Bulletin of Tenri Health Care University

天理医療大学 紀要

Vol.7 No.1

2019

天 理 医 療 大 学

Tenri Health Care University

天理医療大学紀要
第７巻第１号　2019

学長講話

“リスペクト（Respect）”
－“対話”そして“ハラスメント（Harassment）防止”の根底にあるもの－
吉田　修 …… *1*

原著論文

高齢女性の老いの受けとめと要介護期および終末期の医療と生活に関する意思形成
－老いの認識についての語り合いから－
川喜田恵美 …… *3*

多剤耐性Escherichia coli sequence type 131が保有するYahO特異的アミノ酸変異E34Aが与える
タンパク質間相互作用および発現に関する研究
中村彰宏 …… *16*

総　説

後天性凝固異常症の病態と凝固機能評価法
松本智子 …… *22*

報　告

海外施設訪問記

紹興文理学院医学院（School of Medicine, Shaouxing University）訪問記
稲本　俊 …… *31*

学会報告

第27回日本Cell Death学会学術集会を主催して
金井恵理 …… *34*

技術報告

Next-generation-sequencerを用いた細菌の全ゲノム解析方法
野口延由，中村彰宏，小松　方 …… *37*

実践報告

分娩見学実習を行った学生の学び
田村博美，塚田桃代，中村喜代美，江南宣子 …… *41*

Proceedings 2018　天理医療大学リトリート　研究発表一覧 …… *50*

平成29年度　共同研究助成報告 …… *53*

Bulletin of Tenri Health Care University
Volume 7 Number 1　2019

President lecture

Respect forms the basis of dialogue and the prevention of harassment
Osamu Yoshida *1*

Original Article

Aging acceptance of elderly and Decision-making concerning medical care and a future life of needed long-term care period and the end-of-life.
- Preliminary investigation report 1-
Emi Kawakita *3*

Effect of YahO E34A amino acid mutation in multiple drug-resistant Escherichia coli ST131 on protein-protein interaction and its expression
Akihiro Nakamura, Nobuyoshi Noguchi, Masaru Komatsu..... *16*

Review

Comprehensive coagulation assays toward reflecting clinical phenotype for acquired coagulation disorders.
Tomoko Matsumoto *22*

Report

Report of the visit to School of Medicine, Shaouxing University
Takashi Inamoto..... *31*

Conference Report as a Vice President:
The 27th Annual Meeting of the Japanese Society for Cell Death Research
Eri Iwai-Kanai..... *34*

Method for whole genome analysis of bacteria using Next-generation-sequencer
Nobuyoshi Noguchi, Akihiro Nakamura, Masaru Komatsu..... *37*

What students learned from their childbirth observations
-from their reports-
Hiromi Tamura, Momoyo Tukada, Kiyomi Nakamura, Nobuko Enami ... *41*

Proceedings of the Tenri Health Care University Retreat 2018 ..... *50*
Collaborative research report, 2017 ..... *53*

“リスペクト（Respect）”

－“対話”そして“ハラスメント（Harassment）防止”の根底にあるもの－

Respect forms the basis of dialogue and the prevention of harassment.

学長　吉田　修

二年ほど前，本学の大西郁子先生の協力を得て，エモリー大学循環器内科のシルバーマン先生と小児科医のアドラー先生の著書を翻訳し，“「医師のマナー　患者のマナー」～よりよい医療のための提言～”を上梓しました（メディカ出版）。この本では医師や看護師の患者にたいするマナーについて述べるのに，respectという単語がよく使われていました。例えばtreat patients with respectとか，respect for the patientsといった表現です。

われわれはrespect= 尊敬とすぐに頭に浮かびます。しかし「患者さんに尊敬の気持ちをもって接する。患者さんに対する尊敬」では真意は伝わりません。

「リスペクト」もカタカナ日本語として使われるようになりましたが，広辞苑（第7版）では「尊敬，敬意，敬意を払うこと」と記載されているだけです。respectにはもっと広く深い意味があり，英語圏と日本の文化圏の違いを認識しないと理解しにくいものがあると思っていました。

