

表3. 新たんの吸引法の導入における療養者の状態と療養者・家族の使用に関する意見

	専用カニューレ	注射器吸引	低定量持続吸引
療養者の状態や意見	カニューレ変更に伴う違和感はない。	注射器吸引による違和感や痛み、出血などはない	吸引されても嫌な感じがせず、通常、吸引されているかどうかわからない。たまに吸引している音が耳元で聞こえ、低定量持続吸引により、吸引されているとわかる。
	吸引の頻度に変化はない。	注射器吸引後の徒手吸引後の吸引物に関しては「なし」あるいは「ごく少量」である。	朝、たんで胸がごろごろしていることがなくなり、家族を起きるのを待つ、起こしたら申し訳ないと思うことがなくなった。
	吸引物に血液等の混入はない。	外出時、専用カニューレとエルボの接続部をはずさずとも吸引できるため、移動先で安全で清潔操作できる場所を選ばなくても良い。人工呼吸器のバッテリーが長持ちする。	もともと中耳炎をおこしやすかったが、月に2回、耳漏、中耳炎があった。
	唾液が垂れこんでしまうような感じがする。カフエア量変更後は唾液が垂れこんでしまうような感覚はなくなった。		吸引の頻度や気道内圧の変化については表5参照。 意思伝達が困難になってきており、吸引の必要性を伝えられない不安があったが、その不安が軽減した。
家族の意見	内部吸引チューブとサイドチューブを誤って操作しないか心配。(これまでサイドチューブ1本のみ)	手技にコツと力が必要であり、習得するには経験と時間を要する	朝、たんで胸がごろごろしていることがなくなり、朝の吸引を心配しながら寝ることがなくなった。
			これまで気管内の徒手吸引のときに口と鼻の吸引を合わせて行うことが多かったが、徒手吸引の頻度が減ったことで忘れてしまう不安もある。
			導入時は使っても使わなくとも大きく変わらないのではないかと思ったが、今では手離せないものとなった。在宅だけでなく入院したときも使用したい。
＜専用吸引器について＞			
音が静かで良い。			
専用吸引器のメモリが動きやすい。			
専用吸引器のメモリの0～1の間が不安定であり、細かな流量設定には不適。			
吸引効率をあげるため、吸引ピンに半分水を入れるとフィルターまで水滴が届くときがある。			
外出時にも使用したいため、バッテリー付きがあると良い。			
専用吸引器のほかに徒手吸引や唾液の吸引を実施するための吸引器が必要である。			
現時点では(2011年1月現在)機器の定期点検については医療機器会社で具体的化していない。			
唾液などの持続吸引、徒手吸引として、他の吸引にも利用したい。			

表4. 低定量持続吸引実施による脈拍、SpO₂、気道内圧の変化

	持続吸引なし	持続吸引あり (n=1)
脈	70～80 回/分	80回/分 ※
SPO ₂	96～100%	SPO ₂ 98.3% ※ (SPO ₂ 96～100%)
気道内圧	18hPa	17hPa 持続吸引を実施していない時 に比して、持続吸引実施時は 気道内圧－1～0hPaの差異が ある

※PULSOX300iで解析

19時30分～翌9時30分までの14時間測定の平均値

表5. 低定量持続吸引実施による1日あたりの吸引回数と吸引量

	持続吸引なし 回/日 (n=16)	持続吸引 24時間実施	
		回/日 (n=33)	グラム/日 (n=8)
気管 (徒手)	15.25(±3.55)	4.79 (±3.54)	35.25(±4.09)
口腔	17.13(±3.72)	15.55(±2.81)	/
鼻腔	16.81(±3.89)	15.30(±2.82)	

注射器吸引の実施方法・手順

シート2

年 月 日

実施条件(主治医が下記を記入)

<p>○ 専用カニューレ:コーケンネオブレス ダブルサクシオン サイズ ()mm カフ圧()cmH₂O カフエア()cc</p> <p>○ 使い捨て注射器(50ml、100ml)</p> <p>○ 下記の際に注射器吸引を行う</p> <ul style="list-style-type: none">・ カニューレ内でのたんのからむ音や気道内圧が上昇した時・ その他

吸引の実際
① 吸引するか確認し、吸引しますと声をかける
② 専用カニューレの内部吸引チューブに大型使い捨て注射器を接続
③ 専用カニューレ内に入り込んだたんを注射器で吸い出す
a 専用カニューレの内部吸引チューブに大型使い捨て注射器(100ml、50ml)をつけて陰圧を感じるときにゆっくりと引く
b 圧が抜けたらしばらく待機し2, 3回繰り返す
④ 吸引後、専用カニューレの内部吸引チューブの蓋を閉めるか、チューブクランプでラインを閉鎖する
⑤ 注射器に吸引したたんは、ティッシュに押し出して廃棄する
⑥ たんの量・色・性状をみる
⑦ 使用済みの使い捨て注射器は水を吸って内側を洗い流す
⑧ 吸引中・直後の患者の呼吸状態・顔色の変化を観察する
⑨ 気道内圧がいつもの値に上昇しているか確認する
⑩ 患者に吸引が終わった事を告げ、たんが取れたか確認する

低定量持続吸引の実施条件・手順

シート3

A. 実施条件(主治医が下記を記入)

◆ 変更前カニューレ：種類()、内径()mm 外径()mm
◆ 専用カニューレ: コーケンネオプレス ダブルサクシオン サイズ カフ圧 () cmH ₂ O カフエア () cc
◆ 専用吸引器: 徳永装器研究所(株)製吸引器アモレSU1 使用時間() ※1 吸引圧「高」とすること, 吸引流量 : (1) ※2 ※3
※1 使用時間に関しては、医療職が立ちあえる場合のみ、日中医療職あるいは家族の見守れる時間のみ、24時間使用、夜間のみ使用など記載
※2 自発呼吸のある場合、あるいは従圧式の場合2レベルで使用可
※3 気道内圧差 1程度以内が望ましい

