既往歴：蕁麻疹

現病歴：平成13年に38度台の発熱、頭痛、悪心を認め、近医にて抗生剤投与された。しかし解熱傾向はなく高CRP血症持続のため前医に精査目的で入院した。高CRP血症、血沈亢進以外に血液、尿、各種培養、その後解熱し退院となった。それ以降も38度台の発熱を認め同院に2回入院をしたが、原因は特定しえなかったため精査加療目的で当科紹介入院となった。

検査所見：

末梢血検査：WBC 6300/ μ l (Neut 78.1%)、生化学検査：IgG 1467mg/dl, C3 167mg/dl, CRP 7.2mg/dl 以外に以上所見なし。培養(咽

頭、血液、尿、便)に有意な菌の検出なく、EBウイルス、サイトメガロウイルス抗体価は共に既感染パターン、ツツガムシ抗体は陰性、骨髄検査正常。各種自己抗体：陰性、胸・腹部レントゲン、頭部・胸部・腹部CTに異常所見なく、心臓超音波検査、骨・Gaシンチでも異常なし。血中 sTNF R1(R&D systems, INC)は1500~3000pg/ml とやや高値

遺伝子解析(図1)：本人および家族に十分なインフォームドコンセントを行い、遺伝子解析を施行した。末梢血白血球からDNAを抽出し、MEFV遺伝子の各エクソンに対するプライマーを用いてdirect sequenceを行った⁴⁾。その結果、エクソン2の148番目のコドンGAGがCAGに塩基置換し、グルタミン酸がグルタミンに置換し、エクソン3の369番目のコドンCCCがTCCに塩基置換し、プロリンがセリンに置換しているものと考えられた。これら以外のエクソンには変異を認めなかった。

臨床経過(図2)：前医にて抗生剤に対する反応が悪かったため感染症以外の疾患を考慮し、抗生剤を投与せず熱型を観察した。熱型は弛張熱を示し、約2週間で自然に解熱した。それ以降も数日から数週間に渡る発熱を繰り返した。経過中、発熱時に頭痛、軽度の腹痛を認めた。平成15年は約1年間に渡り発熱は認められなかったが、11月から再び発熱を認めた。臨床症状と遺伝子解析の結果FMFと診断し、12月よりコルヒチン投与を開始した。当初、発熱時の内服としたが、発熱を繰り返すためコルヒチン1mg/dayで内服を開始し、1.5mg/dayに増量してからは発熱発作を認めていない。

D. 考察

FMF症例は発熱をくり返すも有意な検査結果を得られず、診断に苦慮する。身体所見、一般検査所見から感染症、悪性腫瘍、

膠原病を否定し、反復する発熱や皮疹等を特徴とする全身性自己炎症疾患(systemic autoinflammatory disorder)群の鑑別を行った。

本症例では臨床症状とMEFV遺伝子解析の結果、ミスセンス変異を認めた。この変異は1999年にAksetijevichらが報告しており⁵⁾、発熱期間が典型例の1~3日に比べると2週間と長いが、Livnehらのcriteriaによれば非典型的な発熱とコルヒチンへの反応性はminor criteriaとなっていることからFMFと診断した。

同疾患の原因蛋白pyrinは、NOD分子ファミリー蛋白の一つであり、種々の炎症刺激を受けてNF- κ Bを活性化するシグナル伝達過程の調節に関わっている。2003年にpyrin欠損マウスが報告され⁶⁾、このマウスのマクロファージではカスパーゼ1活性化によるIL-1 β 上昇とアポトーシスの障害が認められた。今後これらの自己炎症疾患の解明が進むものと思われる。

E. 結論

FMFの1女兒例を経験した。FMFは日本人においても潜在的に存在する疾患と考えられ、原因不明の発熱性疾患や若年性特発性関節炎等の鑑別疾患として考慮すべき疾患と考えられる。

