

乗及びトイレ移乗の項目でそれぞれ改善を認めている。以下括弧内に治療前→1年後→1年半後で示す。(食事4点→4点→6点、整容2点→5点→5点、排尿コントロール3点→4点→4点、移乗2点→2点→3点、トイレ移乗1点→2点→5点:18項目のスコア合計73点→82点→84点)

本症例を含む12症例においてFIMスコア合計を検討した結果、スコア上昇が8例(A:74点→83点、B:39点→57点、C:66点→68点、D:68点→72点、E:63点→75点、F:121点→122点、G:113点→124点、H:93点→102点)、不変3例(I:73点→73点、J:112点→112点、K:97点→97点)、低下1例(L:73点→73点)であった。その中で、10歳以下で発症した症例は全例がスコア上昇となっており、10歳以上で発症した症例はスコア上昇、低下、不変を示した。

D. 考察

当院症例では、臨床症状での改善を認めたが、臨床検査では有意な改善は認められず、一年および一年半という短期間でのポンペ病の酵素補充療法の評価指標を見出すことは困難であった。しかしFIMスコアにおいて日常生活レベルでは有効性が示されており、治療の短期評価としてFIMスコアが有用であることが示唆された。

さらに、ポンペ病患者12人のFIMスコアからみると、10歳以下で発症した症例では全例スコアが上昇し、短期的には有効性がよく示されている結果となった。10歳以上で発症した症例に関しては、今後スコアが徐々に上向いてくるのか長期的に検討する必要があるものの、蓄積期間が長いほど改善も遅いもしくは困難であると考えられることが示された。そのため、酵素補充療法を行うに当たっては早期診断・治療が重要であると考えられ、今後治療評価指標の検討と並行して早期診断のための新生児スクリーニングの体制の構築を検討していく必要があると考えられた。

E. 結論

ポンペ病の酵素補充療法の短期的評価指標としてADLを評価するFIMスコアが有用であることが示唆された。発症年齢が若年であるほど、FIMスコアの上昇は酵素補充開始初期には顕著である。今後これらのデータの

長期的な変化を確認していくとともに、さらに早期に治療を開始した症例についても検討していくことが必要である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

High frequency of acid alpha-glucosidase pseudodeficiency complicates newborn screening for glycogen storage disease type II in the Japanese population. Kumamoto S, Katafuchi T, Nakamura K, Endo F, Oda E, Okuyama T, Kroos MA, Reuser AJ, Okumiya T. Mol Genet Metab. 2009 Jul;97(3):190-5. Epub 2009 Mar 18.

2. 学会発表

1)小田絵里、田中藤樹、右田王介、岡田美智代、小須賀基通、小崎里華、大澤真木子、奥山虎之:Pompeスクリーニング;日本人特有の遺伝子多型の影響. 日本小児科学会総会. 奈良, 2009.4.19.

2)小田絵里、田中藤樹、右田王介、岡田美智代、小須賀基通、小崎里華、大澤真木子、奥山虎之:Pompeスクリーニング;日本人特有の遺伝子多型の影響. 第51回日本小児神経学会総会. 米子, 2009. 5.30

3)小田絵里、田中藤樹、右田王介、小須賀基通、小崎里華、大澤真木子、奥山虎之:Pompeスクリーニングの検討. 第4回ポンペ病研究会、東京,2009.3.26

4)Eri Oda, Toju Tanaka, Ohsuke Migita, Motomichi Kosuga, Makiko Osawa, Torayuki Okuyama
Screening for Pompe disease by Fluorometric Assay of alpha-Glucosidase Activities in Dried Blood Spots the 11th International Congress of Inborn Errors of Metabolism (ICIEM) from 29 August through 2 September 2009 in San Diego, California, USA.

5)Eri Oda, Toju Tanaka, Ohsuke Migita, Motomichi

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
分担研究報告書

Kosuga, Makiko Osawa, Torayuki Okuyama Screening for Pompe disease by Fluorometric Assay of alpha-Glucosidase Activities in Dried Blood Spots
International Symposium of Lysosomal Storage Diseases
2009.9.26

6)小田絵里、田中藤樹、右田王介、小須賀基通、小崎里華、大澤真木子、奥山虎之:Pompe スクリーニングの検討. 第51回日本先天代謝異常学会総会、東京,2009.11.5

7)小田絵里、田中藤樹、右田王介、小須賀基通、小崎里華、大澤真木子、奥山虎之:「ポンペ病新生児マス・スクリーニングの開発」成育代謝異常症研究会、東京,2009.12.4

8)Eri Oda Torayuki Okuyama Screening for Pompe disease by Fluorometric Assay of alpha-Glucosidase Activities in Dried Blood Spots Steps Forward in Pompe Disease Symposium München 2009.11

H. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし

ALS 在宅長期人工呼吸療養者における身体症状と生活への障害
—療養者の口腔内状況と効果的な口腔ケア方法の開発に焦点をあてて—

分担研究者 小倉 朗子 東京都神経科学総合研究所 難病ケア看護 主任研究員
研究協力者 松田 千春

研究要旨

本調査では、8名のALS/HMV者の口腔の状態、口腔ケアの実際およびケアを行う上での課題について明らかにした。療養者の口腔の状態は、舌、唾液、歯、開閉口などに関して問題があり、治療やケアが必要な状態であった。定期的に歯科診療を受けている療養者は2例(25%)であった。ALS患者の口腔ケアは、ALSの専門的知識や技術が必要であるが、いまだに口腔に生じる問題に関して対応策が確立しておらず、今後訪問看護師の積極的な参画により、問題を改善していく取り組みが、ALS療養者に対する口腔ケア方法の確立、体制整備に寄与すると考えられた。

研究協力者 中山優季¹⁾、長沢つるよ¹⁾、板垣ゆみ¹⁾、
原口道子¹⁾、鏡原康裕²⁾、川田明広²⁾、小坂時子³⁾、高
橋香織³⁾、川崎芳子³⁾、白井弓子³⁾

1)東京都神経科学総合研究所 難病ケア看護

2)東京都立神経病院 脳神経内科

3)同 地域療養支援室

A. 研究の背景と目的

筋萎縮性側索硬化症(以下、ALS)療養者においては、人工呼吸療養の長期化に伴い、ALSでは障害されないといわれていた外眼筋や自律神経障害の生じる例もみられるようになった。経過によっては全随意筋の障害が起こり¹⁾、神経系、心循環器系、消化器系、など多岐にわたって健康問題が生じていること²⁾が報告されているが、長期ALS人工呼吸療養者の口腔内の状態については明らかになっていない。また、長期在宅人工呼吸療養(以下、HMV)者にとって肺合併症の予防は、最も重要な支援課題の一つであり、口腔ケアは口腔・咽頭内での咽頭微生物の繁殖を防ぐとともに、口腔内の自浄作用を高める手立てとなるが、その実施状況については明らかになってはいない。

本調査では、ALS/HMV者の口腔の状態、口腔ケアの実際およびケアを行う上での課題について明らかにすることで、ALS療養者に対する口腔ケア方法の確立、体制

整備に寄与することを目的とした。

B. 研究方法

1. 対象:気管切開下のALS/HMV者で、研究に同意の得られた8名とその家族、口腔ケア実施者(看護職・介護職・家族)。

2. 調査方法:訪問による聞きとり調査、および参加観察調査。

3. 調査内容:口腔(歯、歯肉、粘膜、口唇、舌、口臭、唾液、その他)の状態、口腔の不快感、口腔ケアの頻度や方法、口腔ケア実施上の困りごと、口腔ケア方法の変更点と理由等。

4. 調査時期:2008年11月～2009年10月。

5. 倫理的配慮:東京都神経科学総合研究所倫理委員会の承認を得て実施した。実施にあたり、得られたデータは数値化し、個人・機関が特定されないように配慮した。

C. 結果

1. 対象の概要(表1)

対象の概要:年齢は20～80歳代、発症からの経過は、3年7ヶ月から31年、TPPV開始からは2年4ヶ月から26年2ヶ月であった。経鼻管栄養の人はC氏、E氏、H氏の3名で、気管カニューレのサイドチューブがないタイプを使用している人はE氏、H氏の2名、開閉口が困難である人はB氏、F氏を除く6名であった。8名全員がADL全介助で、意思伝達方法として代替手段を用い、G