B. 手順

<機器の確認>	シート4 参照箇所
◆ 専用吸引器(アモレSU1)であることを確認する。	
◆ 専用吸引器が患者より低い位置にあることを確認する。	
◆ コンセントを入れた状態で「電源」のランプが点灯していることを確認する。	①
◆ 吸引スイッチを入れた状態で「吸引」のランプが点灯していることを確認する。	②③
◆ 吸引ホースの先端を指で塞ぎ、吸引圧が上昇することを確認する。	④⑤
・ 流量が1以下の条件の場合、圧の上がりは非常にゆっくりであるため、本体側のチューブも折り曲げて合わせて確認する ・ 吸引圧が上がらない場合は、全ての接続部がゆるんでいないか確認する	⑥
◆ 専用吸引器の操作部「吸引圧調節」がA. 使用条件の医師の指示であることを確認する	⑦
◆ 専用吸引器の操作部「吸引流量調節」がA. 使用条件の医師の指示であることを確認する	⑧
<内部吸引チューブと吸引ホースの接続>	
◆ 内部吸引チューブに吸引ホースを装着する	④⑨
◆ 内部吸引チューブのチューブクランプを開放する	⑩
<低定量持続吸引実施中>	
◆ 専用吸引器が作動していても、たんが吸引されていない状態では、吸引圧計の針が0に近い位置(正常)であることを確認する。たんを吸いだすと針が上がることを確認する。	⑤

低定量持続吸引の実施手順(図)