リスペクトの意味

このような私の疑問にズバリ答えてくれる人がいました。

長田陽子さん（https://kiwi-english.net/28753）です。

長田さんはrespectには大きく分けて二つの意味があり，一つは「賞賛する，高く評価する」つまりadmireの意味で，もう一つの意味について述べています。

要約すると，以下のようになります。

『英語のrespectは英語文化圏では日常的によくつかわれる単語です。その理由はrespect= 尊敬以外のもう一つの意味にあります。

Macmillan Dictionaryの定義は

to show that you understand the importance of something by not doing anything against it

この意味でのrespectの名詞の定義はさらに理解し易く

the belief that something or someone is important and should not be harmed, treated rudely etc（ロングマン現代英英辞典）

です。

何か（誰か）は価値のあるものであって，傷つけられたり無礼に扱われたりされるべきではないと信じること．何か（誰か）そのものを価値のあるものだと認めて大切にすること．軽んじたり無視したりバカにしたりぞんざいに扱うべきではないという考えです。

このrespectの意味から学ぶことがたくさんあると思います。

それぞれの価値観，発想や考えなどは「自分と違っていて当然。それはそれで大切なものとして認められるべき」という考え方が欧米には基本的にあるように思います。そして，文化や習慣が違ったり，人と違うところがあったとしても，それだけの理由でないがしろにしたり，認めなかったりせず，お互いにrespectすることが根底にあれば，もっと住みやすい社会になるのではないかと思います』

長田さんは英語圏のニュージーランドに移住し，体験的に学んだネイティブ英語の使い方，その真の意味などについて発信している方です。

わたしは彼女のブログ「日刊英語ライフ」でその考えを読みましたが，本当に核心をついていると感心しました。

エリザベス女王のクリスマス・メッセージから

イギリス連邦加盟国は53ヵ国あり，毎年エリザス女王は全加盟国の住民にたいしてクリスマス・メッセージをおくります。昨年（2018年）のメッセージの終わりに次のような文がありました。

She says, "Through the many changes I have seen over the years—faith, family and friendship have been not only a constant for me but a source of personal comfort and reassurance. ***Even with the most deeply held differences, treating the other person with respect and as a fellow human-being is always a good first step towards greater understanding."***

どれほど深刻な違いがあっても，**相手を尊重し，同じ人間として接する**ことは常に，より良い理解への有効な一歩です。

「*treating the other person with respect and as a fellow human-being* 相手を尊重し，同胞として接する」という表現のrespectも英語圏の歴史と文化を思いながら読まないと，女王が述べんとしたことの正しい解釈ができないことがわかります。

「対話」が成立するためにもリスペクトが必要

日本の「学習指導要領」は，全国どこの学校でも一定の水準が保てるよう，文部科学省が定めている教育課程（カリキュラム）の基準です。

平成29･30年度に改正された新たな「学習指導要領」に対応して全教科において「アクティブ･ラーニング」が登場していますが，それは話し合いや意見発表を重視した「主体的・対話的で深い学び」であり，「対話」が根底にあります。

その対話について河合隼雄さんは，「対話」が，二人あるいはそれ以上の人間の間に成立するのは，下記のような条件がみたされているときと思われると述べています。

（1）参加者はその話題に関して対等の立場にある。（2）参加者の発言の自由が保障されている。（3）お互いに了解し得る言語で話し合う。（4）話の内容のいかんにかかわらず，お互いの関係を切らない。（5）参加した結果，何らかの新しい発見があることが望ましい。（河合隼雄 「宗教と科学の対話」（岩波書店）1992）

この五つの条件が揃うには，やはりお互いのリスペクトが必要だと思います。

さらに平田オリザさんは『対話とは，他者との異なった価値観の摺り合わせだ。そしてその摺り合わせの過程で，自分の当初の価値観が変わっていくことを潔しとすること，あるいはさらにその変化を喜びにさえ感じることが対話の基本的な態度である。新しい第三の価値観とでもいうべきものを創りあげることを目標としている』としていますが，ここでもお互いのリスペクトがなければ対話はなりたたないのではないでしょうか?