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
分担研究報告書

表1.対象の概要

	年代 (歳代)	発症～	気管切開下 人工呼吸療 養開始～	食事 (経管栄養 について)	気管カニューレ のサイドチュー ブの有無	意思伝達 Yes, No表示	開閉口 困難
A氏	20	3年7ヶ月	2年7ヶ月	胃瘻	あり	可	あり
B氏	60	6年1ヶ月	2年4ヶ月	胃瘻	あり	可	
C氏	50	9年5ヶ月	5年2ヶ月	経鼻管	あり	可	あり
D氏	60	12年	10年7ヶ月	胃瘻	あり	可	あり
E氏	50	23年	16年3ヶ月	経鼻管		可	あり
F氏	80	25年	11年10ヶ月	胃瘻	あり	可	
G氏	70	28年	22年7ヶ月	胃瘻	あり	困難	あり
H氏	60	31年	26年2ヶ月	経鼻管		可	あり

表2.口腔の状態および不快症状

	歯	歯肉	粘膜	口唇	舌	口臭	唾液	その他
A氏	・う蝕 ・舌が歯を押し ている			・乾燥	・歯を押し当てた状態が続き 痛む ・時々舌が突出し歯列を越 える ・噛む ・同一体位により、舌の位置 が下側に偏移する		・粘稠 ・多い ・貯留	
B氏	・欠損 ・咽頭側、左右 に倒れる			・乾燥	・萎縮 ・一部肥大 ・欠損歯のところに入り込ん で噛み、傷つく ・噛む ・白っぽい ・偏移		・粘稠 ・多い ・貯留	
C氏	・歯垢や歯石 によるざらつき ・差し歯に違和 感がある	・出血		・乾燥	・萎縮 ・噛む	・軽度	・粘稠 ・多い ・貯留	・すっきり しない
D氏	・欠損 ・咽頭側に倒 れる				・乾燥 ・舌苔 ・一部肥大		・咽頭付近 に特に多く 貯留	
E氏	・歯垢や歯石 ・欠損				・萎縮		・貯留	
F氏	・欠損		・ぬめっと している					・全体的 にぬめり
G氏	・欠損 ・差し歯	・炎症			・肥大 ・舌の突出があり、歯列を超 える ・乾燥 ・発赤 ・偏移		・貯留	
H氏	・歯垢や歯石	・白っ ぽい			・萎縮 ・一部肥大 ・白っぽい		・貯留	

氏は表情から意思を理解することは困難であった。

2. 口腔の状態および不快症状について(表2)

① 口腔の状態および不快症状

歯、歯肉、粘膜、口唇、舌、口臭、唾液の中で8名が「歯」に関することを指摘し、その内容として、「歯の傾き」、「欠損」、「歯石」、「う蝕」などがあることをあげていた。「唾液」については7名が指摘しており、「量が多い」、「貯留」、「溢流」「ねばつき」があり、「すっきりしない状態」であった。「舌」については「萎縮」「一部肥大化」「舌苔」「偏移」「乾燥」などがあり、嚙んだり、舌が歯に強くあたり、「痛み」を生じていた。なお、「舌が白い」「全体的に赤くなっている」など、口腔内の炎症や疾患を疑う所見があるものの、歯科診療を受けていない例もあった。

② 開閉口困難について

一時的に口を閉じることができるものの、すぐに開いてしまう閉口が困難な例はD氏の1名、開口が困難な5名のうち後頸部に手を添えるなどして頭部後屈位をとれば1~2横指程度の開口が可能となる人はA氏、C氏の2名で、頸部が硬く頭部後屈位をとれず開口できない、あるいは困難な人はE氏、G氏、H氏の3名であった。口腔ケアを行うにあたり、安全性の面から望ましいとされている「開口できるか」「顔を横に向けられるか」「ヘッドアップできるか」に着眼すると、頸部が硬く十分に横にむけられない人は3名、ほぼ座位をとれる人はF氏の1名で、4名は頭部を上げることにより全身の疲労や、頸部や肩の違和感から十分にヘッドアップできなかった。なお、全ての条件が整えられない人はH氏1名であった。

③ 口腔ケアの現状について

口腔ケアの頻度は療養者あたり週1~7日、最も少ない人でH氏の1回/週、多い人でA氏の週7日、2~3回/日であった。口腔ケア実施者は家族、看護師、介護職で、概ね非医療職でケアを実施していた人は3名であった。

3. 歯科診療について

定期的に歯科診療を受けている療養者はA氏、G氏2名であった。必要時、歯科診療を受けることができていた人はC氏、D氏、E氏の3名であり、歯科診療を受けることができていない療養者はB氏、F氏、H氏の3名であった。歯科診療先を探すにあたりALS/HMV者の診療経験がないと断られたり、診療できた場合であっても、開口器により顎の痛みを強く感じたり、意思が伝えられないこと

に対して怖さを感じたりしていた。歯科診療を定期的に行っているA氏、G氏においては、歯の治療だけでなく、歯科医の指導のもと口腔リハビリテーションを含めた口腔ケアや、舌の保護目的としてマウスピースを取り入れており、口腔内の状況に合わせて対応がとられていた。

4. 口腔ケアの使用物品について

口腔ケア用品は、「開口できない」ことによりヘッドが小さい歯ブラシやスポンジブラシを使用し、上下の歯のわずかな隙間や欠損歯の部分を利用し磨いていた。療養者一人あたり1~5種類の歯ブラシ、複数の口腔ケア用品を体調や開口状況に合わせて使用していた。電動歯ブラシを使用しているC氏、E氏はその理由として、「ケア実施者が変わるたびに力の加え方、磨き方など説明していくことが大変で、電動ブラシの方が早く慣れてもらえる」「顔がマッサージされるようで気持ちが良い」と回答していた。

5. 口腔ケアの方法について

口腔ケア実施者は、療養者が最も安全な姿勢でケアを実施できるよう調整を繰り返し実施されていた。歯の欠損部から歯ブラシを入れたり、開口しやすい姿勢を探しながら、複数の口腔ケア用品を使用し、療養者によっては口腔内を流し、吸引、出す、ふき取る、というような方法をとっていた。ケア実施者は、ケア中、療養者の反応、人工呼吸器など全体を配慮しながら、口腔だけでなく、サイドチューブや気管切開部からの吸引を実施していた。開口困難のある人では口腔内の全てにブラシをあてることはできず、前面だけ磨いているE氏、H氏の例もあった。

唾液のねばつき等の不快症状や口腔周囲のこわばりの症状に対応するため、唾液腺や口輪筋を中心としたマッサージを行っている例が3例あった。そのうち2例は歯科医が実施し、1例は支援者に対して指導を行い、歯科医以外の支援者も実施していた。マッサージの内容としては、頭部、肩、頸部、胸鎖乳突筋、口唇、頬、オトガイ部等のマッサージを行い、筋緊張をほぐし、モアブラシを使用し口腔内のマッサージを実施していた。その結果、療養者から「開口しやすくなった」「舌が薄くなった気がする」という回答を得ていた。また、本調査では、療養者は舌を嚙んだり、肥大化した舌が歯列を超え突出している状態にあり、舌の痛み、乾燥、発赤などのトラブルを生じていた。これらの状況に対して、A氏、G氏は歯科医がマウスピースを作成し、舌が突出しないよう症状緩和を目指

していた。

6. 口腔ケア方法の変遷

① 口腔ケア方法の変更理由

口腔ケア方法を変更していった理由は、3つに分類できた。1つめは「療養者」によるもので、開口困難や不快症状の増悪などで「口腔環境の変化」や「療養者の希望」などであった。2つめは「ケア実施者」によるもので、「日常のケアに熟練しているケア実施者の確保」「口腔ケアを実施できる支援体制」「実施者の口腔ケア技術」「家族員の状況」などによるもの、3つめとして「歯科専門領域の指示」によって変更していた。

② C 氏の口腔ケア方法の変遷

C 氏は、清拭や排泄のケアなどで口腔ケアを実施する時間が確保できず、週に1～2回、家族がスポンジブラシで磨ける範囲のみ磨いていた。C 氏は開口が困難であったため、一時開口器を使用し、舌や口蓋、歯の裏側を磨くことを試みたが、顎の痛みが強くなり口腔ケアが苦痛となったため継続した使用はできなかった。しかし、口腔内に唾液や痰がこびりつき、歯肉からの出血もみられるようになり、口腔内の不快感も増していったため、家族が担っていた口腔ケアを看護職も行う体制とし、開口方法を頭部後屈位で自然に開口する形にかえ、これまでケアできなかった舌や歯の裏をケアしていった。C 氏は口腔ケアにより爽快感を感じるようになり、いろいろケア用品を試してみたい、頻度を増やしてほしいと意欲も向上した。そこで、口腔ケアが安全に実施できるよう、ケア方法を支援者間で検討し、実施回数を家族以外で週4日可能となる体制とした。結果、C 氏は歯肉からの出血がなくなるなど口腔内の状態が改善していった。

