

合であってもいかなる不利益も被ることはないことを保証する。本研究は連結可能匿名化を行う。個人識別情報は、担当者が厳重に保管・管理し、外部へは決して提供しない。また、同意はいつでも撤回できることを保証する。同意が撤回された場合は、すみやかに検体をオートクレーブにかけ廃棄する。

II. 研究への参加者に理解を求め同意を得る方法

検体の提供を受ける際には、説明文書を用いて提供者（16歳未満の場合は、提供者および代諾者）との質疑応答を経て、本研究についてじゅうぶんに理解されたことを確認した後、同意を得る。これらの説明文書では、本研究の意義、目的、遺伝子解析などについて解説し、プライバシーの保護の方法、提供者の権利、研究に協力することの利益と不利益、本研究終了後の検体の取り扱い方針について説明する。同意をいただいた方には、同意書に自署をお願いする。同意書は、鍵のかかるロッカーにて厳重に保管・管理する。

III. 研究によって生じる個人への不利益ならびに危険性と科学的な貢献の予測

本研究成果により、インフルエンザ脳症の感受性遺伝子が同定されれば、ハイリスク群をスクリーニングすることが可能となる。インフルエンザの感染予防に対してはワクチンの接種という非常に有効な予防法が存在するため、ハイリスク群に対しては積極的にワクチン接種をすすめることにより、インフルエンザ脳症の罹患を予防することが可能となる。

また、感受性遺伝子の同定は、その遺伝子またはカスケードをターゲットとした新たな治療法の確立にも貢献すると確信する。

個人情報の漏洩により人権の侵害を被る

可能性があるが、本研究では、担当者が個人情報厳重に保管・管理し、個人情報・プライバシーの保護には万全をつくす。

インフルエンザ脳症は、ほとんどが10歳までの発症であり、遺伝的背景を研究することは、患者の健康に対して利益はあるものの、その後の社会的な不利益や危険性があるとは常識的に考えられない。

IV. 遺伝カウンセリング体制の整備

個人情報の管理に記したように、本研究の結果を提供者が知ることにより提供者や血縁者の生命の危機を回避できる可能性がある。この場合には、遺伝子情報を提供者や家族に報告する可能性がある。そのような遺伝情報を知ることは、生命危機を回避することを目的にしているため、患者および家族の利益となるが、そのことを正確に理解し、受け入れることを支援するために日本遺伝カウンセリング学会認定医が遺伝カウンセリングを行う体制を整備している。

V. 研究終了後の検体の取り扱い

提供者の承諾が得られた場合に限り将来の本研究以外のインフルエンザ脳症に関連した医学研究に用いることがある。ただし、その場合は連結不可能匿名化を行う。研究終了後の保管に関しては、説明文書を用いて提供者（16歳未満の場合は、提供者および代諾者）に十分説明する。

研究終了後の検体の保管を承諾されなかった場合には、すみやかに検体をオートクレーブにかけ破棄する。

C. 研究結果

本年度は、インフルエンザ脳症患者群45名、日本人一般集団1,554名について関連解析をした。その結果、患者の遺伝子型とインフルエンザ脳症発症の関連の強さを示すp値の分布は下記のとおりであった。

p>=0.01	51,315 SNPs
p<0.01	699 SNPs
p<0.001	79 SNPs
p<0.0001	9 SNPs
p<0.00001	2 SNPs

最も関連の強い SNP はオッズ比 = 10.9、 $\chi^2 = 51.5$ 、 $p = 7.2 \times 10^{-13}$ を示した (dominant-inheritance モデル)。

本年度はさらに、患者 30 名の DNA サンプルを収集した。これらのうちインフルエンザ脳症を発症した患者 26 名を対象に、関連の強い候補 SNPs についての replication study を実施中である。

D. 考察

疾患感受性遺伝子の同定には、候補遺伝子アプローチまたは、全ゲノムを対象としたゲノムワイドアプローチが考えられるが、本研究においては、高速・大量 SNP ジェノタイピングによるゲノムワイド解析を選択した。今回のように症例数が少ない場合でも、遺伝子型の疾患発症に対する寄与が大きければ十分に疾患関連遺伝子を同定することができるものとする。

E. 結論

インフルエンザ脳症患者群 45 名について、全ゲノム領域を対象とした SNP 解析を行い、インフルエンザ脳症関連候補 SNPs を同定した。

F. 研究発表

なし

G. 知的所有権の取得状況

なし

厚生労働科学研究費補助金（新興・再興感染症研究事業）
分担研究報告書

インフルエンザ脳症病態および病因の解明に関する研究

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 日高文郎（宮崎大学医学部小児科）松尾享、牟田達史、
竹重公一郎（九州大学医学部、分子細胞生化学分野）