子供から大学まですべての教育において「対話」が重視されており，その根底にお互いの「リスペクト」であると私は考えています。

ハラスメント防止の根底にあるもの

ハラスメントとは辞書には，『いやがらせ，不快にさせること』とありますが，今日大きな社会問題になっているのはもっと複雑で深刻なものです。ハラスメントには四十種類以上もあるようですが，要するに「本人の意図には関係なく，その言動が相手を不快にさせたり，尊厳や名誉を傷つけたり，不利益をもたらしたりする」ことです。

いろいろな組織における種々のハラスメントが問題になっています。特に教育の場である学校でのハラスメントは我が国の大きな社会問題となっています。

その防止の第一歩は，組織・社会を構成している一人一人がお互いにリスペクトしあい，対話重視を実践することではないでしょうか？

高齢女性の老いの受けとめと要介護期および終末期の医療と生活に関する意思形成
－老いの認識についての語り合いから－

Aging acceptance of elderly and Decision-making concerning medical care and a future life of needed long-term care period and the end-of-life.
- Preliminary investigation report 1-

川喜田恵美
Emi Kawakita
天理医療大学医療学部看護学科
Department of Nursing Science Tenri Health Care University

要　旨

高齢者の老いの受けとめと要介護期・終末期の医療に対する意思形成の状況を明らかにするために，高齢者同士の語り合いを実施した。参加者はシニアボランティア組織に所属する70代の女性５名である。語りを質的に分析した結果，老いの認識については《老いの自覚》,《認知機能低下の自覚》,《年齢へのこだわり》,《死や寿命を意識する》,《夫と老いを生きる》，生活の将来像については《永遠の健康》と《老後の不安》が抽出された。参加者は《永遠の健康》を願い，その実現のために《活動的・積極的な生活》に努め，役割を自覚して様々な活動に取り組んでいた。他方,《老後の不安》に関しては《嫌なことは先送り》という対処を行っていた。語り合いは老いの認識や日常的な問題の対処方法の知識の獲得に役立つことが確かめられたが，参加者の老いの受けとめは《永遠の健康》という幻想と共存していた。この幻想は人間の生を成り立たせている前提であり，要介護期以降の生活に関する意思形成の支援では，その否定とそれによって生じるであろう深刻な不安について倫理的，心理的，社会的，宗教的な観点から十分な検討が必要である。

キーワード：女性高齢者，老いの受けとめ，終末期，意思形成，内容分析

Old persons' formation of decisions about own life and medical care in the long-term-care period and at the end of life is an important issue for their families and caregivers, but it is uneasy for them even to accept own aging. A group discussion by five Japanese women in their 70's provided rich narrative data on this issue including their perceptions related to acceptance of self-aging. The participants of the discussion moderated by the author were volunteers belonging to an organization of a local government. A content analysis of the narratives on their perceptions about self-aging yielded five categories: "self-awareness of aging", "awareness of lowered mental function", "being dominated by age", "awareness of remaining length of life and death", and "living old age with husband". The analysis of narratives on their thoughts about their future life yielded two categories: "eternal health" and "anxiety of aging". They aspired to "eternal health" and strived to realize it by living a "positive and active life" by taking their role in various social activities. On

the other hand, their attitude in coping with “anxiety of aging” was “postponing uncomfortable issues”. The group discussion proved to be effective for the participant to accept their own aging and sharing useful pieces of knowledge for coping with problems in daily life. Their recognition of self-aging was combined, however, with an unreasonable belief in, or aspiration to, “eternal health”. It is an illusion but the belief in “eternal health” is a basic premise of life for most human beings, hence its denial may lead to a helpless anxiety about own existence. Examinations of this issue in ethical, psychological, sociological, and religious dimensions will be required to help old persons form their decisions about own life and medical care in the long-term-care period and at the end of life.