7. 口腔ケア上の課題

口腔ケアの現状から問題を整理したところ、「ALS 療養者には治療やケアが必要な口腔環境であるが、歯科診療や処置を受けることが困難であり、対応策が確立していない」、「開口困難やヘッドアップによる苦痛、疾患特性から口腔を観察しながら安全なケアを実施することが困難である」「支援体制の問題」が指摘された。

療養者への口腔ケアを行うためには、開口できるか否かが影響していた。開口困難への対応として頭部後屈位をとることで療養者への苦痛がなく開口できた例であっても咽頭付近に唾液がたまりやすいため、ケア実施者は、

誤嚥のリスクがあることを不安に感じながらケアを実施していた。また、誤嚥防止の策として、サイドチューブ付の気管カニューレを療養者にすすめたいが、療養者側の理由から困難である例もあった。支援体制の問題としては、神経難病者はケアの専門性が高く、コミュニケーション方法が限られるため、通常のケアに慣れた支援者が実施し、吸引の判断や技術が必要となること、口腔ケア以外にも優先するケアがたくさんあるため、その時間が確保できないことであった。歯科診療や処置などについては、ALS/HMV 者の往診医が見つからない現状が指摘された。

D. 考察

本調査により、療養者の口腔の状態は 1.う蝕などがあり、歯科治療が必要な状態、2.舌の乾燥、発赤などケアが必要な状態、3.唾液がねばつく、多いなど不快症状がある状態、であり、治療やケアが必要な状態であることが指摘された。本調査では「舌が白い」「差し歯に違和感がある」など治療の検討を要する症例もあり、歯科医の診察は必要不可欠であることが指摘された。また、口腔ケアは個々に合わせた形で実施され、口腔ケアによる口腔内の環境の改善、療養者の爽快感など成果はあるが、実施に関わる課題も生じていること、療養者の健康状態に合わせながら口腔ケアを実施していく必要性があることから訪問看護師が積極的に口腔ケアに参画していくこと、歯科専門領域との連携により、安全が保証された望ましいケア方法の確立の必要性があらためて指摘された。

本調査では、療養者は肥大化した舌が歯列を超え突出し乾燥、発赤などのトラブルを生じていたり、舌を噛むことによる炎症や苦痛を生じていた。A 氏、G 氏の例では歯科医がマウスピースを作成し、舌が突出しないよう症状緩和を目指していたり、口腔リハビリテーションとしてマッサージを実施していた。口腔マッサージにより療養者からは、「開口しやすくなった」等の回答を得、介助者からは「表情が変わった」「ヘッドの小さい歯ブラシしか入らなかったのに成人用の歯ブラシが入るようになった」、というような回答を得た。このような口腔リハビリテーションは脳卒中患者などを対象として、摂食・嚥下リハビリテーションとして定着化しているが、ALS 療養者においては疾患の特徴から、その効果を検証した例は少ない³⁾⁴⁾。しかし、これら A 氏、G 氏への歯科医による実践の結果から廃用性の

筋固縮を遅らせる可能性も期待できると考える。

人工呼吸療養者において口腔ケアは必要不可欠であり、退院指導に含まれ⁵⁾各医療機関で実施され、専門的口腔清掃をすると、唾液中の細菌が減って発熱日数や肺炎が減少し⁶⁾、口腔ケアへの意識が向上する⁷⁾ことが報告されているが、本調査において、すべての療養者が口腔ケアを確実に実施できる状況にはないことが明らかとなり、口腔ケアの優先度が他のケアより下位とされている例もあった。今後は介護者との連携などにより日々の療養支援における実施体制を構築していき、安全に確実にに行えるようになることも課題となると考える。さらに、歯科保健医療のネットワークの充実として、難病患者に対する訪問口腔ケアの推進をはかり、医科歯科連携、市町村、保健所等での歯科保健医療ネットワーク⁸⁾の充実を目指していくことが必要だと考える。

E. 結論

8例のALS/HMV者の口腔ケアの現状と課題の分析から下記のことが明らかとなり、適切なケア方法・体制の確立の重要性が示唆された。

1. 療養者の口腔は、次の3点から治療やケアが必要な状態であった。

- ①う蝕などで歯科治療が必要である。
- ②舌の乾燥や突出、発赤などがありケアが必要である。
- ③唾液の貯留や粘稠度が高いなど不快症状がある。

2. 定期歯科診療を受けている療養者は2例であった。

3. 口腔ケアは、療養者の病気の進行や特性に合わせて実施され、ALSの専門的知識や技術が必要であり、訪問看護職の参画が必要不可欠である。

4. 口腔ケアの問題・課題として、以下の4点があった。

- ①歯科診療や処置を受けることが困難である。
- ②口腔に生じる問題に関して対応策が確立していない。
- ③開口困難やヘッドアップができないなど口腔ケアを安全に実施する体位がとれない。
- ④支援体制を整える必要がある。

【謝辞】

本研究にご協力いただきました療養者、ご家族、支援者の皆様、大川歯科医院 大川延也先生に深く感謝申し上げます。

【引用・参考文献】

1) Hideaki Hyashi, EA Oppenheimer: ALS patients on

TPPV, Totally locked-in state, neurologic findings and ethical implications. Neurology 61(1of2), p135-137, 2003.

2) 長沢つるよ, 岡戸有子, 谷口亮一, 他: ALS 在宅長期人工呼吸療法療養者の健康問題に関する検討, 日本難病看護学会誌 12(1), p82, 2007.

3) 大川延也: 今日からできる口腔ケア①, Dental Diamond 2009, 34(1), p72-77, 2009.

4) 足利勇: 私の口腔ケア(嚥下リハビリ): 難病と在宅ケア, 15(1), p61-62, 2009.

5) 平成 11 年度厚生省特定疾患 特定疾患患者の生活の質(QOL)の向上に関する研究班「人工呼吸器装着者の訪問看護研究」分科会: 人工呼吸器を装着しているALS療養者の訪問看護ガイドライン, p26, 2000.

6) 足立三枝子, 植松久美子, 原智子, 他: 専門的口腔清掃は特別養護老人ホームの発熱を減らした, 老年歯科医学, 15(1), p25-29, 2000.

7) 松田千春, 清水千代子, 狩野由子, 他: 施設における高齢者の口腔ケアの実態—ADL 向上と全身状態の向上を目指す—, 群馬県立医療短期大学紀要, 第9巻, 2002.

8) 北海道保健福祉部: 新北海道歯科保健医療推進施策 みんなで創る歯と口腔の健康づくり, p31-41, 平成 20 年 3 月.

F. 健康危険情報: なし。

G. 研究発表: 第 14 回日本難病看護学会学術集会, 群馬県前橋市, 2009 年 8 月.

H. 知的財産権の出願・登録状況: なし

難病・進行性骨化性線維異形成症(FOP)の QOL 向上と遺伝子診断に関する研究

研究分担者 片桐 岳信 埼玉医科大学ゲノム医学研究センター病態生理部門 教授

研究要旨

進行性骨化性線維異形成症(FOP)は、ACVR1 単一遺伝子の変異によって発症すると考えられる。FOP は、骨格筋組織の損傷によって局所的骨形成が誘発されるため、非侵襲的な遺伝子診断法の確立が望まれる。本研究では、口腔スワブを用いた FOP の遺伝子診断を検討し、本法が有効であることを確認した。

共同研究者

福田 亨(埼玉医科大学ゲノム医学研究センター)
大手 聡(埼玉医科大学ゲノム医学研究センター)
鹿又 一洋(埼玉医科大学ゲノム医学研究センター)
古株 彰一郎(埼玉医科大学ゲノム医学研究センター)
笹沼 寛樹(埼玉医科大学ゲノム医学研究センター)
小森 哲夫(埼玉医科大学神経内科)

A. 研究目的

進行性骨化性線維異形成症(Fibrodysplasia ossificans progressiva, FOP)は、主に骨格筋組織で異所性骨化が進行する遺伝性疾患である。本疾患は常染色体優性遺伝を示すことが知られており、2006年に2番染色体上のACVR1/ALK2遺伝子に家族性および孤発性2FOPに共通のヘテロ接合変異が同定された。すでに我々は、我が国のFOP症例でも同一の遺伝的変異を持つことを報告した。

世界的なFOP症例がACVR1遺伝子の変異に基づくことから、FOPでは遺伝子診断が有効と考えられる。従来、FOPの遺伝子診断は、主に血液を試料として行われてきた。しかし、本疾患では、筋組織の破壊・再生が局所的骨形成を誘発することが知られており、遺伝子診断でも患者の負担やリスクを軽減する方法の確立が望まれる。そこで本研究では、非侵襲的な遺伝子診断法として口腔スワブを用いることを検討した。