研究要旨

インフルエンザ脳症は高サイトカイン血症を背景とした脳組織を含めた全身臓器のアポトーシスであることを血中 cytochrome c 測定を行い提唱してきた。この疾患は極めて感染早期に発症すること、人種差が考えられることから、獲得免疫というより初期免疫機構の遺伝的な異常が考えられと考え、RNA ウイルスの初期認識機構に問題があるのではないかと考え、TLR3, 7/8, 9 と RIG-I 遺伝子の変異を中心に初期免疫機構の解析を進めた。3名の脳症患者解析の結果1名に TLR3 にヘテロ変異を見出し、それが機能欠損蛋白であること、TLR3 機能に容量依存が認められること、および変異 TLR3 が野生型 TLR3 機能をある程度抑制することから、この変異 TLR3 がインフルエンザ脳症の一原因である可能性が示唆された。

A. 研究目的

これまで、インフルエンザ脳症患者さんの血清 cytochrome c が上昇していたことから、高サイトカイン血症のもと、脳組織を含む多臓器のアポトーシスがこの病気の病態だと考えてきた。ウイルスゲノムには特異的な変化は認められないこと等から、インフルエンザウイルス脳症罹患者に何らかの遺伝的異常を想定し、我々はインフルエンザ脳症に罹患した患者からインフォームドコンセントを得、ウイルスの初期免疫機構である Toll like receptor (TLRs) と細胞内 RNA 認識機構である RIG-I 遺伝子についての塩基配列決定を行った。

B. 研究方法

症例； 4歳女児
主訴は発熱、ケイレン重積。1月夜より39℃台の発熱を認め、第2病日当科外来受診、体温39.7℃、意識清明、会話は可能。インフルエンザA型陽性でタミフルと去痰剤を処方された。

同日15時頃、全身性强直間代性ケイレン、全身チアノーゼ、呼吸不整が出現した。その後、ダイアップ投与してもケイレンは止まらずセルシン1A静注後に消失した。呼吸抑制を認めたため酸素投与、バギングしたが、その後も呼吸抑制が続くため緊急CT検査を行い、脳浮腫を認めた。インフルエンザ脳症を疑いICU入院とした。IVIg大量療法、ステロイドパルス療法、

5日間の低体温療法を行い、復温も無事完了した。回復後の脳波異常(18病日には後頭葉の除波)も106病日にはほぼ正常脳波となった。脳血流シンチでは第77病日に右前頭葉、側頭葉、後頭葉に血流の低下を認めたが、第303病日には改善傾向を認めた。現在落ち着きのなさや多動注意欠損および自閉傾向を認めており、中等度の高次機能障害を1年ほど残して、その後ほぼ完全に元に戻ったと家族や幼稚園の先生方は考えている。

塩基配列決定: RNA ウイルスの初期免疫機構に関わる TLR3, TLR7/8, TLR9 および RIG-I のゲノム塩基配列決定を行った。

変異 TLR3 の発現系: Wild と mutant type TLR3 を pcDNA3h および pFLAG-CMV plasmid vecotr に組み込み、HEK 293 細胞に導入して TLR3 発現細胞を得た。両蛋白の発現は Wester Blotting にて確認した。

Poly (I:C) 刺激によるシグナル伝達: TLR3 発現細胞を得る際、IFN β および NF- κ B reporter も同時に導入し、poly (I) : poly (C) で刺激した後、ルシフェラーゼ活性を測定した²⁾。

同患者の遺伝子配列決定および症例発表に当たってはご両親へのインフォームドコンセントを得てから行われた。

C. 研究結果

TLR7/8, 9 および RIG-I には変異は何ら見いだせなかった。

TLR3 に 908 番目のチミンがシトシンとヘテロの変異を認めた。この変異により 303 番目のフェニルアラニンがセリンに置換されているものと推察された(図 1)。

Wild と mutant type TLR3 を HEK 293 細胞に発現させ、poly (I) : poly (C) で刺激したところ、mutant TLR3 発現細胞では IFN β および NF- κ B reporter の活性化が全く認められなかった(図 2 A, B)。

Wild TLR3 は容量依存的活性化が認められること(図 3A)、mutant TLR3 を共発現させると wild TLR3 単独の発現時に比べ、活性の抑制が認められた(図 3B)。しかし、mutant TLR3 一定量に wild TLR3 の容量的変化を加えて共発現系で活性をみると、同量の時にやや抑制が認められる程度であった。

図 1 mutant TLR3 の同定 A)塩基配列決定 B)アミノ酸配列の変化

図 2 変異 TLR3 の活性試験 A) INF- β レポーター活性、B) NF- κ B レポーター活性

図 3 TLR3 の容量依存的活性化と mutant TLR3 による抑制傾向

D. 考察

インフルエンザ脳症を呈した症例で免疫初期機構である TLR について遺伝子解析を行った。

TLR7/8, TLR9 には何ら遺伝子変異は見いだせなかったが、TLR3 で F303S のアミノ酸置換を伴う変異を確認した。TLR3 の遺伝子多形は NCBI による遺伝子多形分析から 9 つの多形が報告されていたが、F303S の変異は報告されていなかった。さらに 20 名のコントロールでも同変異は認められなかった。