Keywords: Japanese old women; acceptance of aging; end of life; formation of decisions; content analysis

I. 諸　言

現在，我が国の65歳以上の高齢者人口は3,461万人で，その総人口に占める割合も27.3％と過去最高となり，75歳以上の要介護者の割合も高くなっている（総務省，2018）。女性の平均寿命は86.99歳であるが，健康寿命は74.21歳であり，健康寿命の延びが平均寿命に比べて小さい。また75歳以上の要支援・要介護者数は年齢とともに急増し，認定を受けた人は双方合わせて32.5％である（内閣府，2018）。これらのことを合わせて考えると，死までの十数年間は介護を受けて過ごす可能性がかなり大きいといえる。この要介護期と終末期を高齢者がどう過ごすかは，極めて重要な課題である。

高齢者が自分らしく最期まで生き切るには，要介護期や終末期の過ごし方について家族や周囲の人々と話し合い，意思を伝える必要があるが，高齢者が日常の中で家族と話しあうことは少ないのが現状である。厚生労働省が平成26年3月に一般国民を対象として実施した終末期医療に関する意識調査によると，「自身の人生の最終段階における医療について家族とどのくらい話し合っているか」という質問に対して，「よく話し合っている」は2.8％に過ぎず，「一応話し合ったことがある」が39.4％で，「全く話し合ったことがない」が55.9％で最も多かった（厚生労働省，2014）。

要介護期から終末期までの介護のあり方について高齢者は，「家族に迷惑をかけたくない」，「介護される時にならないと分からない」，「分からないなりに思い煩う」（曽根・渡辺ほか，2015）など，介護や死を身近なものと感じながらも，医療や介護を受けることを現実の問題として捉え切れていない場合が多いと考えられる。要介護期・終末期において高齢者が自分らしく生きるためには，効果的に医療や介護を活用する必要があり，それに関する意思形成の支援は，看護職者の重要な役割である。しかし，要介護期から終末期に至る医療や生活のあり方に関する高齢者の意思形成のプロセスは明らかになっていない。

高齢者同士の語り合いは，高齢者の意思形成についての知見をもたらすとともに，参加者の意思形成の促進に寄与するものと考えられる。そこで予備調査として，高齢者同士の語り合いを3箇月に渡り3回実施した。参加者は，社会福祉協議会のシニアボランティア組織に所属する女性高齢者（以下，高齢者）の5名である。ここでは今後の要介護期・終末期にどのような医療を受け，生活を望むのかに影響すると考えられる「老いの認識」をテーマとした語り合いを実施し，そこで得られたデータの分析結果と本調査に向けての課題について報告する。

II. 研究目的

地域に暮らす高齢者が高齢者同士で語り合う中で，老いを受けとめ，要介護期と終末期にどのような医療を受け，どのような生活をしたいのかという意思を形成していくプロセスとその要因を明らかにすることを本研究の目的とした。今回は予

備調査として，1）高齢者が老いをどう認識しているか，将来についてどのように考えているか，また将来のことを踏まえて日々どのように考え，過ごしているかを把握すること，2）テーマに沿った語り合いが自由にできるかを検討すること，3）テーマ設定やファシリテーターの役割を明確にすること，4）語り合いの際のデータ収集方法の適切性・妥当性を検討することを目的として実施した。なお，今回の研究対象者は結果的に全員が女性でかつシニアボランティアであったので，得られる結果の一般化には一定の制約がある。