B. 研究方法

先端部と柄の材質が異なる3種類のスワブを用い、口腔粘膜を採取した。ゲノムDNAを、添付書に従って

QIAGEN DNA Mini kitを用いて調整し、50 ulのTE緩衝液で溶出した。調整したDNAを用いて、ACVR1の第4エクソンをPCR方で増幅した。PCR反応は、Platinum Pfx DNA polymerase (Invitrogen社)を用いて、94°C、5分、94°C、30秒、55°C、30秒、68°C1分の条件で30サイクル行った。PCR増幅産物の一部を用いて、ACVR1のシーケンスを解析した(ABI3500)。

C. 研究結果

FOPの遺伝子診断用資料として口腔粘膜を採取する目的で、スワブの材質等の影響を検討した。先端部の材質として、レーヨン、ナイロン、綿の3種類、柄の材質が柔らかいタイプと固いタイプの2種類を比較検討した。

得られたDNA量を定量すると、柄が柔らかいタイプは、他と同じ回数処理してもDNAは検出限界以下であった。レーヨンと綿では、DNA収量に大きな差は認められなかった(図1)。

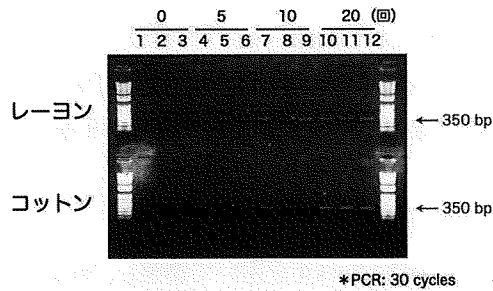
サンプリング用スワブの検討

	1 (医療用)	2 (医療用)	3 (一般用)
材質	レーヨン	ナイロン	コットン
柄	ハード	ソフト	ハード
採取結果	○	×	○

レーヨンと綿のスワブで粘膜をこする回数を変えて収量、及びPCR反応によるACVR1エクソン4の精製物量を検討した。どちらのタイプでも、5回以上の操作で350 bpの

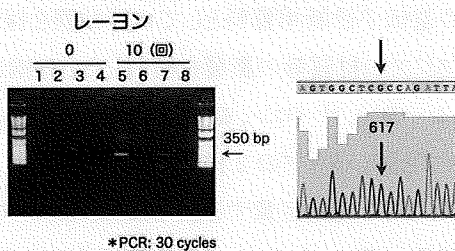
PCR 反応生成物が得られ、操作回数を増やすと得られる反応生成物も増加した(図2)。

PCRによるACVR1のExon 4増幅結果



レーヨンのスワブを用いて、10 回口腔粘膜をこすり、得られたDNAを用いてACVR1 第4エクソンを増幅し、得られた反応生成物の塩基配列を解析した。その結果、データベース上の配列と完全に一致する塩基配列が確認された(図3)。

ACVR1のExon 4の増幅結果と塩基配列



D. 考察

FOP は、これまでに 10 種類の異なる遺伝子変異が確認されているが、いずれもACVR1 遺伝子に見出されている。これは、FOP が ACVR1 単一遺伝子の変異による疾患であることを示しており、確定診断には遺伝子診断が有効であると考えられる。実際、FOP の異所性骨化が発症する以前の乳幼児期でも、遺伝子診断によって FOP が判明した症例が報告されている。

しかし、FOP では筋組織の損傷・再生が局所的な異所性骨化を誘発するため、採血等によって骨化を招くリスクも考えられた。また、採血が困難な場合も想定され、より簡便な遺伝子診断法の確立が望まれた。本研究では、口腔粘膜を試料とした遺伝子診断法を検討し、本法が有

効であることを示した。

口腔スワブを用いた遺伝子診断では、綿に含まれる不純物が PCR 反応を阻害する可能性が指摘されていたが、我々の検討では特に阻害活性は認められなかった。むしろ、柄の材質が重要で、柔らかいタイプでは十分量のDNAを得ることができないことが判明した。

粘膜の採取回数は多いほど収量も増加した。DNA 抽出キットによると、6 回以上の操作が推奨されており、可能であれば 10 回程度処理することが望ましいと考えられた。しかし、電気泳動で第 4 エクソンの PCR 像産物が得られたサンプルでも、量が少ない試料では塩基配列が解析できないものが認められた。これは、増幅産物の量的問題か、あるいは質的問題によって解析できていない可能性があり、増幅産物を精製・定量した後に塩基配列を検討する必要があると考えられた。

実際の遺伝子診断を想定すると、スワブの保存や輸送条件も詳細に検討する必要がある。特に、温度による影響を受けることが予想されるため、今後、同じ条件で採取した試料を異なる温度で保存し、最終的な塩基配列の解析結果に対する影響を検討する予定である。これら一連の事件により、将来、実践的な口腔スワブを用いた簡便な FOP の遺伝子診断が実現するものと期待される。

E. 結論

口腔スワブを用いた非侵襲的な FOP の遺伝子診断は、十分に実用的と考えられる。さらに、保存・輸送温度を検討する必要がある。

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Fukuda T, Kohda M, Kanomata K, Nojima J, Nakamura A, Kamizono J, Noguchi Y, Iwakiri K, Kondo T, Kurose J, Endo K, Awakura T, Fukushi J, Nakashima Y, Chiyonobu T, Kawara A, Nishida Y, Wada I, Akita M, Komori T, Nakayama K, Nanba A, Maruki Y, Yoda T, Tomoda H, Yu PB, Shore EM, Kaplan FS, Miyazono K, Matsuoka M, Ikebuchi K, Ohtake A, Oda

- H, Jimi E, Owan I, Okazaki Y, and Katagiri T. (2009) Constitutively activated ALK-2 and increased Smad1/5 cooperatively induce BMP signaling in fibrodysplasia ossificans progressiva. *J Biol Chem* 284:7149-7156.
- 2) Kanomata K, Kokabu S, Nojima J, Fukuda T and Katagiri T. (2009) DRAGON, a GPI-anchored membrane protein, inhibits BMP signaling in C2C12 myoblasts. *Genes Cells* 14:695-702, 2009.
- 3) Kokabu S, Nojima J, Kanomata K, Ohte S, Yoda T, Fukuda T and Katagiri T. (2010) Protein phosphatase magnesium-dependent 1A-mediated inhibition of BMP signaling is independent of Smad-dephosphorylation. *J Bone Miner Res*, in press.
- 4) Shen Q, Little SC, Xu M, Haupt J, Ast C, Katagiri T, Mundlos S, Seemann P, Kaplan FS, Mullins MC and Shore EM. (2009) Fibrodysplasia ossificans progressiva ACVR1 R206H mutation activates ligand-independent and ligand-sensitive chondrogenesis and regulates zebrafish dorso-ventral patterning. *J Clin Invest* 119: 3462-3472.
- 6) Katagiri T. (2010) Heterotopic bone formation induced by bone morphogenetic protein signaling: fibrodysplasia ossificans progressiva. *J Oral Biosci*, in press.
- 7) 片桐岳信 (2009) FOP (進行性骨化性線維異形成症). *Arthritis*, 印刷中.
- 8) 片桐岳信 (2010) 進行性骨化性線維異形成症 (FOP) の発症メカニズムの解明と治療法. *日本未熟児新生児学会雑誌*, 印刷中.
- 9) 片桐岳信 (2010) 進行性骨化性線維異形成症 (FOP) の発症メカニズム. *Clin Neurosci*, 印刷中.
- ## 2. 学会発表
- 1) 古株彰一郎、野島淳也、福田亨、大手聡、鹿又一洋、依田哲也、片桐岳信: R-Smad のホスファターゼ PPM1A による BMP 活性の抑制には Smad の脱リン酸化に依存しない分解が重要である. 第 8 回松本ボーンフォーラム
- 2) 片桐岳信: 筋肉が骨になる難病・進行性骨化性線維異形成症 (FOP). 第 20 回電頭サマースクール
- 3) 福田亨、古株彰一郎、大手聡、片桐岳信: 筋組織内に異所性骨化を生じる遺伝性難病 (Fibrodysplasia Ossificans Progressiva). 運動器科学研究会
- 4) 片桐岳信: 筋組織における異所性骨化の機序解明と治療への応用. 第 7 回 RCGM フロンティアシンポジウム
- 5) 片桐岳信: 筋肉が骨になる難病・進行性骨化性線維異形成症 (FOP). 九州歯科大学 最新生命科学
- 6) 片桐岳信: 「難病・進行性骨化性線維異形成症 (FOP) の研究者から」. FOP 講演会
- 7) Katagiri T.: Roles of Smad pathways in the conversion of myoblasts to osteoblastic cells by BMPs. Gordon Research Conference on Bones & Teeth
- 8) 古株彰一郎、大手聡、野島淳也、依田哲也、福田亨、片桐岳信: Smad C 末端のホスファターゼ PPM1A と SCP1 はリンカー領域の MAPK リン酸化部位を介して BMP シグナルを抑制する. 第 27 回日本骨代謝学会学術集会
- 9) 福田亨、古株彰一郎、大手聡、片桐岳信: Fibrodysplasia ossificans progressiva (FOP) で同定された ALK2 変異体の解析. 第 27 回日本骨代謝学会学術集会