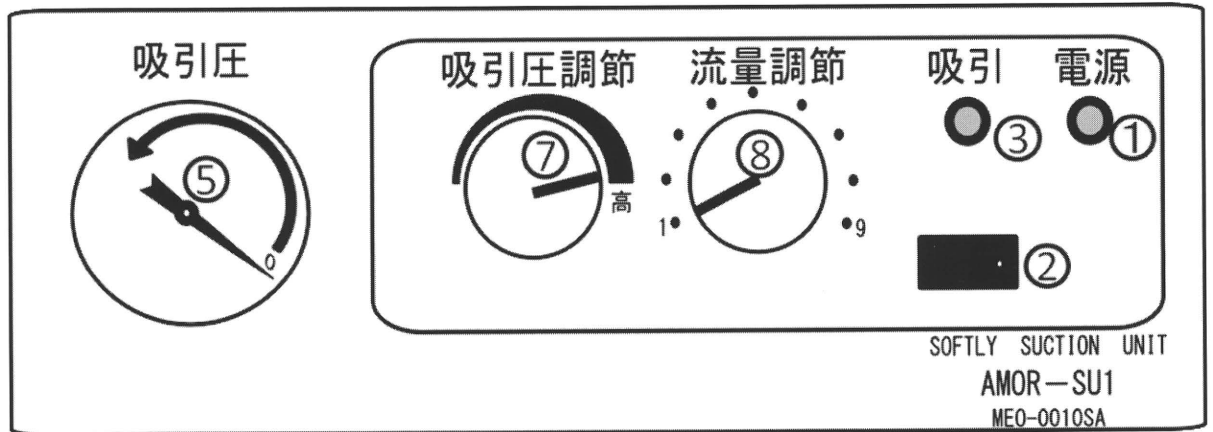


図1 専用吸引器上部 操作パネル

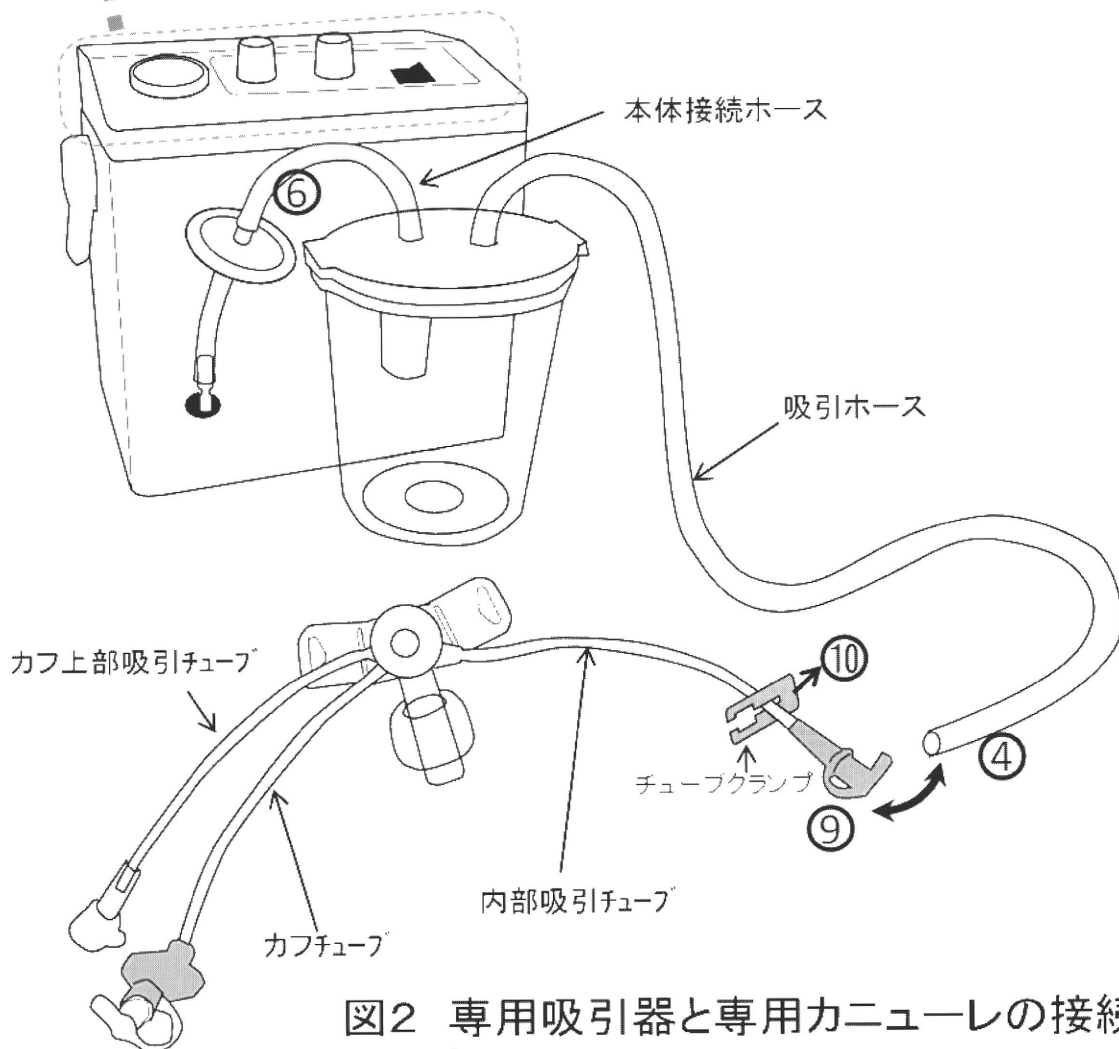


図2 専用吸引器と専用カニューレの接続図

専用吸引器：アモレスU1

専用カニューレ：コーケンネオプレス ダブルサクセッションタイプ

注射器吸引 指導チェックリスト

シート5

<注射器吸引>

専用カニューレ: コーケンネオブレス ダブルサクシオンタイプ

項目	月/日	月/日
	/	/
	自己	指導
<清潔操作>		
ケア前後に石鹼で手を洗う 消毒・除菌スプレーで手を消毒する 必要時使い捨て手袋をはめる		
<吸引の実際>		
① 吸引するか確認し、吸引しますと声をかける		
② 専用カニューレの内部吸引チューブに大型使い捨て注射器(100mlか50ml)を接続		
③ 専用カニューレ内のたんを使い捨て注射器で吸い出す		
1) 専用カニューレの内部吸引チューブに大型の使い捨て注射器をつけて陰圧を感じる時にゆっくりと引く		
2) 圧が抜けたらしばらく待機し2, 3回繰り返す		
④ 吸引後、チューブクランプ、内部吸引チューブの蓋で閉鎖する		
⑤ 使い捨て注射器に吸引したたんは、ティッシュに押し出して廃棄する		
⑥ たんの量・色・性状をみる		
⑦ 使用済みの使い捨て注射器は水を吸って内側を洗い流す		
⑧ 吸引中・直後の患者の呼吸状態・顔色の変化を観察する		
⑨ 気道内圧がいつもの値であるか確認する		
⑩ 患者に吸引が終わった事を告げ、たんが取れたか確認する		

※ ○できる △指示すればできる ×できない

低定量持続吸引 指導チェックリスト

シート6

<低定量持続吸引>

専用カニューレ:コーケンネオブレス ダブルサクション

専用吸引器:徳永装器研究所(株)製吸引器アモレSU1

項目	月/日	月/日
	/	/
	自己	指導
<清潔操作>		
ケア前後に石鹸で手を洗う 消毒・除菌スプレーで手を消毒する 必要時使い捨て手袋をはめる		
<吸引の実際>		
① 専用吸引器であることを確認する ※通常の吸引器や低圧持続吸引器(唾液用)で持続的に吸引することは禁忌		
② 専用吸引器が患者より低い位置にあることを確認する		
③ 必要時(吸引効率をあげる場合)、吸引ビンに半分水が入っていることを確認する		
④ 専用吸引器のスイッチを入れ接続管の先端を指で塞ぎ、吸引圧が上昇することを確認する ※吸引圧が上がらない場合、接続部がゆるんでいないか確認する		
⑤ 専用吸引器の操作部が「吸引圧調節」は(高)、 「流量調節」は(1) (ただし、自発呼吸があるまたは従圧式の場合、レベル2でも可) であることを確認する (設定条件は医師の指示に基づく)		
⑥ 内部吸引チューブに接続管を装着する		
⑦ 専用吸引器が作動していても、たんが吸引されていない状態では、吸引圧計の針が0に近い位置(正常)であることを確認する。 たんを吸いだすと針が上がることを確認する。		
⑧ たんの量・色・性状をみる		
⑨ 吸引中の患者の呼吸状態・顔色の変化を観察する		
⑩ 人工呼吸器の気道内圧がいつもの値か確認する		
⑪ 徒手的な吸引が必要な場合、低定量持続吸引実施の有無にかかわらず、実施する		

※ ○できる △指示すればできる ×できない

専用吸引器 日常点検チェックリスト 専用吸引器: アモレスU1

シート7

確認日	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/
確認時間																				
確認者 サイン																				
〈確認事項〉																				
① 専用吸引器が患者より低い位置にある																				
電源の確認: コンセントを入れた状態で「電源」のランプが点灯する。																				
② スイッチを入れた状態で「吸引」のランプが点灯する。																				
③ 接続管の先端を指で塞ぎ、吸引圧が上昇する。(本体側のチューブも折り曲げ、合わせて確認する)																				
④ 専用吸引器の操作部が「吸引圧調節」は「高」、「流量調節」は「 」である																				
⑤ 内部吸引チューブ(オレージ)と接続管が装着されている																				
⑥ 内部吸引チューブのチューブクランプが開放されている																				
⑦ 吸引されていない状態では、吸引圧計の針が0に近い位置(正常)であり、たんを吸い込めると針が上がることを確認する。																				
⑧ 内部吸引チューブ、吸引ホースにつまりがない																				
⑨ 専用吸引器の異常音がない																				
⑩ フィルター交換 (交換の目安) ※1回/3カ月が目途 色が白から黒っぽく変わった時や水を吸い込んだ時は速やかに交換する 業者のメンテナンス(調整中)																				

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。最近、異所性骨化の発症が極めて遅い FOP 症例が報告され、新しい ACVR1 の変異が見出された。本研究では、古典的 FOP 変異体と新規変異体の活性を比較検討した。

共同研究者

大手 聡(埼玉医科大学ゲノム医学研究センター)
米山 克実(埼玉医科大学ゲノム医学研究センター)
小森 哲夫(国立箱根病院)

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ことで、関節の可動域が狭まり極度に運動が制限される遺伝性疾患である。2006年、FOPの責任遺伝子として2番染色体上のACVR1/ALK2遺伝子が同定され、家族性および孤発性FOPに共通に認められるc.G617G>Aヘテロ接合変異【ALK2(R206H)変異】が同定された。