FMFの病態はまだ明らかにされていないが、制御蛋白に変異が入ることにより、同じ炎症刺激を受けても過剰な反応が引き起こされる可能性のある一群の遺伝性疾患である。インフルエンザ脳症患者は世界的に見ると東洋に多いこと、そこにウイルスが存在しないこと、にもかかわらず同じインフルエンザに感染で短期間に死に至るような激しい炎症反応が惹起されることから、全身性自己炎症疾患の様な炎症過程の調節蛋白に変異がある可能性が考えられる。

参考文献

1) 布井博幸、他：インフルエンザ感染症における重症度判定のためのマーカーの検討。

小児感染免疫 13 : 225-232. 2001

2) 細矢光亮: 急性脳症患者血清および髄液中のサイトカイン、チトクロームC濃度の検討。平成12~14年度 総合研究報告書 厚生労働科学研究費補助金 92-95, 2003

3) Joost PH, Jos WM, Hereditary Periodic Fever. *N Engl J Med* 2001; 345: 1748-1757

4) The International FMF Consortium. Ancient Missense Mutations in a New Member of the RoRet Gene Family Are Likely to Cause Familial Mediterranean Fever. *Cell* 1997; 90: 797-807

5) Asksentijevich I, Torosyan Y, Samuels J, et al. Mutation and Haplotype Studies of Familial Mediterranean Fever Reveal New Ancestral Relationships and Evidence for a High Carrier Frequency with Reduced Penetrance in the Ashkenazi Jewish Population. *Am J Hum Gene* 1999; 64: 949-962

6) Chae JJ, Komarow HD, Cheng J, et al. Targeted disruption of pyrin, the FMF protein, causes heightened sensitivity to endotoxin and a defect in macrophage apoptosis. *Mol Cell*. 11:591-604. 2003

F. 研究発表

A) 学会発表;

Nunoi H, Ishibashi F, Mizukami T, Hidaka F. Clinical evaluation of interferon-gamma treatment to chronic granulomatous disease patients with

splice site mutations. International Peroxidase meeting. Kyoto Oct. 2004

B) 発表誌名巻号・頁・発行年

1: Nunoi H, Ishibashi F, Mizukami T, Hidaka F.

Clinical evaluation of interferon-gamma treatment to chronic granulomatous disease patients with splice site mutations. *Jpn J Infect Dis*. 57(5):S25-6. 2004

2: Kawada J, Kimura H, Ito Y, Ando Y, Tanaka-Kitajima N, Hayakawa M, Nunoi H, Endo F, Morishima T. Evaluation of systemic inflammatory responses in neonates with herpes simplex virus infection. *J Infect Dis*. 190(3):494-8. 2004

3. 水上 智之、布井 博幸、慢性肉芽腫症—基礎と臨床の進歩— 日本小児血液学会雑誌 18 : 69-78, 2004

4. 高木 純一、布井 博幸、多臓器不全 (MOD) 内科医・小児科研修医のための小児救急医療治療ガイドライン 75-78, 2004

5. 盛武 浩、他8名、定期フォロー中に肉眼的血尿よりWilms腫瘍が発見されたWAGR症候群の1例 小児がん 41:130-133, 2004

6. 布井 博幸、遺伝子治療の現状—原発性免疫不全症, 慢性肉芽腫症を含めて—小児内科 36・11・1807-1811, 2004

インフルエンザワクチンはインフルエンザ脳症の発症を予防できるか？
—2003-04 冬の症例接種率との比較から—

分担研究者 玉腰暁子 名古屋大学大学院医学系研究科予防医学/医学推計・判断学
主任研究者 森島恒雄 岡山大学大学院医歯学総合研究科小児医科学
分担研究者 富樫武弘 市立札幌病院小児科

研究要旨

インフルエンザワクチンを接種していることがインフルエンザを罹患した場合に脳症発症を予防できるか否かについて調べることを目的に、2003-04 冬に発生したインフルエンザ罹患非脳症患者と脳症罹患患者のワクチン接種率比較を行った。脳症非発症インフルエンザ罹患患者は脳症発症患者に比べ、ややワクチン接種率が高い傾向を示したが、有意差は認めなかった。差がないことの一因として脳症患者数が少ないことも考えられることから、さらに1年同様な調査を行い、症例数を蓄積したい。