更にこの変異を HEK293 細胞に発現させ、poly (I) : poly (C) で刺激したところ、IFN β および NF- κ B reporter の活性が認められなかった。303 番目のフェニルアラニンは Leucine-rich repeat として保存されているドメインのために親水性アミノ酸であるセリンへの変異(図 1 B)により LRR 構造が変化し、poly (I) : poly (C) との結合が出来なかったのではないかと考えられた。

wild TLR3 では容量依存的活性の変化が認められる(図 3 A) こと、また mutant TLR3 に、若干の wild TLR3 活性で抑制効果を認める(図 3 B) こと、mutant TLR3

に dominant negative な抑制効果はないかことから、この患者では本来2倍の wild TLR3 活性が半減し、更に mutant TLR3 による抑制効果で、さらに活性低下が予測された。

最近、細胞外および内での免疫初期機構で変異の証明されているものに、細胞内 Endotoxin を認識する Nod2 の変異が Chron 病で報告されている。この変異 Nod2 は NF- κ B を過剰活性化するため、炎症を惹起するのではないかと考えられている¹⁾。

我々は TLR3 活性低下により、初期の virus 侵入に対する免疫機構が充分機能できずに、ウイルスの急速な細胞内増殖を促し、その結果、他の TLRs や RIG-I など介した活性化を引き起こした結果、高サイトカイン血症を起こしたのではないかと考えている。TLR3 の変異がインフルエンザ脳症の原因になりえるのかについては議論されるべきである。今後 Nod2 変異と同様、初期免疫機構の異常がインフルエンザ脳症を含め重症ウイルス疾患でも検出されるかもしれない。

E. 結論

インフルエンザ脳症を起こした患者の TLR3 遺伝子にヘテロの変異 (F303S) を検出した。この変異 TLR3 発現細胞では刺激によるシグナル伝達が起こらず機能欠失型であった。この変異には Dominant Negative 効果は認められなかったが、TLR3 に容量依存性の活性上昇があること mutant TLR3 に弱いながら wild TLR3 に干渉作用が認められることから、この変異が初期免疫機構に何らかの影響を与えていると考えた。

参考文献

1) Maeda S, Hsu LC, Liu H, et al. Science. 307:734-8, 2005

F. 研究発表

論文発表

(発表誌名巻号、頁、発行年等も記入)

Pediatr Int. 2005;47:175-9. Nunoi H, et al. Apoptosis under hypercytokinemia is a possible pathogenesis in influenza-associated encephalopathy.

Arch Dis Child. 2006, in press. Hosoya M, et al., Prognostic predictive values of serum cytochrome c, cytokines, and other laboratory measurements in acute encephalopathy with multiple organ failure.

Pediatr Infect Dis J. 2005,24:467-70. Hosoya M, et al. Cytochrome c and tumor necrosis factor-alpha values in serum and cerebrospinal fluid of patients with influenza-associated encephalopathy.

4. Clin Immunol 2006, in press. Fumio Hidaka, et al. A missense mutation of the Toll-like receptor 3 gene in a patient with influenza-associated encephalopathy.

学会発表

(発表誌名巻号、頁、発行年等も記入)

G. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得

無し

2. 実用新案登録

なし

3. その他

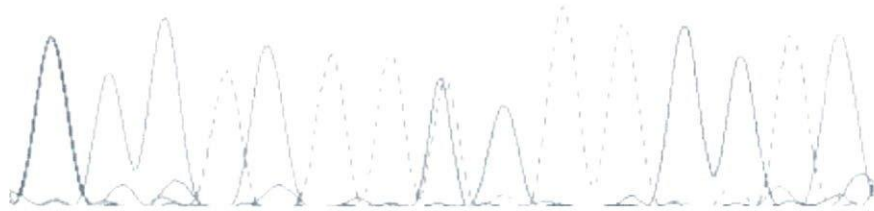
なし

Figure 1. A genetic analysis of the *TLR3* gene

A

		Glu		Tyr		Phe		Phe		Leu					
Wild type	G	A	A	T	A	T	T	T	C	T	T	C	C	T	A
Patient	G	A	A	T	A	T	T	T/C	C	T	T	C	C	T	A