ALK2は、筋組織に移植すると異所性骨形成を誘導するサイトカインの受容体の一種である。これまでに我々は、本邦における20例以上のFOPもc.G617G>A変異を持つこと、及びこの変異体がBMP非存在下でも細胞内シグナルを活性化する機能獲得型変異であることを報告した。

最近、出生時の手足の指の形成不全や筋組織の異所性骨化の進行速度など、従来のFOPとは臨床症状の若干異なるFOP症例から、ALK2の異なる部位に変異が見出されている。これまでに、さまざまなFOP症例から、R206Hを含めてALK2の細胞内領域に10種類の変異が同定された。さらにごく最近、従来のFOPでは小児期に認められる筋組織での異所性骨化が、20歳以降まで認められなかったFOP症例から、新しいALK2変異体L196Pが同定された。臨床症状の相違は、ALK2変異体の生物活性の差に基づくと思われたことから、筋芽細

胞C2C12を用いて新規ALK2(L196P)変異体の活性を検討した。

B. 研究方法

ヒト野生型ALK2 cDNAのC末端にV5タグを付加した挿入を有するpcDEF3ベクターを鋳型として、常法に従いPCR法でALK2にc.587T>C変異を導入した。得られたプラスミドDNAのシーケンスから、L196Pの変異を確認した。同様に作成したR206H、G356DおよびQ207Dの活性を、野生型ALK2と比較検討した。

活性測定に際しては、マウス筋芽細胞C2C12を15%FBSを含むDMEMで培養し、ALK2発現プラスミドDNAをLipofectamine 2000 (Invitrogen)で導入した。L196Pの活性は、C2C12細胞のALP活性、BMP応答配列を持つ特異的ルシフェラーゼアッセイ、並びにリン酸化Smad1/5/8抗体を用いたウエスタンブロットで検討した。

C. 研究結果

ALK2は、骨形成を促すBMPの受容体であり、これまでのFOP症例から同定された変異体は構成的活性型変異であることを報告した。そこで、今回新たに見出されたL196P変異体の活性を、典型的なR206H変異、及び国内で初めてR206H以外の変異として見出されたG356Dと比較検討した。

それぞれのALK2変異体による骨芽細胞への分化誘導活性をALP活性で検討したところ、L196PはR206Hと同様に僅かな誘導活性を示した(図1)。さらに、ALK2の基質となるSmad1を共発現させたところ、L196PとR206HはG356Dよりも強いALP活性を誘導した(図1)。

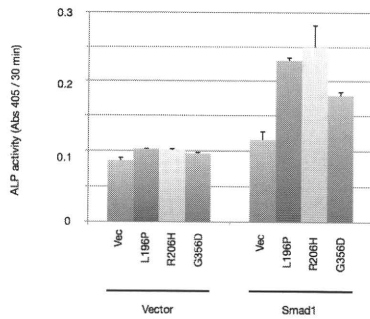


図1 変異ALK2によるC2C12細胞のALP活性の誘導

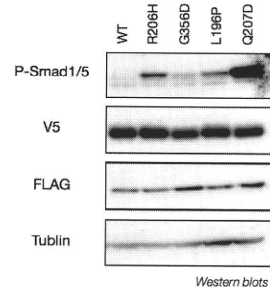


図3 変異ALK2による転写因子Smad1/5の活性化

次に、BMP 初期応答遺伝子 Id1 の BMP 応答領域を用いたルシフェラーゼアッセイを行った。本アッセイ系では、ポジティブ・コントロールとして用いた ALK2(Q207D)は、BMP-4 非存在下でもルシフェラーゼ活性を誘導したが、FOP 症例で見出された3つの変異体(L196P, R206H, および G356D)は極めて弱い活性しか示さなかった。しかし、BMP-4 存在下では、野生型 ALK2 に比べて3種の変異体とも高い値を示した(図2)。

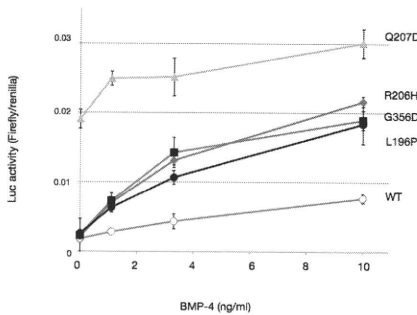


図2 変異ALK2によるBMP特異的ルシフェラーゼ活性の誘導

D. 考察

最近報告された ALK2 の L196P を伴う FOP 症例は、筋組織における異所性骨化の発症が極めて遅く、さらに出生時にも手足の指の形成不全等が認められない稀な症例であった。これまでに FOP が遺伝的な ALK2 の活性化によって起こることが予想されており、本症例では ALK2 の活性が低いものと予想された。そこで、筋芽細胞を用いたアッセイ系で典型的 R206 と L196P 変異体の活性を比較検討した。しかし、予想に反して両者に明確な活性の差は認められず、どのアッセイ系においても、L196P は R206H 変異体とほぼ同程度の活性を示した。さらに、L196P の活性は、G356D 変異体よりも高いことも判明した。

この結果は、本症例が単純な変異 ALK2 活性の低下によるものではないことを示唆する。現時点では1例しか確認されておらず、発症時期や症状の進展速度が個体差の可能性も考えられる。しかし、これは同時に活性化された ALK2 変異体が、生体内における何らかの機構で異所性骨化を誘導しない条件がある可能性を示唆する。このような ALK2 の抑制機構が明らかになれば、ALK2 の活性化で引き起こされる FOP の発症を抑制する新しい治療法の開発に繋がる可能性が考えられる。今後、個体レベルでの L196P 変異体の活性制御機構の解析が必要であろう。

E. 結論

最近、FOP 症例から見出された ALK2(L196P)変異体は、従来の典型的 FOP 変異体である ALK(R206H)と同程度の活性を示す構成的活性型変異体である。

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Kokabu S, Ohte S, Sasanuma H, Murata E, Kanomata K, Nojima J, Ono Y, Yoda T, Fukuda T, and Katagiri T. (2011) Suppression of BMP-Smad axis-induced osteoblastic differentiation by small C-terminal domain phosphatase 1, a Smad phosphatase. *Molec Endocrinol*, in press.