A. 背景

インフルエンザ脳症は毎冬 100-200 人の乳幼児が罹患し、約 1/3 が死亡、1/3 に後遺症を残す疾患である¹⁾。その治療方法に関してもガイドライン策定が進んでいるが、発症が予防できればベストである。そこで、インフルエンザワクチン投与がインフルエンザ脳症の発症を予防するかどうかを検討することを計画した。ワクチン投与はそもそもインフルエンザの発症を予防するために行われる。そして効果的にインフルエンザ罹患そのものを予防すれば、当然インフルエンザ脳症の予防にも結びつくこととなる。しかしここでは、少し視点を変え、インフルエンザが発症した場合にワクチン投与を受けていることがインフルエンザ脳症

発症を予防するか否かについて検討した。

B. 対象と方法

インフルエンザ脳症患者

2003-04 冬に発症したインフルエンザ脳症患者に関する調査を厚生労働省の協力の下、調査研究班（主任研究者森島恒雄）が実施した。そこで得られた情報のうち、患者の性、年齢、居住都道府県、インフルエンザの型、ワクチン接種の有無、接種回数を本調査に用いた。全症例から対照（インフルエンザ発症・脳症非発症）患者の情報収集に協力の得られる都道府県（北海道、福島県、栃木県、群馬県、埼玉県、千葉県、東京都、神奈川県、愛知県、三重県、大阪府、兵庫県、島根県、岡山県、山口県、高

知県、福岡県、宮崎県）内の患者で発症時に0-6歳のものに限定し、非脳症患者と比較した。

インフルエンザ脳症非発症罹患者

上記都道府県の小児科標榜医療機関を病院と医院に分け、無作為に計557施設抽出した。選択された医療機関ならびに班員の所属医療機関に対し、郵送でインフルエンザ患者のワクチン接種歴の報告を依頼した。調査は、前向きで行い、調査票が到着した日から連続して受診したインフルエンザ患者10例について、性、年齢、インフルエンザ診断日時、症状の程度、インフルエンザ診断方法、インフルエンザの型、ワクチン接種の有無、ワクチン接種年月、接種回数に記載を求め、患者を同定する情報は収集しなかった。調査依頼施設の抽出には、医療施設調査、インターネットの資料を用い、さらに小児科を標榜していても小児患者の受診が非常に少ないとあらかじめ班員が判断した施設は対象から除外した。調査票は、依頼各施設宛2004年2月ならびに3月に3回に分けて郵送した。

調査にあたっては、各対象患者への説明ならびに同意を得ることはしなかったが、名古屋大学医学部倫理委員会の審査を受け、学部長の承認を得た。研究内容についてはHPに掲載した。

データ解析

症例群と対照群のワクチン接種率を χ^2 検定により比較した。

C. 結果

症例発症状況とワクチン接種率

調査研究班に報告された脳症患者のうち条件を満たす症例は53例であった。ワクチ

ン接種は、なしが33例、ありが14例（1回3例、2回11例）、不明6例であり、2回接種率は20.8%（9.8-31.7%）となった。

対照回収状況

調査協力依頼をした557医療機関中、269医療機関からは回答が得られなかった。さらに、転居先不明で返送（2施設）、協力不可との回答（2施設）、診療科なし（2施設）を除いた282施設（50.6%）から回答が得られた。

対照群のワクチン接種率

報告された対照2391例のワクチン接種歴は、あり821例（うち2回接種664例）、なし1338例、不明231例、未回答1例であった。2回接種率は27.8%（26.0-29.6%）であり、症例群の接種率と有意差は見られなかった（ $p=0.26$ ）。

D. 考察

今回の調査では、症例群と対照群のワクチン接種率には有意差を認めなかったものの対照群の接種率が高い傾向にあった。有意差が得られなかった原因の一つとしては、症例の少なさも考えられる。今回得た症例（接種率20.8%）が条件を満たす脳症患者全てを反映しているとすれば、対照群の接種率の95%信頼区間が26.0-29.6%であることから、ワクチン接種をしていることは脳症発症を予防すると考えることもできるが、本研究では、全ての症例を得たと断言はできない。