↓
Phe / Ser

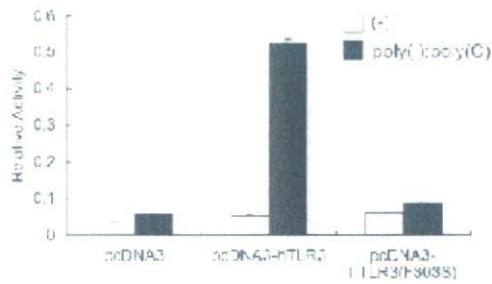


B

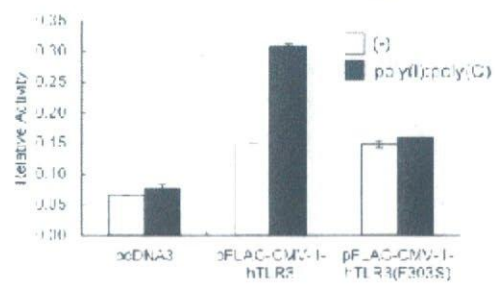
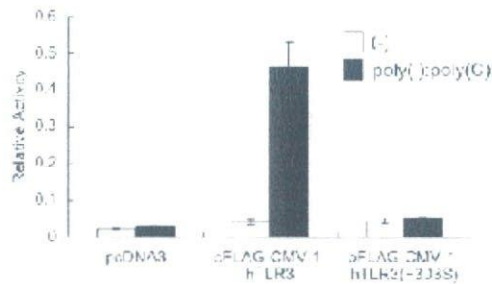
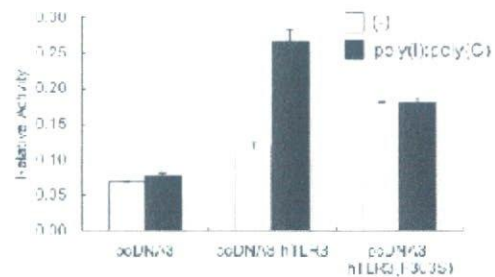
			1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
LRR consensus sequences	x	L	x	x	Ⓛ	x	L	x	x	N		
TLR3 Wild type	299	Q	L	E	Y	F	F	L	E	Y	N	
Patient	299	Q	L	E	Y	F/S	F	L	E	Y	N	

☒ 2

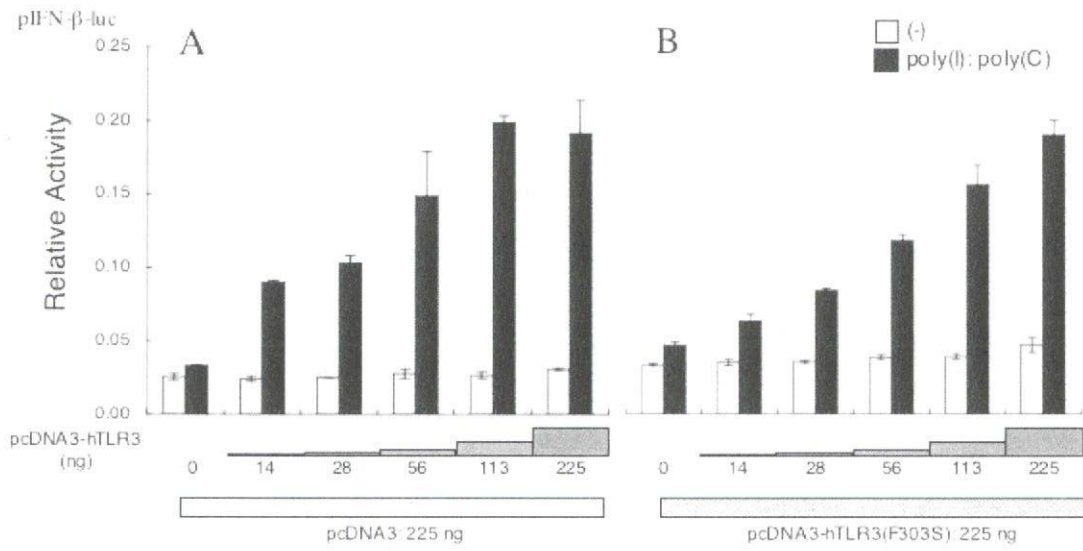
A) IFN- β reporter assay



B) NF- κ B reporter assay



3



厚生労働科学研究費補助金（新興・再興感染症研究事業）
分担研究報告書

熱性痙攣合併症したインフルエンザ患者の
マイクロアレイを用いた網羅的遺伝子解析に関する研究

分担協力者 木村 宏 名古屋大学医学部ウイルス学

研究要旨

熱性痙攣を合併したインフルエンザ患者を対象として、マイクロアレイ法により宿主遺伝子発現の網羅的解析を行った。インフルエンザ患者より急性期、回復期の血液を採取し、RNAを抽出、cRNAを合成し、Agilent, Human 1A Oligo Microarrayを用い、約17,000の遺伝子発現を比較した。合併症の無かったインフルエンザ患者に比して、熱性痙攣患者では、22の遺伝子の発現が増強し、5つの遺伝子が減弱していた。マイクロアレイ法による網羅的遺伝子発現解析はインフルエンザ関連中枢神経合併症の発症機序・重症化の解明に有用な手段となることが示唆された。

A. 研究目的

インフルエンザに伴う中枢神経系合併症として、熱性痙攣、ライ症候群、脊髄炎、インフルエンザ脳症などがあげられる。それぞれの合併頻度や発症機構はさまざまである。熱性痙攣は、インフルエンザに罹患した乳・幼児に見られる、可逆性かつ後遺症を残さない神経合併症である。我が国のインフルエンザを発症した幼児の10%程度に見られるとされる。熱性痙攣とインフルエンザ脳症は、予後が全く異なる合併症であるが、両者には共通点も多い。