2) Ono Y, Calbaheu F, Morgan JE, Katagiri T, Amthor H, and Zammit PS. (2011) BMP signaling permits population expansion by preventing premature myogenic differentiation in muscle satellite cells. *Cell Death Differ*, in press.

3) Tokuzawa Y, Yagi K, Yamashita Y, Nakachi Y, Nikaido I, Bono H, Ninomiya Y, Kanesaki-Yatsuka Y, Akita M, Motegi H, Wakana S, Noda T, Sablitzky F, Arai S, Kurokawa R, Fukuda T, Katagiri T, Schonbach C, Suda T, Mizuno Y, and Okazaki Y. (2010) Id4, a new candidate gene for senile osteoporosis acts as a molecular switch promoting osteoblast differentiation. *PLoS Genet* 6:e1001019.

4) Fukuda T, Kokabu S, Ohte S, Sasanuma H, Kanomata K, Yoneyama K, Kato H, Akita M, Oda H, and Katagiri T. (2010) Canonical Wnts and BMPs cooperatively induce osteoblastic differentiation through a GSK3b-dependent but a b-catenin-independent mechanism. *Differentiation* 80:46-52.

5) Nojima J, Kanomata K, Takada Y, Fukuda T, Kokabu S, Ohte S, Takada T, Tsukui T, Yamamoto TS, Sasanuma H, Yoneyama K, Ueno N, Okazaki Y, Kamijo R, Yoda T, and Katagiri T. (2010) Dual roles of Smad

proteins in the conversion from myoblasts to osteoblastic cells by bone morphogenetic proteins. *J Biol Chem* 285:15577-15586.

6) 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* 25:653-660.

7) 片桐岳信、神菌淳司、中島康晴、鬼頭浩史、須佐美隆史、芳賀信彦 (2010) BMPと進行性骨化性線維異形成症. *クリニカルカルシウム* 20:1510-1517

8) 片桐岳信 (2010) 進行性骨化性線維異形成症(FOP)の病態と新規治療薬の開発. *クリニカルカルシウム* 20:1204-1211.

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* 28:480-481.

10) 松崎 哲、片桐岳信、松崎文子、見崎 徹、大竹明 (2010) 進行性骨化性線維異形成症の歯科治療について *歯界展望* 115:556-557.

2. 学会発表

1) Katagiri T.: Potentiation of bone morphogenetic protein activity in the extracellular environment. Gordon Research Conference on Signal Transduction by Tissue Engineered Extracellular Matrices. (2010年6月27-7月2日、米国メイン州)

2) 大手聡、古株彰一郎、福田亨、笹沼寛樹、米山克美、進正史、自見英治郎、片桐岳信:新規 Smad 結合分子 Zranb2 の同定と BMP シグナル阻害因子の解析. 第28回日本骨代謝学会学術集会(2010年7月21日、東京)

3) 雪田聡、細谷明宏、片桐岳信、中村浩彰:骨芽細胞分化における SUMO 化修飾の役割. 第28回日本骨代謝学会学術集会(2010年7月21日、東京)

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

4)片桐岳信、福田亨、古株彰一郎、大手聡、福島秀文、野島淳也、米山克美、笹沼寛樹、進正史、自見英治郎、豊田宏光、高岡邦夫、小池達也、片桐岳信：血小板第4因子は血中の新規 BMP 活性促進因子である。第28回日本骨代謝学会学術集会(2010年7月22日、東京)

5)自見英治郎、片桐岳信、永野健一、青木和広、大谷啓一、福島秀文：aly/aly マウスでは BMP による Smad1/5/8 のリン酸化が亢進することで骨形成が亢進する。第28回日本骨代謝学会学術集会(2010年7月22日、東京)

6)Ohte S, Kokabu S, Fukuda T, Iemura S, Sasanuma H, Yoneyama K, Shin M, Jimi E, Natsume T, Katagiri T: Identification and characterization of a nuclear protein as a co-suppressor of BMP-regulated Smads. 8th International Conference on Bone Morphogenetic Proteins (September 15-18, 2010, Leuven, Belgium)

7) Katagiri T, Kokabu S, Ohte S, Sasanuma H, Shin M, Yoneyama K, Fukuda T: PPM1A and SCP1, Smad phosphatases, inhibit BMP-induced osteoblastic differentiation by different molecular mechanisms. 8th International Conference on Bone Morphogenetic Proteins (September 15-18, 2010, Leuven, Belgium)

8)進正史、福島秀文、吉田弘之、青木和広、Masuda Kahn、大谷啓一、片桐岳信、自見英治郎：航空がん細胞の顎骨浸潤における BMP シグナル活性化の役割。第52回歯科基礎医学会学術大会(2010年9月21日、東京)

9)雪田聡、細谷明宏、片桐岳信、中村浩彰：BMPによる分化制御機構における SUMO 化修飾の役割。第52回歯科基礎医学会学術大会(2010年9月22日、東京)

10)片桐岳信、古株彰一郎、進正史：Smad ホスファターゼに夜冷え誘導性骨芽細胞分化の抑制機序。第52回歯科基礎医学会学術大会(2010年9月22日、東京)

11)妹尾吉訓、福島秀文、片桐岳信、青木和広、永野健一、大谷啓一、細川隆司、自見英治郎：aly/aly マウスにおける骨形成メカニズムの解明。第52回歯科基礎医学会学術大会(2010年9月22日、東京)

12)平田志津、福島秀文、片桐岳信、諸富孝彦、青木和広、永野健一、大谷啓一、北村知昭、寺下正道、自見英治郎：NF- κ Bシグナルの抑制はBMPによる骨形成を促進する。第52回歯科基礎医学会学術大会(2010年9月22日、東京)

13) Katagiri T, Fukuda T, Tomoyasu A, Goto M, Kodaira K, Kokabu S, Ohte S, Kanomata K, Tsukui T, Fukushima H, Serizawa H, Nojima J, Nakamura A, Yoneyama K, Sasanuma H, Shin M, Fujita K, Akita M, Kowalska A, Jimi E, Toyoda H, Takaoka K, Koike T, Higashio K, Suda T: Platelet factor 4 is a novel potentiator of BMP-induced osteoblastic differentiation and bone formation. ASBMR (American Society for Bone and Mineral Research) 2010 annual meeting (October 15-19, 2010, Toronto, Ontario, Canada)