一方、今回は前向き調査であり、依頼した医療機関のうち約半数から回答を得、2391例のインフルエンザ罹患者のワクチン接種状況を把握することができた。しかしながら、ワクチン接種に熱心な医療機関の

協力率が高かったとすれば、対照群のワクチン接種率は一般のインフルエンザ罹患患者よりも高めに推計された可能性も否定できない。

残念ながら前回(2001-02 冬の患者を後ろ向きに調査)と今回の2回の調査では、いずれも対照群のワクチン接種率が症例群より高かったものの有意差は得られなかった。ワクチンのインフルエンザ脳症予防効果を判断することは不可能であった。両調査とも一番大きな問題は症例数の不足であることから、さらに対象時期を広げ、改めて前向きに調査を企画し、結果を合算する必要がある。一方で、医療機関を介さない一般対象の調査を行うことで、実際のワクチン接種動向とインフルエンザ発症の関係を検討し、脳症患者の接種率と比較する研究を考えたい。

文献

1. 森島恒雄、富樫武弘、横田俊平、他. インフルエンザに合併する脳炎・脳症に関する全国調査. 日本醫事新報 No. 3953 : 26-28 ; 2000.

E. 結論

2003-04 年冬の脳症発症患者と非発症インフルエンザ罹患者のワクチン接種率を比較した。脳症患者の接種率は非発症者より低かったが有意な差ではなかった。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

玉腰暁子. インフルエンザ脳症とインフルエンザワクチン. 小児科診療 2004; 67: 1919-1924.

2. 学会発表 該当なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

1. 特許取得 該当なし

2. 実用新案登録 該当なし

3. その他 該当なし

2003-04冬 ワクチン接種状況調査

対照群

回収率

回答あり	282	50.6		
回答なし	269			
転居等で戻る	2			
協力困難・不可	2			
診療科なし	2			
合 計	557		病院	275
			医院	260
			他	22

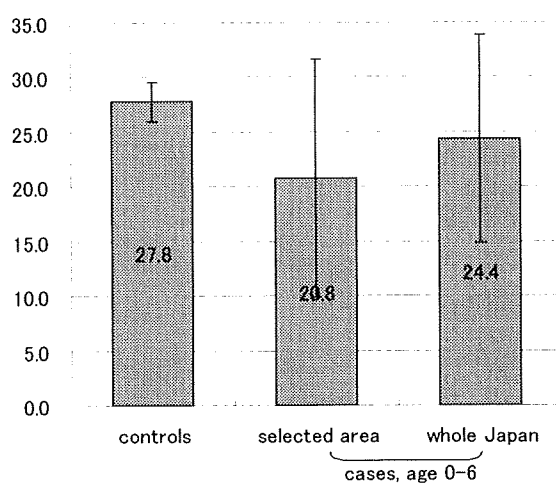
北海道, 福島県, 栃木県, 群馬県, 埼玉県, 千葉県,
東京都, 神奈川県, 愛知県, 三重県, 大阪府, 兵庫県,
島根県, 岡山県, 山口県, 高知県, 福岡県, 宮崎県

症例群

- 調査方法
 - 病院からの報告？
 - 都道府県庁を通じての依頼？
- 対象
 - インフルエンザ脳症発症全て
 - 全報告数103例中、0-6歳の78例に限定して解析
 - さらに対照群と都道府県を合わせた症例のみ(53例)でも検討

結果

ワクチン2回接種率(接種歴不明を分母に含む)



インフルエンザ脳症のグリーフケアガイドライン作成の検討

主任研究者	森島 恒雄	岡山大学大学院医歯学総合研究科小児科学教授
研究協力者	山田 至康	六甲アイランド病院院長
	坂下 裕子	小さないのち代表
	藤井 史敏	堺市保健所医療対策課
	安井 良則	国立感染症情報センター
	黒川 雅代子	龍谷大学短期大学部
	瀬藤 万理子	神戸大学附属病院小児科
	井上 ひとみ	石川県立看護大学