III. 研究方法

1. 研究デザインと研究の問い

研究デザインとしては質的研究方法をもちい，補助的に量的方法を使用した。

この報告における研究の問いは以下の通りである。

(1) 高齢者の自身の老いに対する気づきや捉え方はどのようなものか
(2) 高齢者は自身の将来に対してどのような考えや思いをもっているのか
(3) 高齢者の老いの自覚や将来像は日常生活の意識や態度にどのような形で表れているのか
(4) 高齢者の老いの自覚や将来像は，日常生活の行動にどのような形で表れているのか
(5) 高齢者はどのような事柄を老いによる問題として意識しているのか

2. データ収集

1）調査方法

高齢者同士の語り合いを実施し，会話の音声記録，メモ，それらに基づく逐語録，およびアンケートの回答をデータとした。

2）調査対象

調査対象者はシニアボランティアとして活動している高齢者5名とし，東海地方にある社会福祉協議会に研究への協力と対象者の選定を依頼した。選定条件は，①年齢は65歳から85歳，②重度の難聴や言語障害などがなく，音声言語でコミュニケーションできること，③精神状態が安定していること，④1時間～1時間半の語り合いに3回参加できること，⑤研究への参加の同意が得られることとした。

3）調査期間

平成28年9月から同年11月にかけて語り合いを3回実施した。ここでは，平成28年9月に実施した第1回の語り合いで得られたデータの分析結果を報告する。

4）データ収集方法

研究参加者全員に後述の基本情報アンケートを実施後，テーマについて自由に語り合ってもらった。語り合いは，社会福祉協議会の施設で1回約90分間を計3回実施した。第1回目のテーマは「老いの認識」，第2回目は「介護についてのイメージ」，第3回目は「終末期における意思決定」とした。

毎回，語り合い終了後に用紙を配布し，感想・意見の記入を依頼した。話し合いの際には，参加者の同意を得て，音声を録音するとともにメモを取り，話し合い終了後ただちに，音声録音とメモから，方言まで含め，できる限り正確な発言通りの逐語録を作成した。

5）語り合いの実施方法

参加者には，テーマに関して参加者自身の経験や考えをもとに自由に語ってもらうこと，発言に正解や間違いはないことを予め伝え，自主的に発言してもらうようにした。研究者は話し合いのテーマを提示してファシリテーターとして会を進行し，中立の立場を守って状況を観察した。話の流れの大きなずれや一部の参加者への発言の偏りに対してのみ必要最小限の介入を行った。

6）基本情報アンケートの調査項目

性別，年齢，家族構成，子どもの有無，主な職歴，既往歴，現病歴，介護認定の有無，ボランティア経験の有無についてアンケート用紙を配布し，記入を依頼した。必要に応じ，記入内容について口頭で確認を行った。

3. データ分析

1）量的データ：基本情報アンケートの回答を

量的データとして記述統計を行い，質的データ収集時の参考にした。

2）質的データ：逐語録から各研究の問いに関するデータを抽出して内容分析を行った。分析方法はGraneheim & Lundman（2004）の質的内容分析の方法を参考にした。まず，語りの明示的内容に関する分析を行い，得られたカテゴリーとその関係を検討することにより，カテゴリーを関係づけ，語りの底流となっている通奏テーマを抽出した。なお，分析に当たっては老年看護の教育・研究の経験を有する研究者のスーパーバイズおよび老年看護の専門的実践家の助言を受けた。

Ⅳ.倫理的配慮

社会福祉協議会から紹介を受けた語り合いの参加候補者に対して，研究の目的，実施方法，結果の公表方法，倫理的配慮について口頭および文書にて説明し，協力の同意を得て研究を実施した。本研究の研究計画について，研究者が所属する大学院の倫理員会の審査を受けて承認（長野県看護大学：承認番号2016-6）を得た。

Ⅴ.結　果

1．研究対象者の背景

研究対象者の概要を表1に示す。5名とも社会福祉協議会が組織するシニアボランティアの構成員で，全員女性である。5名は身体症状がみられたが，介護認定は受けていなかった。（表1）