14) Ohte S, Kokabu S, Fukuda T, Iemura S, Sasanuma H, Yoneyama K, Shin M, Jimi E, Natsume T, Katagiri T: Identification of Zranb2, a novel R-Smads binding protein, as a suppressor of BMP signaling. ASBMR (American Society for Bone and Mineral Research) 2010 annual meeting (October 15-19, 2010, Toronto, Ontario, Canada)

15)大手聡、古株彰一郎、家村俊一郎、笹沼寛樹、米山克美、進正史、自見英治郎、夏目徹、福田亨、片桐岳信：新規 Smad 結合分子 Zranb2 は BMP シグナル抑制因子である。第8回 RCGM フロンティア国際シンポジウム(2010年11月3日、埼玉)

16)笹沼寛樹、福田亨、大手聡、古株彰一郎、進正史、米山克美、加藤仁、穂田真澄、織田弘美、片桐岳信：骨芽細胞分化における BMP と Wnt シグナルの相互作用

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

用の説明. 第8回 RCGM フロンティア国際シンポジウム(2010年11月3日、埼玉)

17)進正史、古株彰一郎、大手聡、米山克美、笹沼寛樹、福田亨、片桐岳信:SCP1 は BMP 誘導性の骨芽細胞分化において Smad の下流因子を抑制する. 第8回 RCGM フロンティア国際シンポジウム(2010年11月3日、埼玉)

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許出願

1)特願 2010-255134、名称:「骨分化阻害剤およびその製造方法」、特許出願人:学校法人北里研究所、埼玉医科大学、発明者:供田洋、松田大介、内田龍児、片桐岳信、野中健一、増間碌郎、大村智

2. 実用新案登録

なし。

3. その他

なし。

“言語以外の伝達方法も含めてコミュニケーションが困難な神経難病患者”に対する訪問診療中のコミュニケーション法に関する探索研究

研究分担者 川井 充 国立病院機構東埼玉病院院長

研究要旨

[背景・目的]“言語以外の伝達方法も含めてコミュニケーションが困難になった神経難病患者”の訪問診療の際は、一般の外来診療などでは慎重に行うべきであるとされる、「家族も同席したコミュニケーション」が日常的になされているが、有効であるかは不明である。そもそも「言語以外の伝達方法も含めてコミュニケーションが困難になった神経難病患者」に対する、訪問診療中の望ましいコミュニケーション法とは何かは不明な現状であり、これを探索するための質的調査を、遺族を対象に行う。

[方法]国立病院機構東埼玉病院総合診療科において、2006年4月から2010年10月までに研究者が訪問診療を行い、永眠された神経難病患者のうち、“言語以外の伝達方法も含めてコミュニケーションが困難であった神経難病患者”の遺族を対象に面接調査を行った。そして、逐語録による、分析用テキストを質的に分析し、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]遺族の考える「言語以外の伝達方法も含めてコミュニケーションが困難になった神経難病患者」に対する、訪問診療中の望ましいコミュニケーション法として、「患者を察し、咀嚼する」、「与」安心感」、「脱」不安感の三つが描出された。

[考察]「患者と医師のみのコミュニケーション」については、患者にとっても医師にとっても負担になり得るという理由から遺族は重視していなかった。また、「医師と家族のみのコミュニケーション」についても例外的と考えていたが、患者の臨終が近い場合、家族の希望があれば行うべきであると考えていた。

[結語]“言語以外の伝達方法も含めてコミュニケーションが困難になった神経難病患者”に対する、訪問診療中の望ましいコミュニケーション法は、「家族も同席したコミュニケーション」が基本である可能性が示唆された。

共同研究者

木村琢磨¹⁾ 今永光彦¹⁾ 笈孝太郎¹⁾ 清河宏倫¹⁾ 森本泰治¹⁾ 中山可奈²⁾ 重山俊喜³⁾ 鈴木幹也²⁾ 尾方克久²⁾ 田村拓久³⁾

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

神経難病患者は、終末期であっても認知機能が保たれていることが多く、医師は、患者の自己決定や尊厳を重

視する必要があり、これは訪問診療においても例外ではない。ところが、終末期の神経難病患者は、言語的コミュニケーションが障害されることが多い。そして、言語以外の伝達方法の使用が困難になった際は、患者とのコミュニケーションに限界が生ずるため、医師は訪問診療の際に、難渋することがある。

訪問診療においては、診療に家族が同席することが多く、終末期の神経難病患者の訪問診療においても、「家族も同席したコミュニケーション」がなされている。これは、医師が患者情報を収集する上で有用であり、「家族も同

席したコミュニケーション」が、患者と医師のコミュニケーションを補完することが外来診療において明らかになっている。

一方、「家族も同席したコミュニケーション」の際は、患者や家族がお互いへの気遣いから、医師へ言い難いことが生じることが、外来診療においては指摘され、「患者と医師のみのコミュニケーション」や、「医師と家族のみのコミュニケーション」を必要に応じて行うべきであるといわれている。ところが、一般に、神経難病患者の訪問診療においては、「患者と医師のみのコミュニケーション」や、「医師と家族のみのコミュニケーション」がなされることは少ない現状である。

そもそも、「言語以外の伝達方法を含めてコミュニケーションが困難になった神経難病患者」に対する、訪問診療中の望ましいコミュニケーション法」という概念自体が不明な現状である。これらが明らかになれば、今後、「言語以外の伝達方法を含めてコミュニケーションが困難になった神経難病患者」の、自己決定や尊厳をより重視した訪問診療を行うために有用である。

ところが、「言語以外の伝達方法を含めてコミュニケーションが困難になった神経難病患者」を対象に調査を行うことは、患者の負担となり、困難と考えられる。一方、患者の診療に同席していた遺族を対象として調査を行えば、患者サイドの探索が、患者に負担を与えずに、ある程度可能であると考えられる。

そこで、今回、我々は、「言語以外の伝達方法を含めてコミュニケーションが困難になった神経難病患者」に対する、訪問診療中の望ましいコミュニケーション法とは何か」を探索するための質的調査を、遺族を対象に行った。