研究要旨

インフルエンザ脳症で子どもを失った保護者に対するグリーフケアを発症から臨終までの「家族ケア」と死亡から立ち直りまでの「遺族ケア」に分け、遺族の声をもとに検討を行った。「家族ケア」においては救急救命士、医師、看護師、コメディカル等の医療スタッフの保護者へのきめ細かい配慮が必要である。「遺族ケア」においては保護者の悲嘆反応を客観的に捉えるとともに寄り添い見守ることが重要である。また、保健師による家庭訪問と保健所を核とした幼稚園・保育所や療育相談所等との連携による地域社会の遺族へのサポート体制の整備が望まれる。「家族ケア」、「遺族ケア」のいずれにおいても関連する各領域間の調整が必要である。

キーワード：インフルエンザ脳症、グリーフケア、家族ケア、遺族ケア、悲嘆のプロセス

A. 研究目的

インフルエンザ脳症で子どもを失った保護者の言い知れぬ悲しみを和らげ、1日でも早い日常生活への復帰を可能にすることを目的とし、医療関係者は病院前、入院中、退院後の各段階において保護者へのグリーフケアとしてどのような配慮や援助を行えばよいかについて検討を行う。

病院前は救急隊員や事務職員、入院中は医師、看護師、コメディカル、退院後は医師、看護師

に加え保健師、行政担当者が関連するが、これら全てのスタッフの積極的な連携を検討することも目的の一つである。

B. 研究方法

インフルエンザ脳症で子どもを失った保護者を対象とし、発症から臨終までの「家族ケア」と死亡から立ち直りまでの「遺族ケア」に分け、医学的な知識だけでなく遺族の声に基づいた検討を行った。「家族ケア」は脳症の発症から救急

搬送を経て病院到着までの救急隊員の患者および保護者への配慮・援助と病院内における初期治療、集中治療、脳死の状態における治療および死亡宣告から退院への段階における保護者への配慮ある対応について検討した。「遺族ケア」は子どもを失った時点から悲嘆にくれる保護者を医療者と行政が連携しいかに支援していくかを検討した。

また、遺族の声はインフルエンザ脳症で子どもを失った小さないのちの会員 140 名に表 1 に示すアンケートを平成 16 年 10 月に送り 78 名（回収率 55.7%）から回答を得た。「遺族ケア」は喪失による悲嘆反応を Worden¹⁾の 4 つの課題を参考に遺族の心情を「家族ケア」と同様に検討した。

「遺族ケア」における行政の対応については堺市保健所医療対策課が中心となり 8 箇所の保健センターと医療機関、保育所・幼稚園・学校、療育相談所の連携による保健・福祉のネットワークの構築を試みた。

C. 研究結果

1) 「家族ケア」に関して

遺族からのアンケート結果は表 2 に示すように病院前救急においては救急隊員への要望は脳症等の疾患知識の普及 90%、保護者への精神的支援 78%と多くの遺族が病院前においても脳症の医学的知識の習得と保護者の心情への理解・配慮を求めている。病院到着時に既に死亡していた場合（CPAOA）については検死まで亡くなった子どもを抱きしめていたい、担当医からの後日の説明を 90%以上が望んでいた。搬送直後の処置についても同様に保護者の立会い、保護者につく援助者の存在、援助者による補足説明、治療経過のリアルタイムの報告を約 90%が望んでいた。治療の限界が解ってからの対応として

は死亡まで子どもを抱く機会や抱いた状態での看取りを 80%以上が望んでいた。きょうだいの看取りへの参加は 63%とやや少なかった。脳死状態においては 71%がセカンドオピニオンを得る体制を求めている。死亡から退院までにおいては子どもとお別れをするための環境の確保、医療スタッフとの悲しみの共有、死後の処置への参加を約 80%が望んでいた。診療録・看護記録を遺品としての提供を 96%が望んでいて、そのための正確な記載を 91%が求めている。今回、考案したエンゼルカードに関しては 81%が使用するのに好ましいとしていた。