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
分担研究報告書

10) 古株彰一郎、大手聡、福田亨、片桐岳信:Smad1 のリン酸化・脱リン酸化による骨芽細胞分化誘導の制御. 第16回 BMP 研究会

11) 福田亨、古株彰一郎、大手聡、片桐岳信: Fibrodysplasia ossificans progressiva (FOP) で新たに同定された ALK2 変異体の解析. 第16回 BMP 研究会

12) 片桐岳信、古株彰一郎、依田哲也:Smad1 のリン酸化・脱リン酸化による骨芽細胞分化誘導の制御. 第51回歯科基礎医学会学術集会・総会

13) 片桐岳信:BMP の Smad 依存的シグナルによる筋芽細胞分化の抑制機構. 第64回日本体力医学会大会

14) Fukuda T, Kokabu S, Ohte S, Katagiri T.: Functional Analysis of Mutant ALK2 Receptors Found in Fibrodysplasia ossificans progressiva (FOP). 31st ASBMR (American Society for Bone and Mineral Research) annual meeting

15) Kokabu S, Ohte S, Nojima J, Kanomata K, Yoda T, Katagiri T.: PPM1A and SCPI suppress BMP activity via novel mechanism independent of Smad C-terminal dephosphorylation. 31st ASBMR (American Society for Bone and Mineral Research) annual meeting

16) 大手聡、福田亨、古株彰一郎、片桐岳信:骨芽細胞における Smad と Runx2 のクロストーク. 第7回 RCGM フロンティアシンポジウム

17) 古株彰一郎、大手聡、依田哲也、福田亨、片桐岳信:Smad1 の骨芽細胞分化誘導活性は C 末端とリンカー領域のリン酸化により制御される. 第7回 RCGM フロンティアシンポジウム

18) 塚本翔、佐藤康敬、鍋島麻子、大手聡、古株彰一郎、福田亨、片桐岳信:進行性骨化性線維異形成症 (FOP) で同定された ALK2 変異体の安定発現細胞の樹立.

第7回 RCGM フロンティアシンポジウム

19) 福田亨、古株彰一郎、大手聡、片桐岳信: Fibrodysplasia ossificans progressiva (FOP)で同定された10種類の ALK2 変異体の機能解析. 第7回 RCGM フロンティアシンポジウム

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし。

2. 実用新案登録

なし。

3. その他

なし。

国立病院機構東埼玉病院 総合診療科における神経難病患者の遺族訪問の現状

研究分担者 川井 充 国立病院機構東埼玉病院 副院長

研究要旨

[背景・目的]

国立病院機構東埼玉病院 総合診療科では、訪問診療を行っていた患者が亡くなった場合、数ヵ月から1年後に医師が診療の一貫として遺族を訪れる（遺族訪問）様どころがけている。今回、平成18年4月から平成21年9月30日までに訪問診療し亡くなった神経難病患者のうち、遺族訪問を行った全員を対象に遺族が語った内容の分析を行った。

[方法]

まず、診療録より得た、全ての遺族訪問に関する筆記記録を基に逐語録を作成し、分析用テキストとした。つぎに、大谷尚による SCAT を参考に分析を実施した。2名の研究者で議論しつつ検討し、合意した内容を最終的な分析結果とした。

[結果]

亡くなった神経難病患者の14名中6名に遺族訪問を行っていた。我々は、遺族が語った内容を“もがき”の記憶と描出した。そして、これは1、診断までの“もがき”、2、治療への“もがき”、3、症状進行への“もがき”、4、介護への“もがき”、5、症状進行への“もがき”、6、死の受け入れへの“もがき”、7、亡くなる状況への“もがき”、8、喪における“もがき”の8つのカテゴリーに分かれた。

[考察]

わが国におけるがん患者を中心とした遺族インタビューとの比較では、「介護に対する満足感と後悔」、「苦しまないでよかったという気持ち」は共通していた。わが国における神経難病患者の遺族インタビューとの比較では、今回の我々の検討では、「人工呼吸器の装着に関する意思決定」に関する語りは認められなかった。

[結語]

遺族の語りから、神経難病患者および家族が常に“もがいている”現状が示唆された。今後、“もがき”の内容についての探索を続けると共に、“もがかない”ための対策について検討する必要がある

共同研究者

木村琢磨 1)、今永光彦 1)、菊地涼子 1)、清河宏倫 1)、
齋藤成 1)、田邊肇 2)、重山俊喜 3)、中山可奈 2)、鈴木
幹也 2)、田村拓久 2)、尾方克久 2)、青木誠 1)
1) 国立病院機構東埼玉病院総合診療科 2) 同神経内
科 3) 循環器科

A. 研究目的

一般に、家族の死は、人生最大のショックのひとつであ

り、残された遺族には抑うつ状態などが生じるとされる。これは、神経難病の患者を亡くした、患者の家族にとっても例外ではない。

そのため、緩和ケアにおいては、遺族へのグリーフケアの必要性が言われている。がん患者の遺族に対しては、遺族へのグリーフケアについての調査がある程度行われている。しかし、神経難病の遺族へのグリーフケアについては不明な現状である。

国立病院機構東埼玉病院 総合診療科では、

訪問診療を行っていた患者が亡くなった場合、数ヵ月から1年後に医師が診療の一貫として遺族を訪れる（遺族訪問）様どころがけている。

今回、国立病院機構東埼玉病院 総合診療科における神経難病患者の遺族訪問の現状を報告し、遺族が語った内容を記述する。

B. 研究方法

1、 遺族訪問の方法

電話で、遺族にアポイントをとった後、医師 2-3 名で線香を持参し訪問し、お悔みの言葉を申し上げた後、お線香をあげさせていただいている。そして、医師サイドから見て最も患者ケアに関与していたと考えられる方（キーパーソン）を含む、ご家族とお話をさせていただいている。

あくまで診療の一貫であり、和やかな雰囲気を重視し、話題は構造化しないで行っているが、ご家族が「お変わりなくお過ごしかどうか」は必ず聴取している。会話は遮ることなく促進・傾聴的に行い、基本的に評価的な反応は示さないで行っている。しかし、もともと治療者と患者家族という関係性であるため、医師の判断で時に支持的・共感的に接することもある。なお、一人の医師が話している際は、別の医師は診療録に会話内容を記載している。

2、 遺族が語った内容の分析

今回、平成 18 年 4 月から平成 21 年 9 月 30 日までに訪問診療し亡くなった神経難病患者のうち、遺族訪問を行った全員を対象に遺族が語った内容の分析を行った。

まず、診療録より得た、全ての遺族訪問に関する筆記記録を基に逐語録を作成し、分析用テキストとした。つぎに、大谷尚による SCAT (A Qualitative Data Analysis Method by Four-Step Coding : Easy Startable and Small Scale Data-Applicable Process of Theorization) を参考に分析を実施した。2 名の研究者で議論しつつ検討し、合意した内容を最終的な分析結果とした。

SCATとは、まず、マトリクスの中にセグメント化したデータを記述する。つぎに、(1)データの中の着目すべき語句を抽出し、(2)それを言いかえるためのデータ外の語句を検討し、(3)それを説明するための語句を見出し、(4)そこから浮き上がるテーマや構成概念 を描出すると

いう4ステップの順にコードを考案して付していく(コーディング)。さらに、そのテーマや構成概念を紡いでストーリー・ラインと理論を記述する手続きとからなる理論的コーディングと質的データ分析の統合した分析手法である。

なお、倫理面への配慮として、診療録から抽出した質的データは、一人の研究者が管理し、個人が同定できる情報を切り離れた匿名化した上で分析に用い、パスワードにて厳重に管理した。

C. 研究結果

結果1、遺族訪問の現状

国立病院機構東埼玉病院で平成 18 年 4 月から平成 21 年 9 月 30 日までに訪問診療していた神経難病患者のうち亡くなった患者は 14 名であった。うち 7 名は入院中に死亡し、4 名は在宅死で、3 名は救急車で病院へ搬送された後に死亡していた。そして、14 名中 6 名に遺族訪問を行っていた。遺族訪問を行った患者と遺族の背景を示す(表1)