B. 研究方法

1、対象

国立病院機構東埼玉病院総合診療科において、2006年4月から2010年10月までに研究者が訪問診療を行い、永眠された神経難病患者のうち、「言語以外の伝達方法を含めてコミュニケーションが困難であった神経難病患者」の遺族を対象に面接調査を行った。

「言語以外の伝達方法を含めてコミュニケーションが困難であった神経難病患者」の取り込み基準として、永眠前6ヶ月以上前より、ALS機能評価スケール(ALSFRS-R)の「言葉にならない」あるいは、統一多系統萎縮症評価

尺度(UMSARS)の、会話が「ほとんど理解不能」かつ書字が「書字不能」に該当し、言語以外の伝達方法を使用していなかった患者とした。そして、2名の元担当医が独立して、患者の認知機能障害の有無について判定し、1名以上が認知機能障害ありと判定した患者は除外した。

また、遺族の取り込み基準として、2名の元担当医で協議し、最も多く訪問診療に立ち会い、かつ患者の配偶者であった遺族とした。

2、倫理面への配慮

調査に先立ち1名の研究者が、あらかじめ電話で研究の主旨を説明し、訪問の承諾が得られた場合に、予め決められた日に遺族を訪問し、まず研究内容の説明を行った。そして、研究の主旨や倫理配慮について説明文書と共に説明し、文書で同意が得られた場合に、面接調査の参加者とし、当日、遺族宅で調査を行った。そして、複数の遺族がいる場合には、対象となる遺族には必ず調査に参加してもらい、面接時に遺族同士で相談して回答してもらう様にした。

なお、本研究は、国立病院機構東埼玉病院の倫理委員会の承認を得た上で実施した。

3、面接

面接は2名の研究者で行い、1名は面接を、1名は面接内容の筆記記録を行った。面接の空間的構造として遺族の指定する部屋で対面法により実施し、時間的構造として約30分連続して行った。面接により得られた内容は、全てICレコーダおよび筆記により記録した。また、面接者は必要に応じて要点をフィールドメモに記録した。

面接の準備段階として、遺族が当時の気持ちに近い状態で回答することを促す目的で、調査者が診療録に基いて、当時の様子やエピソードをいくつか紹介し、遺族に当時に回想してもらうことから始めた。

面接は、「言語以外の伝達方法を含めてコミュニケーションが困難になった神経難病患者」に対する、訪問診療中の望ましいコミュニケーション法とは何か」を主題とし、「家族も同席したコミュニケーション」、「患者と医師のみのコミュニケーション」、「医師と家族のみのコミュニケーション」の有無、利点／欠点、必要性について質問し、進行はあらかじめ作成した面接ガイドで規定された半構造化面接法で行い、すべて同一の面接者により行った。

そして、質問に対して、遺族が回答した場合は、その内容について話してもらい、回答が続く限り、調査者は促進的に傾聴するようにし、評価的な反応はしなかった。回答者が複数の内容について述べる場合には、調査者は遮ることなく、回答を続けてもらう様にした。また、回答者からの返答がなくなった際や、返答しない場合には、一度だけ説明を行い、その後も、回答者が返答しない場合には個々の質問を終了とした。全ての質問に対する回答者の返答がなくなった時点で面接を終了とした。

4、分析

まず、録音したインタビュー内容のテープおこしより得た口述記録を、筆記した記録と比較した上で、テキスト化された逐語録を作成し、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。

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。

そして、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。

C. 研究結果

1、患者と遺族の背景

本研究の取り込み基準に該当した患者の遺族は7名で、全員より承諾を得たため、調査対象とした。患者と遺族の背景を表1と表2に示す。

表1：患者背景

年齢・性別	疾患名	胃ろう	気管切開 人工呼吸器	罹病期間	訪問療の期間	訪問診療の総回数	永眠の状況
67 男	M SA	あり	なし	7年 3カ月	2カ月 13日	9回	救急車搬送後
66 女	M SA	なし	なし	16年 9カ月	11カ月	40回	在宅死
61 女	M SA	なし	なし	12年 6カ月	13日	7回	在宅死
59 男	AL S	あり	なし Bipap	4年 8カ月	6カ月	15回	在宅死
72 男	AL S	あり	なし Bipap	9年	1年4 カ月	53回	入院死
74 女	M SA	あり	あり なし	8年 8カ月	2年6 カ月	64回	入院死
73 男	M SA	あり	なし	5年 5カ月	7カ月	24回	入院死

表2：遺族背景

遺族の性別	患者永眠時の年齢	永眠から面接までの期間
患者との関係		
女 妻	64	2年4カ月
男 夫	66	2年11カ月
男 夫	63	1年5カ月
女 妻	55	3年5カ月
女 妻	60	9カ月
男 夫	76	1年3カ月
女 妻	69	2年4カ月

2、遺族の考える「言語以外の伝達方法を含めてコミュニケーションが困難になった神経難病患者」に対する、訪問診療中の望ましいコミュニケーション法」

我々は、遺族の考える「言語以外の伝達方法を含めてコミュニケーションが困難になった神経難病患者」に対する、訪問診療中の望ましいコミュニケーション法」として、「患者を察し、咀嚼する」、「与”安心感」、「脱”不安感」の三つを描出した。そして、それぞれ、2、3、4つのカテゴリーに分類された。それぞれのカテゴリーにおける、遺族の代表的発言を表3に示す。なお、遺族の語りからの引用部分は「」で囲み記述し、意味が分かりやすくなるように研究者が追記した部分は□で囲んだ。

表3:遺族の代表的発言

「患者を察し、咀嚼する」	家族による“効果的”察し	「普通の人にだと分からないですけども、やっぱり夫婦だと[しゃべらなくても]大体分かるんですよ」
		「家族は、まあ、1日中見てるわけですから。一緒だったら、何か通じますよね」
	限界ある医師の“察し”	「私自身、顔色を見ながら、反応を見ながら本人の意志をできるだけ咀嚼して、、、(中略)私はね、先生方がそれをやるっていうのは大変だと思いますよ。[家族に]任せの方がいいんじゃないかと」
		「そうですねえ。私抜きで先生と患者だけではちょっと通じないし。多分いらいらするんじゃないかなっていうのもありますね。やっぱり家族がそばについてないと、、、」
“与”安心感	家族“経由”の意志“代弁”	「私は、[医師が]お帰りになられて、お母さん、また来週来てくださるんだよ先生がねって。どうだったって聞くわけですけどもね。何か、私からお願いすることがあるかつ