2) 「遺族ケア」に関して

子どもを亡くした保護者が感じる思いは上記の調査によれば現実的に以下に示すようなものとなって現れる。

- ① どうして亡くなってしまったのだろうか？何が起こったのだろうか？事実を知りたい。
- ② 医学的に仕方がなかったのだろうか？
- ③ 私のせいでこんな風になってしまったのではないだろうか？
- ④ 私は気が狂ってしまったのではないだろうか？この苦しみが和らぐことがあるのだろうか？
- ⑤ これからどんな風に生きていけばよいのだろうか？
- ⑥ あの子はどこに行ってしまったのだろうか？今は苦しくないのだろうか？
- ⑦ あの子の頑張った証や思い出の品を手元に持っておきたい。
- ⑧ あの子のことを忘れないで欲しい。覚えていて欲しい。
- ⑨ 普通に家の中の家事もできなくなってしまった。買い物に行って人に会うのも怖い。
- ⑩ 苦しくなって、家族の誰かに当たってしまう。家族同士でうまくコミュニケーション

がとれない。

- ⑪ 夫は仕事ばかりしていて、子どもの話題を避けようとする。そんな夫の気持ちが理解できない。
- ⑫ 遺された子どもとどう接したら良いのかわからない。関わるのがしんどい。遺された子どもが、また死んでしまうのではないかと考えてしまう。

さらに、遺された兄弟姉妹は、親の悲しみを敏感に察知して、無意識的にいい子を演じることや、その反対に非常に困らせる行動をとることがある。子どもであっても、死の原因に対する罪責感や、それまでの生活が大きく変化したことに対する不安感が強いことを、周囲の大人が十分に認識しておくことが重要となる。

Worden は、先に上げたように遺族が悲哀から喪失に適応するまでの悲嘆のプロセスには、表3に示すような4つの基本的課題があると述べている¹⁾。この4つの課題は、必ずしも一定の順序をたどる必要はないが、喪失の事実の否認や悲嘆の回避は、かえって悲嘆を慢性化させることが知られている。多くの遺族は、適切な援助や配慮があれば、この4つの課題に時間をかけて取り組み、喪失から回復することができる。これらの悲嘆のプロセスを理解した上で「遺族ケア」を行う必要がある。

また、死別後の悲哀の過程が完了したことを示す目安は、Wordenによれば「死者を苦痛なく思い起こせるようになった時である」としている。

「遺族ケア」における行政の対応については図2に示すように保護者の早期の日常生活への復帰を果たすためには保健師による家庭訪問が中心となる。今回、堺市保健所医療対策課で検討された手順を示す。

- ① 子どもの死亡確認を行った医療機関から保

護者（特に母親）に対し、残された家族に対するケアのシステムがあることを紹介し、後日、保健センターの保健師が自宅を訪問していいかどうかの確認を行う。

- ② 遺族が訪問を承諾した場合、医療機関は保健所に連絡を入れ、亡くなった子どもの情報を提供する。

- ③ 保健所は家族の居住している地区の保健センターの担当保健師に連絡を入れる。ケースによって、可能であればできる限り訪問前に医療機関の医師・看護師および保健所医師・保健師、保健センターの担当保健師によるカンファレンスを行う。

- ④ 遺族宅への初回訪問については家族が最後に子どもを看取った病院と連絡をとりたいと思っているが、連絡が困難になっている場合は病院と家族間のパイプ役を担う。また、母親の話を傾聴し、悲哀の4つの課題を参考にしてそれぞれの時期に応じた対応を行う。