インフルエンザ脳症の発症にはウイルス感染に伴う免疫の活性化、ことにinterleukin-6 (IL-6), tumor necrosis factor α (TNF α)などの炎症性サイトカイン関与が大きいことも明らかとなっている。脳症患者では血漿中・髄液中のIL-6, TNF α が上昇している。近年、我々は、インフルエンザ脳症の患者末梢血ではこれら炎症性サイトカイン遺伝子の高発現が認められ、systemicに免疫が亢進していることを報告した。同時にインフルエンザに伴い熱性痙攣を発症した患者でも、末梢血中でIL-6やTNF α などの炎症性サイトカイン遺伝子

発現が亢進していることを見いだした。以上より、インフルエンザに罹患した熱性痙攣患者では、インフルエンザ脳症患者と同じ発症病理が進行している可能性がある。

我々は、ウイルス疾患の発症機序や重症化に関わる遺伝的背景・遺伝子異常を明らかにするために、マイクロアレイ法を用いた網羅的遺伝子解析の基礎的検討を行ってきた。今回は、インフルエンザ熱性痙攣患者を対象としてマイクロアレイ法により、網羅的遺伝子解析を行い、熱性痙攣を合併しなかった患者との遺伝子発現を比較した。

B. 研究方法

対象は熱性痙攣を合併したインフルエンザ罹患小児5例。同時期・同地域においてインフルエンザに罹患し、合併症のなかった小児4例を対照とした。以下の手順で遺伝子発現解析を行った。

- 1.インフルエンザ患者から急性期および回復期に、RNAを安定化するための容器(PAXgene RNA, QIAGEN)に採血(2.5ml)。急性期検体として発症後(発熱後)0-2日目、回復期検体として解熱後1-5日の血液を用いた。
2. PAX gene Blood RNA Kit (QIAGEN)を用いRNAを抽出。
- 3.急性期および回復期のRNAをそれぞれ400 ng 使用し Low RNA Input リニア

増幅・ラベル化キット (Agilent Technologies)を用い cDNA の合成、ラベル化 cRNA の合成を行った。急性期を Cyanine 3-dCTP、回復期を Cyanine 5-dCTP でそれぞれラベル化した。

4. ラベル化 cRNA 各 1 μ g を In Situ Hybridization Kit (Agilent Technologies)を使用しマイクロアレイ (Human 1A Oligo Microarray, Agilent Technologies, 17,086 遺伝子を搭載)に 60°C 17 時間ハイブリダイゼーションさせた。
5. アレイを洗浄した後 DNA Microarray Scanner (Agilent Technologies)で読みとった。読みとったマイクロアレイの情報を Feature Extraction (Agilent Technologies)と EASE SYSTEM(NIH)で解析した。

C. 研究結果

インフルエンザ患者 9 例を対象に急性期および回復期から血液を採取した。熱性痙攣発症小児は 5 例、年齢は 3 ヶ月から 4 歳 (中央値 2 歳)であった。全血より RNA 抽出、cRNA 合成後、インフルエンザ感染小児における遺伝子の発現について、マイクロアレイを用いて網羅的解析を行い以下の結果を得た。

- 1) インフルエンザの急性期には、200 の遺伝子の発現が有意に増強しており、20 の遺伝子が有意に抑制されていた。
- 2) 熱性痙攣群と中枢神経系合併症のなかった群とを比較したところ、合併症の無い群に比べ、22 の遺伝子の発現が増強し、5 つの遺伝子が減弱していた (図 1)。

D. 考察

今回我々は、インフルエンザ患者を対象にマイクロアレイ法による患者末梢血中の遺伝子発現解析を行い、熱性痙攣群と中枢神経合併症のなかった群とを比較した。熱性痙攣群では、合併症の無い群に比べ、22 の遺伝子の発現が増強していた。発現増強していた遺伝子の中で、いくつかのものはインフルエンザ関連中枢神経合併症と関連している可能性があり興味を持たれる。ApolipoproteinL (APOL1)と ATP-binding cassette, subfamily D member 2 (ABCD2)は脂肪酸代謝に関連した遺伝子である。インフルエンザ関連脳症として知られる Reye 症候群ではしばしば脂肪酸代

謝が阻害されていることが知られている。ABCD2 は adrenoleukodystrophy 関連蛋白であることも知られている。また、neureglin1 (NRG1)は神経細胞とグリアの成長・分化を促進するものであるが、その neureglin1 が発現亢進していたことも興味深い。今後これらの遺伝子について、定量的 RT-PCR 法や (解析が可能であれば) 蛋白レベルの解析で発現を確認すべきと考えられる。

E. 結論

インフルエンザ患者を対象にマイクロアレイ法による患者末梢血中の遺伝子発現解析を行い、熱性痙攣患者と中枢神経系合併症のなかった群で比較した。同法による網羅的遺伝子発現解析はインフルエンザ関連中枢神経合併症の発症機序・重症化の解明に有用な手段となることが示唆された。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