		て言ったり(中略)、自分がやっぱりお話をするのが大変なもんですから、、、」
		「私は、最後まで[自宅に]いたんだとか、(中略)、延命は嫌だよとか、そういうのはね、本人の意志を2人の間で確認してありましたから、できるだけ、先生に本人の意志がこうだからって、[本人の代わりに]お話し申し上げてね、ありがたいですね、先生方がそういう方向で、本人の意思を尊重していただきましたからね」
	普通の”声かけ“	「まあやっぱり話せなくても、(中略)声かけというのは[医師などに]していただいたほうが本人のためじゃないかなと思うのですよね」
		「[声かけは]目的がなくていいから、適当な、普通の人が話すような会話で。」
	医師・家族の“聞こえる”やり取り	「本人はしゃべらなくても聞いているだけで安心です」 「やっぱり[医師と家族がやりとりしている場に]一緒に入って聞いているからという、安心感があつたでしょうね」
“脱”不安感	とにかく患者前の原則	「今から思っても、本人なしで話すという必要はあんまりなかったですね。(中略)隠しごとがあるような感じになるでしょうから。もう、うちの場合は全部言つてあつたので」 「かえって、目の前でやり取りしたほうが、[本人は]安心はしてたと思うんです。[別室で

		家族と医師で]何を話してるのかなって思いますからね。やっぱり。なんかここじゃ言えない事言ってるんじゃないかしらみたいなの、ドラマじゃないけど]
	「聞きたい」 「言いたい」 を封印 する家族	「本当はここで聞きたいんだけど、[本人がいるので]聞けないですよね。」 「私、ほら、[本人のいる部屋から]出ていって何か聞くのかなっていうときなんか、やっぱり行けなかったですもんね。[本人は]感じる人だから」
	家族ジレンマを超えた際の“患者不在”	「最後の説明は本人には言わなくて幸いですね。ちょっとそこまではね」 「それはね、家族の人に話をしてみても、家族の人はね、本人の性格、病人の性格はもう長年寄り添ってきているわけですから、分かっているわけですから。あの人は大丈夫だから、ここで話をしていますよとかね。いや、そうじゃなくて別な部屋でお聞きしましょうとかね。(中略)最初からね、別室で話しましょうという具合に[医師が]決め込まないでね、そうなさった方がいいんじゃないかと」
	医師家族の会話補完としての電話コミュニケーション	「だからもしあれの[本人の前]で言いにくかったり、聞きにくいことがある]時は、ちょっとお電話で聞くとかね」

D. 考察

今回、「言語以外の伝達方法を含めてコミュニケーションが困難になった神経難病患者」に対する、訪問診療中の望ましいコミュニケーション法について探索した。

第一に、「患者を察し、咀嚼する」ことが、望ましいコミュニケーション法として探索された。言語以外の伝達方法を含めてコミュニケーションが困難な神経難病患者と医師が、訪問診療においてコミュニケーションをとることには限界があるが、家族は患者が伝えたい内容を察することができるといえよう。つまり、訪問診療中、患者が医師に伝えたい内容が、医師にとって理解が困難な際に、家族に察してもらうことは、患者の負担を軽減すると共に、診療の効率を高めることに繋がる可能性がある。

しかし、その場合に、医師が家族とばかり話して、患者に視線も送らなければ、患者本人が不在のコミュニケーションとなる可能性がある。医師は、患者と家族と医師が三角の位置関係となるように工夫したり、患者にも相応の視線を向けることが必要であろう。

第二に、「与”安心感」が、望ましいコミュニケーション法として探索された。訪問診療中、家族による患者の意志の代弁と、医師による声かけがあり、家族と医師のやり取りを患者が見聞きできる状況は、言語以外の伝達方法を含めてコミュニケーションが困難な神経難病患者にとって、会話参加や患者中心につながる可能性が示唆された。もちろん、前提として、患者のわずかな動きや、非言語的なコミュニケーションにより、家族から情報収集した内容を、医師が患者本人に確認するプロセスが極めて重要であると考えられる。

また、家族が患者の良き代弁者と成りうるには、患者と家族の関係性が良好であることが重要であり、医師は、家族が患者の関係性をアセスメントした上で、家族からの患者の意志を情報収集するべきであろう。なお、先行研究においては、介護者が配偶者か否かで、患者との関係性が異なることが言われており、本検討では、遺族が配偶者である場合を対象に調査を行った。

第三に、「脱”不安感」が、望ましいコミュニケーション法として探索された。患者の家族は、一般の医療面接の際の様に、「本来は医師に尋ねたいが、患者の前では聞き難い内容」を有していたが、その希望よりも、「家族と医師のみが別室でやりとりすることで、患者に不安を与えた

くない」という気持ちが強く、家族と医師のみでやり取りすることは例外的であると考えていた。

ただし、患者の臨終が近い場合の病状説明については、例外の可能性があり、医師はそのような際は、別室で家族と医師のみでやり取りをするか否か、家族の意向を尋ねることが必要であろう。

また、家族と医師が電話でやり取りすることは、患者に不安を与えずに、家族と医師でやり取りすることを実現する、有用なコミュニケーション法である可能性が示唆された。

E. 結論

「言語以外の伝達方法を含めてコミュニケーションが困難になった神経難病患者」に対する、訪問診療中の望ましいコミュニケーション法は、「家族も同席したコミュニケーション」が基本である可能性が示唆された。

「患者と医師のみのコミュニケーション」については、患者にとっても医師にとっても負担になり得るという理由から遺族は重視していなかった。また、「医師と家族のみのコミュニケーション」についても例外的と考えていたが、患者の臨終が近い場合、家族の希望があれば行うべきであることが示唆された。

“言語以外の伝達方法を含めてコミュニケーションが困難になった神経難病患者”の意志を尊重しつつ、家族の疑問や不安も払拭されるための、訪問診療中のコミュニケーション法について、更なる探索が望まれる。

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