- ⑤ 2回目以降の訪問は、遺族の状況をみでの対応となるが、適宜に訪問、連絡は繰り返し行い、残された母親を中心とした家族を見守っていく。

D. 考察

- 1) 「家族ケア」に関して

遺族アンケートから解るようにインフルエンザ脳症で子どもを失った保護者への配慮、支援において医療者が気付かずにいる点があいくつある。

- 1) 重症児の親に対する対応

インフルエンザ脳症のような重症疾患の場合には、親の動揺や罪責感を軽減するための「援助」と、症状の経過や治療内容に理解が伴うための「配慮」の両面が必要である。

- 2) 予後不良から看取りを通して
予後の不良が予測されると、残された時間内で、親が後悔を残さないための医療の質と、最後のときを大切に過ごすための人間的な対応が必要となる。
- 3) 記録は遺品として
診療記録は、のちに親の理解を助けるだけでなく、尊い遺品（子どもが闘い、生きぬいた証）となるため、丁寧に正確な内容であると同時に医療者の心が通うものであることが望まれている。
- 4) 遺族へのケア
退院後、親はその先を生きる意味が見出せない

いほどに衰弱するため、幼いきょうだいへの影響も避けられない。児を看取った病院でなければ提供できない援助があるので、親が援助を求めやすいように、図1に示すような“エンゼルカード”を考案した。

このような点をもとにアンケートに見られるように脳症発症から死亡までの各段階における保護者の体験や実際の声とスタッフの配慮・援助のあり方についての望まれる基準を以下にまとめた。

	保護者の体験や実際の声	スタッフの配慮・援助のあり方
病院前救急	<ul style="list-style-type: none"> ・あとの状態に大きく影響するため、初期治療に関わる人の知識は必須と感じる。三次病院への搬送の可否を判断する能力も重要。 ・適切な搬送を最優先に考えるが、家族が傷つきやすい状況であることを知ってほしい。 ・既に亡くなっていたが大切に搬送してくれたことがありがたかった。 	<p>救急隊員の予備知識、重症児搬送時の配慮</p> <ul style="list-style-type: none"> ・救急隊は児を適切な医療機関へ搬送するために、インフルエンザ脳症など急速に重症化する小児の疾患に関する知識を備えることが望ましい。 ・重症児の搬送は、親の不安や動揺を配慮しながら迅速に搬送することが好ましい。
心肺停止後の到着から	<ul style="list-style-type: none"> ・警察が来るまで触れることができず、子どもは冷たい台の上に抱いてやりたかった。 ・もう亡くなっているという事実が納得できず、子どもを抱いて取り乱す夫のために、しばらく見守るようにそっとしてくれた。 ・ゆっくり会えたのは霊安室だった。せめて解剖前にもう一度抱いてやりたかった。 ・検視のあとに抱いて帰れた。硬くなるのが怖かったが、亡くなる前に抱けて 	<p>受け入れ体制</p> <ul style="list-style-type: none"> ・受付手続き等は、迅速かつ丁寧な対応に心がけ、医療スタッフは万全の準備体制で迎え入れる。 <p>死亡確認・告知のありかた</p> <ul style="list-style-type: none"> ・死亡確認は親の罪責感に配慮して行う。 ・「警察」や「検死」という言葉だけで犯罪を疑われているように感じることもあるため、配慮して説明する。 ・死亡確認後も児を遺体と捉えず、警察官到着までに家族が抱く機会を確保する。

<p>退院まで</p>	<p>よかった。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 子どものためと思えるときがきたので説明を聞きに行くことができた。先生が覚えてくれていたことで少し気持ちが楽になれた。 ・ いまも何が起こったの分からないままである。もう一度説明を聞くことで自分のなかで何かが変化するような気がする。 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 死因の説明は、必要があれば後日改めて補足する意向があることを伝え、エンゼルカードを手渡す。
-------------	---	---