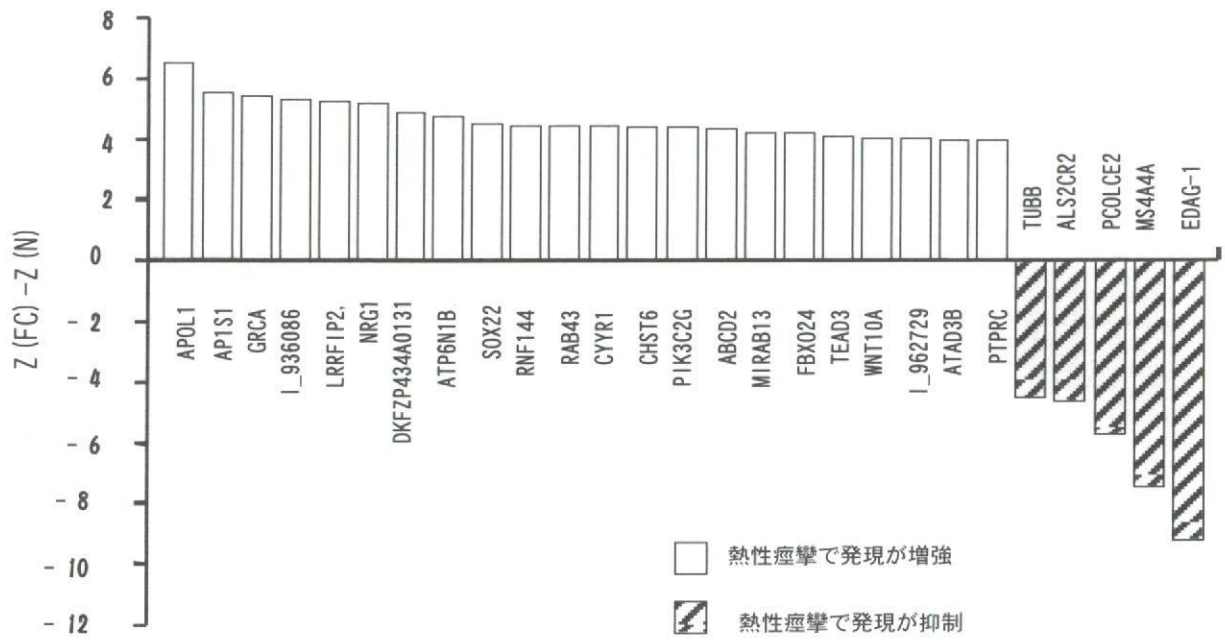
1. 論文発表

- 1) Kimura H, Hoshino Y, Hara S, Sugaya N, Kawada J, Shibata Y, Kojima S, Nagasaka T, Kuzushima K, Morishima T. Differences between T cell-type and natural killer cell-type chronic active Epstein-Barr virus infection. *J Infect Dis* 191:531-9, 2005
- 2) Nozawa N, Kawaguchi Y, Tanaka M, Kato A, Kimura H, Nishiyama Y. Herpes simplex virus type 1 UL51 protein is involved in maturation and egress of virus particles. *J Virol* 79:6947-56, 2005
- 3) Kakizawa H, Okumura A, Suzuki Y, Natsume J, Kimura H, Negoro T, Watanabe K. Congenital Cytomegalovirus Infection Diagnosed by Polymerase Chain Reaction With the Use of Preserved Umbilical Cord. *Pediatr Infect Dis J* 24:653-4, 2005
- 4) Shibata Y, Kitajima N, Kawada J, Sugaya N, Nishikawa K, T Morishima T, Kimura H. Association of cytomegalovirus with infantile hepatitis. *Microbiol Immunol* 49:771-7, 2005

- 5) Kimura H, Ihira M, Enomoto Y, Kawada J, Ito Y, Morishima T, Yoshikawa T, Asano Y. Rapid detection of herpes simplex virus DNA in cerebrospinal fluid: comparison between loop-mediated isothermal amplification and real-time PCR. *Med Microbiol Immunol* 194:181-5, 2005
 - 6) Tanaka-Kitajima N, Sugaya N, Futatani T, Kanegane H, Suzuki C, Oshiro M, Hayakawa M, Futamura M, Morishima T, Kimura H. Ganciclovir therapy in congenital cytomegalovirus infection in six infants. *Pediatr Infect Dis J* 24:782-5, 2005
 - 7) Nitta Y, Iwatsuki K, Kimura H, Kojima S, Morishima T, Tsuji K, Oono T. Fatal natural killer cell lymphoma arising in a patient with a crop of Epstein-Barr virus-associated disorders. *Eur J Dermatol* 15: 503-6, 2005
 - 8) 柴田友紀子, 木村 宏. ウイルス抗体価の診断基準と問題点: EB ウイルス *Medical Technology* 33:573-6, 2005
 - 9) 川田潤一 木村 宏. 中枢神経系疾患とウイルス感染症 小児科診療 特大号 新しい臨床ウイルス学 68:2041-6, 2005
 - 10) 木村 宏. ヘルペスウイルス感染の病原診断 臨床と研究 特集 ヘルペスウイルス感染症—最新の診療 82:1443-7, 2005
2. 学会発表
- 1) 木村宏、川田潤一、西川和夫、森島恒雄、インフルエンザ感染に伴う神経合併症例のマイクロアレイを用いた網羅的遺伝子解析、第53回日本ウイルス学会、横浜、2005.11.20-22
 - 2) 木村宏、シンポジウム 単純ヘルペスウイルスによる神経感染症～再発・遷延化に関する問題とその対応～小児における再熱・遷延化単純ヘルペス脳炎の臨床、第10回日本神経感染症学会、東京、2005.10.20-21