表1:遺族訪問を行った患者と家族の背景

疾患名／罹患歴 性別／年齢 (死亡時)	胃ろう 人工 呼吸器	往診期間 死亡場所	主な 介護者 面接 時期 (没後)
ALS／4年8ヶ月 男／59	あり Bipap	6ヶ月 在宅死	妻 4ヶ月
MSA／6年8ヶ月 男／67	あり なし	1年3ヶ月 救急車で 搬送後	妻 4ヶ月半
MSA／3年10ヶ月 女／39	なし なし	9ヶ月 在宅死	母 2ヶ月半
パーキンソン／12年 男／77	なし なし	2年 施設で 急変	夫 5ヶ月

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
分担研究報告書

MSA/5年5ヶ月	あり	5ヶ月	妻
男/73	なし	病院	1年 3ヶ月
MSA/8年	あり	2年6ヶ月	娘
女/74	なし	病院	2ヶ月

結果2、遺族が語った内容①「お変わりなくお過ごしかどうか」に対する返答

「お変わりなくお過ごしかどうか」に対する返答は、次の様であった(表2)。

表2: 「お変わりなくお過ごしかどうか」に対する返答

「先生たちがまさかお線香あげにきてくれるとは・・・」
「先生たちにはお世話になりっぱなしで親戚のように思ってるんです」
「忙しくやっています」(1年3ヵ月後に訪問した遺族)
「お葬式のころおなかのはったり、一時調子悪かったですね」(4ヵ月半後に訪問した遺族)
「あまりにもあつけなくいっちゃったんでね。はりあいもなくなっちゃってね。何もする気がおきない」(5ヶ月後に急に妻を亡くした遺族)

結果3、遺族が語った内容:神経難病の遺族による語り

我々は、遺族が語った内容を“もがき”の記憶と描出した。そして、これは以下の8つのカテゴリーに分かれた(表3)。それぞれの代表的発言を示す(表4)

表3: “もがき” の8つのカテゴリー

1、診断までの“もがき”
2、治療への“もがき”
3、症状進行への“もがき”
4、介護への“もがき”
5、症状進行への“もがき”
6、死の受け入れへの“もがき”
7、亡くなる状況への“もがき”
8、喪における“もがき”

表4: 遺族が語った “もがき”

(意味が通りやすいように、研究者が追記した内容を[]で囲い示した)

<p>1) “分からない”、“結局違う”が繰り返され“もがいた”記憶⇒診断までの“もがき”と命名</p> <p>「はじめは、頸のせいとかいわれて、でもなかなか良くならなくて、いくつも病院行って、やっと[難病だと]わかったんですよ・・・」</p>
<p>2) 無理と分かっているながら治療を求めて“もがいた”記憶⇒治療への“もがき”と命名</p> <p>「新聞で[難病の]新しい薬[研究段階]の記事をみて、試してみたいと[主治医の]先生に廊下ですりよったんです。[治験など]10年先をみないと・・・と厳しいおしかりを受けました。頭でわかっている、もしかしたら[治療法があるんじゃないか]とか・・・」</p>
<p>3) 本人と日常的に“もがいた”記憶⇒症状進行への“もがき”と命名</p> <p>「少し動けた頃は、[なるべく]動くようにしていました。でも主人が[近所を]嫌がったんで、車で遠くの公園にいったり・・・」</p> <p>「[ふらつきのために]家で転んでガラスで頭をうったり、今考えてもぞっとする。」</p> <p>「今までできていたことが、どんどんできなくなった。本人が一番つらかったんじゃないかな。いっそう癌の方が・・・」</p>
<p>4) 介護に対する両価性: 介護する自分を賞賛すると共に湧き出る後悔の念に“もがく”現在⇒介護への“もがき”と命名</p> <p>「12年長いよね。ずっと寝たきりだったから、自分の体が動くうちは介護だったりやろうと[思っていた]・・・。・・・中略・・・いなくなるとねー。もっとやさしくしてあげればよかった・・・。口きかなかったからね。口きければいろいろな要求もあったんだろうけどね」</p>

<p>5) 症状進行への“もがき” ⇒本人と日常的に“もがいた”記憶と命名</p> <p>「少し動けた頃は、[なるべく]動くようにしていました。でも主人が[近所を]嫌がったので、車で遠くの公園にいったり・・・」</p> <p>「[ふらつきのために]家で転んでガラスで頭をうったり、今考えてもぞっとする。」</p> <p>「今までできていたことが、どんどんできなくなった。本人が一番つらかったんじゃないかな。いっそう癌の方が・・・」</p>	<p>でそういう場面を迎えるのは、どうしていいかわからないし、辛いですから。」</p>
<p>6) 死に対して、理解と否認が同時進行した“もがき”の記憶⇒死の受け入れへの“もがき”と命名</p> <p>「相当[病状は]進んでいたと思っていたんです。好きなテレビや歌もみなくなっていたし。・・・中略・・・でも亡くなる前日などにか変化があったんでしょうか。[急変とか]頭でわかっているけど・・・。現実になるとなかなか・・・」</p>	<p>8) 心残りとの狭間で“もがく”現在 ⇒喪における“もがき”と命名</p> <p>「急でしたが、病状がすすんでいるのは感じていました。いざなってみると頭が真っ白で・・・。納骨まだしていないんです。」</p> <p>「交通事故の家族はもっと苦しむんだろうと思いますが、心残りが・・・。幸せな最期だった。」</p>
<p>7) 亡くなる体制や場に “もがいた” 記憶 ⇒亡くなる状況への “もがき” と命名</p> <p>「みるみる青白くなって、びっくりして、[在宅医へ連絡する前に]救急車を呼びました。救急隊は近い病院に行くと言ったんですが、どうしても元々の[状況を分かって]くれている[東埼玉[病院]に]運んでほしかった。」</p> <p>「もしものことが起こったら、どうしようかと思ってました。夜中に息止まった時など、[これ以上ないぐらいに]緊急電話[番号まで]もらってても、それでも[心配でした]・・・」</p> <p>「本人は家で死にたかったでしょうが、そんな状態の母をみたら[私は] 一生立ち直れなかったと思います」</p> <p>「[家で看取りたかった気持ちはあるが]主人が病棟で亡くなったのは家で亡くなると私が大変と思ったからでは[と今は思っている]。主人の最後のやさしさかな。一人</p>	<p>D. 考察</p> <p>まず、「お変わりなくお過ごしでしょうか」に対する返答については、医師へのねぎらいや謝意を表していると共に、患者が亡くなった背景や、遺族を訪問する時期によって、遺族の返答は異なっている可能性が示唆された。急にご家族を亡くした遺族は、徐々に状態が悪化し亡くなった患者の遺族に比べて、精神的なショックが大きい可能性があった。これは、悲嘆反応において、ある程度予期された死では家族に予期悲嘆が生まれるため、急に死別する場合よりも精神的ショックが和らぐといわれていることと合致していた。また、死別から比較的に日が浅い遺族では、死別から年月を経ている遺族に比べて、様々な影響が認められた。そして、影響には精神的のみならず、身体的な症状を含まれることも示唆された。今回、極めて少ない数の検討であり、今後更なる検討が必要である。</p> <p>つぎに、わが国におけるがん患者を中心とした遺族インタビュー（大須賀ら：公衆衛生 69、2005、桐ヶ谷ら日看学論文 36、2005）との比較を行った。がん患者の遺族インタビューと、今回の神経難病患者の遺族インタビューの両方で認められた内容として、「介護に対する満足感と後悔」、「苦しまないでよかったという気持ち」があった。これらは、疾患に関わらず、患者の家族・遺族としての共通した気持ちであることが示唆された。がん患者の遺族インタビューで認められたが、今回、神経難病患者の遺族イン</p>

タビユーで認められなかった内容としては、「医療者・社会支援への要望」、「経済的問題への問題意識」、「症状緩和への不足感」、「対話の不足への後悔」があった。がん患者と神経難病患者における、社会支援や症状緩和の背景は異なっており、今後、更なる検討が必要である。

さらに、わが国における神経難病患者の遺族インタビュー（村岡宏子、日本保健科学学会誌 10、2007）との比較を行った。共通していたものとして、困惑した出来事に関する語りや、染み込んで消去困難なショッキングな出来事に関する語り認められた。しかし、今回の我々の検討では、わが国における神経難病患者の遺族が語ったと報告されている、「人工呼吸器の装着に関する意思決定」に関する語りは認められなかった。これには、様々な要因が考えられるが、今回、遺族が自発的に語った内容のみを記述しており、人工呼吸器に関して直接は尋ねていないためと考えている。一般に、神経難病患者の人工呼吸器の装着に纏わる意思決定は、家族にとって極めて重いものであり、我々は遺族は「人工呼吸器」に関して無意識に語らなかつた可能性があるのではないかと考えている。