<p>重症児の到着から最初の処置を通して</p>	<ul style="list-style-type: none"> ・ 医師の「大丈夫！」「ぜったい助けますから！」という言葉と姿勢がうれしかった。 ・ 大げさと捉えず、いつも子どもを見ている親が知らせる情報を、重視してほしかった。 ・ 「お母さんは出て」と叫ばれたが、少しでも側で助けたい。希望者には認めてほしい。 ・ 突然わけのわからない世界に放り込まれ、次々と決断を迫られる。後悔をなくすためにも親が冷静である必要があり、そのためのサポートが必要。 ・ 何時間も引き離された後に最悪の事態。無念だけでなく後悔や憤りも込み上げた。 ・ 5～6時間入室はもちろん、状況を教えてくれることもなく、拷問のようだった。 ・ 立ち会えることに意味がある。医師や看護師の懸命な姿から状況が理解できると思う。 ・ 人手が足りなければ患者を最優先してほしいが、不安・聞きたいことは常に多々あるため、可能であれば親のサポ 	<p>受け入れ体制</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 前述の心肺停止の搬送と同様。 <p>記録の重要性と特殊性</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 死亡する可能性が高い重症児は、診療録が遺品の質をもつことがあるため、搬送直後から児および家族の様子を綿密に記載することが好ましい。 ・ のちに親の意向に沿い、快く記録物を提供することが望ましい。 <p>主訴の確認、重症度の判断</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 脳症を早期に発見し重症度を判断するためには、親ゆえに捉えている「いつもと違うサイン」を確認することが有効である。 <p>早期に信頼を築くための姿勢</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ できるだけ親とのコミュニケーションを大切にし、早期に信頼を結ぶための努力と姿勢が望まれる。 ・ 可能であれば特定のスタッフ1名（以下、援助者とする）が、家族支援に就くことが望ましい。 <p>処置中の面会</p>
--------------------------	--	---

- ・ 一トがほしい。
- ・ 直後は家族のみがいいかもしれないが、時間を追って精神的援助が受けられるほうがいい。
- ・ 中立的な立場よりも家族の側に立てる人を。
- ・ 応対してくれる人は次々替わるよりも、同じ人のほうが尋ねやすく、安心が得られる。
- ・ 黙って寄り添ってくれるだけでもいい。近くで待機してくれるスタッフがいれば心強い。
- ・ ただの励ましなら不要。状況や心情を察することができるスタッフがいい。
- ・ その場に座り込んでしまったが、看護師が一人付いてくれ助けられた。感謝している。
- ・ 親も治療を最優先に考える。事情が理解できれば外で待つが、経過が知らされず中の状況がまったく見えなくて、いたたまれない。
- ・ 治療の様子は見えなくても、説明の理解が進めば不安を取り除くことができると思う。
- ・ 治療に専念でいいが、家族は視野に入らない様子で、常に前を素通り、放置のようだった。
- ・ のちにカルテをもらって治療の大変さを知る。そのときに知っておきたかった。
- ・ 熟練した看護師が側に付いてくれた。さらにそのなかで記録も細かくつけてくれていた。
- ・ 症状の進行が急激だったため、説明に理解が追いつかず、記憶にも残っていない。

- ・ 児の病態が深刻であるほど親は処置の立会いを望む傾向がある。親の意向を確認の上、状況が許す限り、早期に処置室へ入室できる状況を整えることが望ましい。特に短時間で死に至る場合、立ち会うことで後悔・不満の軽減が期待できる。
- ・ ただし、入室する場合には、事前に以下の点について合意を得る。
 - ① 状況が非常に痛ましく映るであろうこと
 - ② スタッフに話しかけたり質問しないこと
 - ③ 面会はわずかな時間で終了すること
 - ④ 混乱を来たした場合は中止すること
 - ⑤ 指示に従わなければ中止すること など

処置室へ入室できない場合の対応

- ・ 長時間に渡り親が一度も児と対面することができない場合は、治療を優先している理由や、全て児の利益の上に立った判断で行っていることを、早期に親が理解できるように説明する。

待機する親への配慮

- ・ 児と対面できない場合は、すぐ連絡がとれる距離で居心地のよい待機場所を確保する。
- ・ 援助者は親に次の援助を行う。
 - ① 身体的・精神的サポート
親自ら要望することが難しいため、現段階で可能な援助を列挙し、選択できるよう配慮する。
 - ② 処置室とのパイプ役
児の状況をリアルタイムに知らせる。
 - ③ 説明の補足