H. 知的財産権の出願・登録状況

図1 熱性痙攣患者で発現／抑制していた遺伝子



厚生労働科学研究費補助金（新興・再興感染症研究事業）
分担研究報告書

家族への支援に関する研究

栗原まな 神奈川県総合リハビリテーションセンター小児科・部長

研究要旨

後遺症をもつ子どもの家族への支援について検討した。後天性障害への受容は生まれつきの障害に対する受容の過程とは異なっており、家族支援の方法に特徴があった。なかでも家族会の存在は大切であった。

A. 研究目的

インフルエンザ脳症などの後遺症をもつ子どもの家族がふたたび楽しく生きていくための支援は、リハビリテーションを行うにあたり重要な項目の1つである。今回はリハビリテーションセンターにおける家族支援状況について検討した。

B. 研究方法

当院において行った家族支援状況について症例を通して分析した。

C. 研究結果

1：家族との関わりの実例

- ① 重度障害を残した子どもをもつ1家族の障害受容の過程：
チームアプローチを行うなかで、リハの一部として障害受容に積極的に取り組み、前向きの在宅生活につなげることができた。
- ② 急性脳症による高次脳機能障害をもった症例への復学支援：
復学先の学校へリハセンターからの情報を伝えることにより、環境

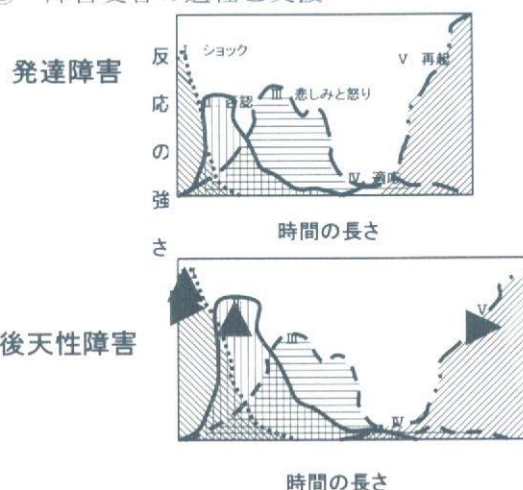
整備がなされた症例。

③ 家族会の発足：

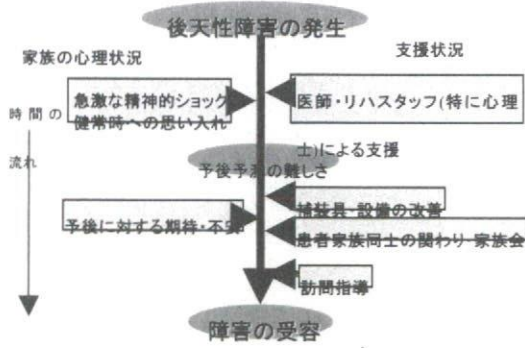
リハセンタースタッフと家族の協働による家族会「アトムの会」が発足し、家族の支援に役立っている。

3：障害の受容

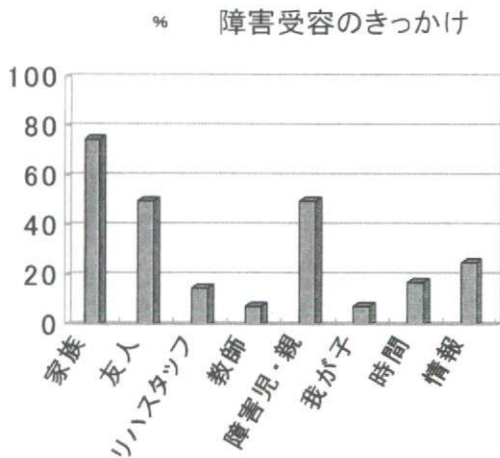
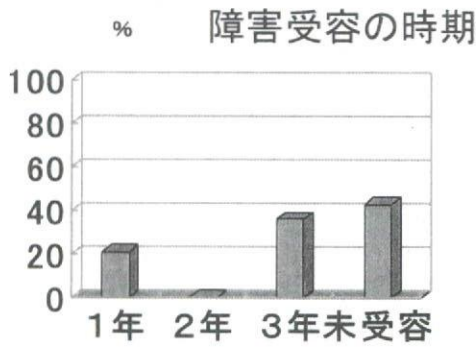
① 障害受容の過程と支援