本検討の限界として、今回用いたデータは、研究目的で収集したデータではないため、結果は遺族の語りの一部分に過ぎない可能性がある。また、訪問している面接者は、訪問診療を行っていた医師であり、遺族は診療への要望などをあまり語っていない可能性がある。その一方で、患者や家族と元々関係性があつた医師が、面接し、分析も行うことは、文脈の理解などの上で意味があると考えられた。

また、分析においては、質的分析で重要なメンバーチェックを行っていない点や、複数の調査手法や他の情報源による確認をしていない点があり、本研究で得られた知見の内的妥当性には限界があると考えている。

さらに、今回、遺族の語りについての概念構築を試みたものの、先述のように研究目的のデータ収集を行っていないため、理論が飽和していない可能性もある。しかし、理論構築を前提にして、遺族へ深い面接を行うことには、遺族の深層心理への悪影響を及ぼす可能性もあり、厳密な理論構築は実施困難な可能性があると考えている。

E. 結論

国立病院機構 東埼玉病院の遺族訪問の現状について報告した。そして、遺族の語りから、神経難病患者および家族が 常に“もがいている”現状が示唆された。

今後、“もがき”の内容についての探索を続けると共に、“もがかない”ための対策や、遺族訪問の医療チームへのフィードバック的意義についても検討する予定である。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

1. 論文発表 なし

2. 学会発表 なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 なし

2. 実用新案登録 なし

3. その他 なし

筋萎縮性疾患患者のエネルギー必要量の検討 第2報

研究分担者 川井 充 東埼玉病院副院長

研究要旨 デュシェンヌ型筋ジストロフィー患者19名、筋萎縮性側索硬化症患者10名、多系統萎縮症患者8名の患者に対し携帯式簡易熱量計(METAVINE)を使用しエネルギー消費量を測定し、必要エネルギーの検討を行った。

また、デュシェンヌ型筋ジストロフィー患者6名に対し起床時、活動時のエネルギー消費量を測定し活動係数の検討を行った。デュシェンヌ型筋ジストロフィー患者の安静時エネルギー必要量は測定値と基礎代謝基準値から求めた値に強い相関が見られた。活動係数は1.1~1.5であった。筋萎縮性側索硬化症は経腸栄養患者では、900~1000kcalであり、経口摂取患者では症状により差がありと考えられる。多系統萎縮症においては安静時必要エネルギーの算出に携帯式簡易熱量計での測定が有効と考えられる。

共同研究者

宮内 眞弓、田中 由美子、中谷 成利
富井 三恵、芳賀 麻里子(同 栄養管理室)
尾方 克久(同 臨床研究部長)
田村 拓久(同 神経疾患部門部長)
木村 琢磨(同 内科医長)
鈴木 幹也(同 神経内科医長)
中山 可奈、田邊 肇(同 神経内科医)

A.研究目的

デュシェンヌ型筋ジストロフィー患者19名(以下DMD、男性19名、年齢12~32歳、BMI 17.4 ± 3.9)、筋萎縮性側索硬化症(以下ALS、男性5名、女性5名、年齢52~79歳、BMI 19.7 ± 3.8 、経腸栄養者3名)多系統萎縮症(以下MSA 測定値、男性6名、女性2名、年齢57~72歳、BMI 18.6 ± 2.6 、経腸栄養者5名)において、携帯式簡易熱量計(METAVINE)を用いて安静時エネルギー消費量を測定し、疾患別、栄養摂取方法別にエネルギー必要量を検討する。

また、起床時、安静時、活動時のエネルギー消費量を測定することで活動係数を算出することを試みたので報告する。

B.研究方法

安静時エネルギー消費量の測定には携帯式簡易熱量計

(以下メバイン)を使用した。メバインの測定は3分間3回の測定を行い、その平均値を安静時エネルギー消費量として使用した。メバインは呼吸に排泄された酸素濃度と1分間の平均呼吸量とでエネルギー消費量を算出する。安静時エネルギー消費量の測定は食後2時間経過後30分の安静を保ち測定(以下REE)。起床時の測定は早朝ベット状安静を保ち測定(以下起床時REE)、動作時エネルギー消費量は入浴日の昼食後1時間以内に座位にて測定(以下NEAT)。基礎代謝エネルギー消費量は身長、体重、年齢、性別からHarris-Benedictの式を用いて推定基礎代謝量を算出して使用(以下H-BEE)。また、年齢別基礎代謝基準値を使用して推定基礎代謝量の算出を行いH-BEEと比較する。

(倫理面の配慮)

当研究は後ろ向き研究である。カルテよりデータを収集した。

C.研究結果

全患者においてREEとH-BEEは相関していた。疾患別ではDMDとALSはREEとH-BEEに相関が見られたがMSAでは相関は見られなかった。また、DMDとALSでは回帰直線には開きがありALSで代謝が亢進していると考えられる。疾患別での有意差は見られなかった。(図1)

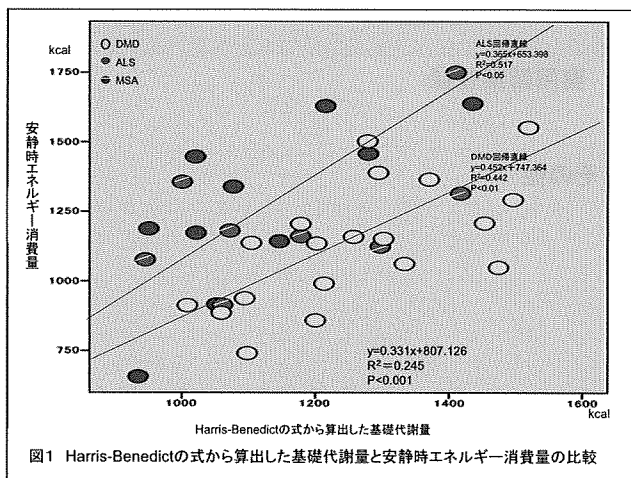


図1 Harris-Benedictの式から算出した基礎代謝量と安静時エネルギー消費量の比較

次に体重との比較では全患者においては相関していたが、H-BEE 同様 DMD と ALS では体重と REE に相関が見られたが、MSA においては相関が見られなかった。DMD と ALS の回帰直線はほぼ近い直線となっていた。(図2)

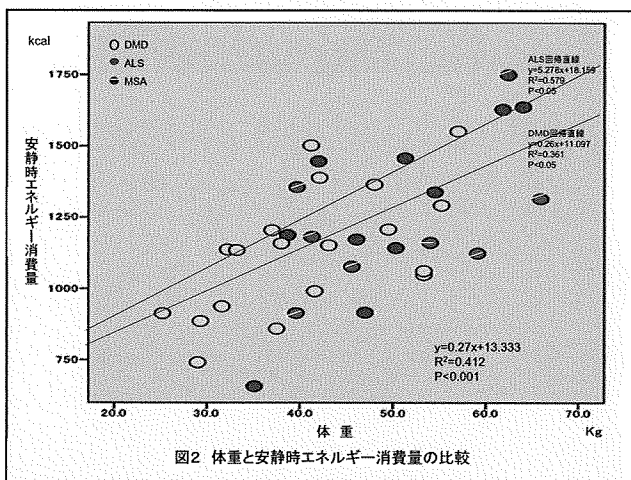


図2 体重と安静時エネルギー消費量の比較

次に体重当たりの REE を健常者と比較してみると DMD は健常者とほぼ一致しているが ALS、MSA は低値であった。特に MSA は低値であった。(図3)

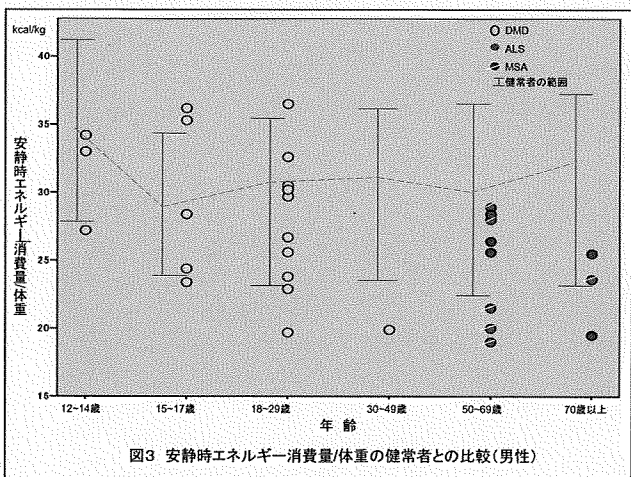


図3 安静時エネルギー消費量/体重の健常者との比較(男性)