後天性障害における障害受容の過程は、生まれつきの障害の場合とは多少異なっている。そして支援方法も異なっている。



② 家族からのメッセージ



障害を受け入れていくことには大きな困難を伴うと家族は伝えてくるが、仲間の存在は大きな助けとなっている。

③ 家族からのメッセージを受けて一般的な医学的リハを行っていくのと並行して、家族支援に力を入れる試みを行った。そのなかの1つが家族会の発足と支援である。

4：リハビリテーションおよび家族支援状況をまとめた本を、家族会との協働作業の結果、出版した。



ふたたび楽しく生きていくためのメッセージ—後天性脳損傷をもつ子どもの家族との対話。

クリエイツかもがわ、京都、2006

厚生労働科学研究費補助金（新興・再興感染症研究事業）
分担研究報告書

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 乃理子	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の言い知れぬ悲しみを支え、日常生活への復帰を援助する目的でグリーフケアのガイドラインを作成した。このガイドラインは100名を超える遺族へのアンケートを基に、急性脳症に罹患した重症の子どもの家族に対し医師、看護師、コメディカルスタッフ、救急隊員等の医療関係者がどのような心理的配慮が必要かについて検討を行った。グリーフケアは発病と同時に必要となるとの認識の下に、発病から臨終までの「家族ケア」と遺族の日常生活への復帰までの「遺族ケア」に分け検討した。「家族ケア」においては救急搬送時の救急救命士に始まり搬送後の病院スタッフ全員のきめ細かい配慮が必要であり、「遺族ケア」においては遺族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ことが明らかになった。遺族ケアの中で児を看取った病院でなければなし得ない援助を容易に実施できるように考案されたグリーフカードは遺族の言い知れぬ悲しみを癒す一助となるため普及が望まれる。また、保健所を核とした保育所・幼稚園・学校等と遺族との連携による社会的なサポートが遺族にとって大切であることがわかった。

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、グリーフカード

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理解し、医療機関と地域

が連携し、家族・遺族への喪失悲嘆におけるサポート体制を検討した。

具体的には、医療機関はにおいて、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ン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った。

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、発症から臨終までを「家族ケア」とし、死亡から立ち直りまでを「遺族ケア」とし、医学的知識および遺族へのアンケート調査に基づき、保護者への支援方法について検討を行った。「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。

調査は、インフルエンザ脳症で子どもを亡くした家族（主に母親）のセルフヘルプ・グループである「小さないのち」の会員を対象におこなった。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図1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。治療の限界が解つ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、考案したグリーンカードに関しては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りました。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2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、子どもを失った悲しみを抱えながら新たな生き方を見つけ、生活に適応していくことにつながっていく。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、死別後の日常生活が良好に行えているかどうかの目安は、死者を苦痛なく思い起こせる状態になった時である。

「遺族ケア」における行政の対応については図3に示すように保護者の早期の日常生活への適応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いくつかある。

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を親が理解するための「配慮」の両面が必要である。

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。

2) 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。

3) 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2に示すような“グリーフカード”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。	救急隊員の予備知識、重症児搬送時の配慮 <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	<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	受け入れ体制 <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

<p>肺 停 止 後 の 到 着 か ら 退 院 ま で</p>	<p>った。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・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よかった。 ・ 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にいる。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。 	<p>け、医療スタッフは万全の準備体制で迎え入れる。</p> <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。 ・ 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</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。 	<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>を 通 し て</p>	<ul style="list-style-type: none"> ・ 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ートがほしい。 ・ 直後は家族のみがいいかもしれないが、時間を追い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は、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。 	<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> <ul style="list-style-type: none"> ・ 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。 <ul style="list-style-type: none"> 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 <p>処置室に入室できない場合の対応</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 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。 <p>待機する親への配慮</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 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。
----------------------------	--	--

<ul style="list-style-type: none"> ・ 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。 ・ 説明が全く理解できていないことに自分が気づいていない。補足があれば非常にいい。 ・ 大抵かなり悪くなつての報告で落胆が大きかった。細かく経過を追うほうがよかった。 ・ 事後報告でなく「いま」を理解できることが心の安定につながる。 ・ 担当医の長い説明は時々でもいいが、変化はなくても細かく状況を知らせてほしい。 ・ 統一性がなくなるならば担当医だけがいい。 ・ 看護師が何度も子どもの様子を見に行ってくれ、腰の辺りを支えてくれていた感触。 ・ 「困ったことがあればその都度聞いてください」と言ってくれていたのが助かった。 ・ 医師も看護師も忙しそうで声かけにくく、結局こちらも分からないままにしまった。 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 援助者は親に次の援助を行う。 <ul style="list-style-type: none"> 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 担当医の説明と一緒に聞き、必要な場合は後で補足する。メモを取っていいことを伝えておく。 ④ 親の疑問を把握 親の疑問点を随時聞き、必要であれば代わりに担当医に質問する。 など
<ul style="list-style-type: none"> ・ 次々持ち上がる疑問を聞きとめてくれただけで、一人考え込むより和らぐ。 ・ 母親である自分が、身体を擦り呼びかけると、回復すると思えた。 ・ 耳は最後まで聞こえると教えてもら 	<p>より精神的サポートを重視する体制</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 家族がもつ希望を支える。 ・ 体に触れたり、語りかけてよいことを知らせ、親が児のためにできることを可能な限り支援する。