DMD は体重当たりの REE が健常者と同等であることから基礎代謝基準値から基礎代謝量(基礎代謝基準値×現体重: BMI18 以下は基礎代謝基準値+(10.8-0.173×体重)×体重(男性))を計算し比較した結果 H-BEE より強い相関が見られた。(図4)しかし ALS、MSA とは相関は見られなかった。

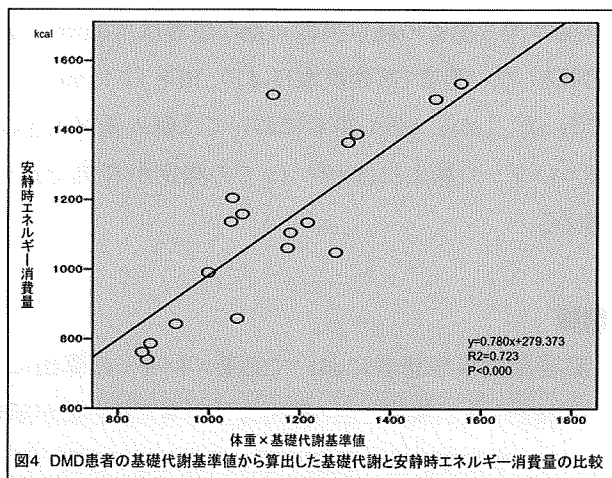


図4 DMD患者の基礎代謝基準値から算出した基礎代謝と安静時エネルギー消費量の比較

次に栄養摂取方法別にエネルギー消費量の検討を行った。ALS の患者では経腸栄養と経口摂取方法では経腸栄養の患者の REE は 915.5±258kcal、経口摂取患者の REE は 1406±195.4kcal であり、有意な差が見られた。また、筋肉量を反映する Cr の値も経腸栄養と経口摂取では有意な差がみられ、REE と Cr 値は相関していた。しかし MSA においては比較では有意な差は見られなかった。

DMD6 名に起床時 REE、REE、NEAT の測定を行い活動係数の検討を行った。起床時 REE は 1086±159kcal、REE は 1274±243kcal、NEAT は 1506±194kcal であった。活動係数(NEATを起床時 REE で除した値)は 1.1~1.5 であった。また、1 年間体重の変動のなかった 3 名について摂取量を起床時 REE で除して活動係数を求めたところ、2 例については NEAT/REE とほぼ一致したが 1 例は 0.3 の差が見られた。

D. 考察

DMD (障害度 VII、VIII) の推定必要エネルギー量は基礎代謝基準値から算出した値から求める必要性が示唆された。また、6 例ではあるが活動係数は 1.1~1.5 であり、これらは今後消費エネルギーを求めるに当たり、参考としたい。DMD 患者は障害度 VII、VIII であるため呼吸不全・心不全に伴い必要エネルギーは増加すると考えられるため体重の

変化などの観察が必要である。

ALS 患者の必要エネルギー量は 91 年清水らによる必要エネルギー量の検討で延べられているほぼ完全四肢麻痺患者では 900kcal 程度、不完全四肢麻痺患者が 1000kcal 程度であると述べているが当院の経腸栄養患者がこれに該当すると考えられ REE の 900～1000kcal と一致した。当院の ALS 患者の経口摂取可能な患者は形態調整食を必要としない患者（常食摂取）もあり、REE は 1150～1450 であった。しかし MSA 患者においては個人差が大きく必要エネルギーの算出にはメタバインでの測定が有効であると考ええる。

結論

筋萎縮性疾患患者において必要エネルギーの算出について検討したが疾病ごとに算出方法を考える必要が示唆された。障害度が進み経腸栄養になることで必要エネルギー量の低下が見られた。濃厚流動は摂食に比較すると消化吸収に要するエネルギー必要量が低いことも要因と考えられる。筋萎縮患者においての活動係数は病状の進行（ストレス係数）とも密接な関係があり患者により異なるため患者個々に検討が必要であると考えられる。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

なし

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

宮内眞弓、田中由美子、中谷成利、富井三恵
芳賀麻里子、尾方克久、田村拓久、鈴木幹也、木村琢磨、
川井充：国立病院機構 東埼玉病院 筋萎縮性疾患患者のエネルギー必要量の検討；第 63 回国立病院総合医学学会、仙台 2009 年 10 月

H. 知的財産権の出願・登録状況

（予定を含む。）

1. 特許取得

2. 実用新案登録

3. その他

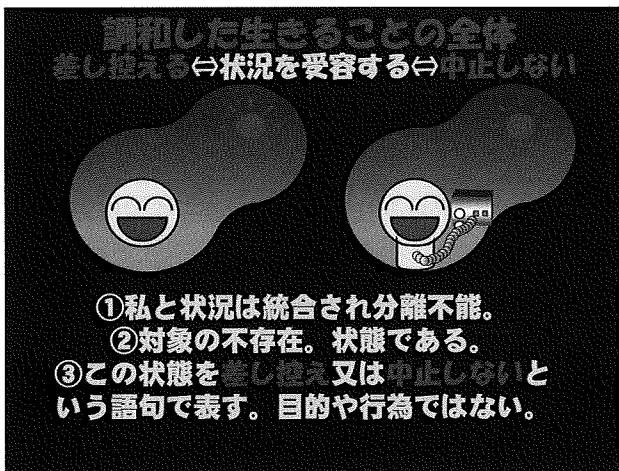
医療における観察・把握・操作に関する各種用語の設定基準の研究
（人工呼吸器の中止・差し控え等）2

研究分担者 川島孝一郎 仙台往診クリニック 院長

研究要旨

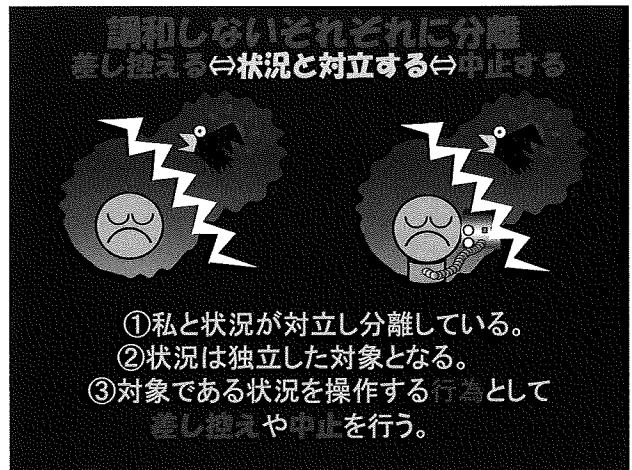
本人の意思と本人が置かれた状況との関係により、【Ⅰ】本人の意思が状況を受容した場合と、【Ⅱ】本人の意思が状況を受容しない場合では、差し控えの意味が論理的に異なる。

A. 【Ⅰ】本人の意思が状況を受容した場合には、意思と状況は統合された全体の状態を示す。したがって、1) 本人の意思と状況は分離不能であること、2) 分離不能であることから差し控える（行為のための）対象となる状況が存在しないこと、3) 統合された全体そのものが「差し控え」という語句で表される状態であること、したがって4) 差し控えは動作や行為を表す語句ではない。状態を表す語句である(図1)。



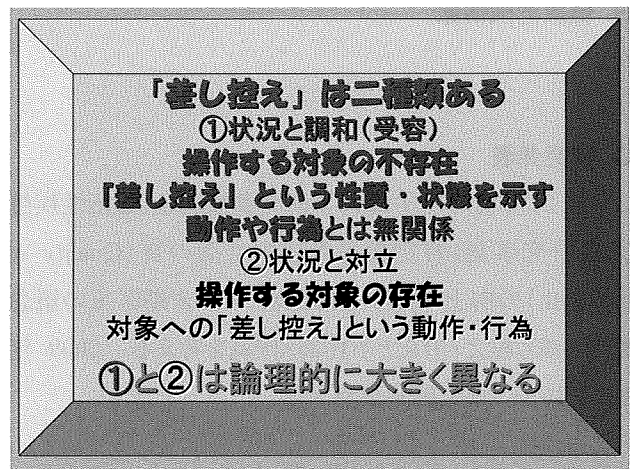
(図1)

【Ⅱ】本人の意思が状況を受容しない場合には、1) 意思と状況が統合されないために、2) 意思と状況は分離し、3) 分離した状況は意思から独立した対象となる、したがって、4) 差し控えは対象である状況进行操作する動作や行為を表す語句である。



(図2)

差し控えには【Ⅰ】における差し控えと【Ⅱ】における差し控えの二種類がある(図3)。



(図3)

次に、不作為の観点から二種類の差し控えを比較する。