2．内容分析の結果

語り合いにおいて会話の主題になった1）老いの認識，2）将来の生活の展望，3）日常生活に対する態度・意識，4）日常生活における行動，5）老いによる問題として認識されていた事柄について，主題に関係する語りを分析した。以下では，分析により得られたカテゴリーを《　》，サブカテゴリーを〈　〉，コードを［　］で示す。

1）老いの認識

参加者の自身の老いに対する気づきや捉え方に関する語りを分析した結果，《老いの自覚》，《認知機能低下の自覚》，《年齢へのこだわり》，《死や寿命を意識する》，《夫と老いを生きる》という5つのカテゴリーと20のサブカテゴリーが抽出された（表2）。

(1)《老いの自覚》

《老いの自覚》は〈体力の衰えの実感〉，〈老いへの労りの受容〉，〈予期せぬつまずきや転倒〉，〈以前とは違う自分〉の4つのサブカテゴリーから成る。〈体力の衰えの実感〉では，夕方になると身体が疲れてきて体力の限界を感じることや，以前ほど無理がきかなくなっていることから老いを感じ取ることが語られていた。〈老いへの労りの受容〉では，子どもから労わられる，やや呆れられるなどの対応から自分が高齢者であることを感じ取ったという語りや，子どもから優しく接して欲しいと思うようになった自分に老いを感じたという語りがあった。また，〈予期せぬつまずきや転倒〉によって〈以前とは違う自分〉を感じたという語りが多く見られた。

(2)《認知機能低下の自覚》

《認知機能低下の自覚》は〈物忘れの自覚〉，〈物忘れへの対処〉，〈物忘れの結果への恐怖〉，〈認知症への危惧〉の4サブカテゴリーから成る。〈物忘

表１．語り合いの参加者の基礎データ

参加者	年齢	性別	身体症状の有無	世帯構成	子どもの有無	仕事
A	70代後半	女	あり（膝痛）	夫婦のみ	あり（県外）	無職
B	70代前半	女	なし	夫婦のみ	あり（県内）	あり（自営）
C	70代前半	女	なし	夫婦のみ	あり（県内）	あり（介護系）
D	70代後半	女	あり（腰･膝痛）	夫婦のみ	あり（県内）	あり（介護系）
E	70代前半	女	あり（膝痛）	独居	あり（県内）	無職

表 2.　老いの認識

カテゴリー	サブカテゴリー	コード例			
老いの自覚	体力の衰えの実感	夕方になると体がだるくて何もできない	体力の限界を感じた	若い時に比べ頑張れなくなってきた	頭で思う以上に体は老いている
	老いへの労りの受容	こけると若い人からかわいそうと言われる	つまずいたりしたらもっと若い人に労わってほしい		
	予期せぬつまづきや転倒	ちょっとつまずいただけで骨折した	足を上げたつもりが上がってない	転落しないと思っていたのに落ちた	草履やスリッパを脱ぎそこねる
	以前とは違う自分	体や反射神経が前とはちがう	今までとは違う自分を感じる	若いときにはなかったことが起こる	高いヒールの靴は履けない
認知機能低下の自覚	物忘れの自覚	物忘れが続いて自分でもおかしいと感じた	危ないと思っているのに忘れる	夫婦ともに忘れやすい	同時に多くのことがし難い
	物忘れへの対処	台所はIHにし離れるときは必ずタイマーをセットする	同時に多くのことをせず一つずつ確実にする	夫婦で忘れやすいことを確認しあう	
	物忘れの結果への恐怖	一人暮らしだと余計に忘れてはいけない	水はあふれていてもいいが火事は怖い		
	認知症への危惧	何年後かは認知症になっているかもしれない	認知症は気になるが過剰に反応してもいけない	老化による物忘れはあるが認知症ではない	認知機能はまだ大丈夫
		講演会で知った認知症の判断基準を使う	何を食べたか忘れても食べたことを覚えていたら大丈夫		
年齢へのこだわり	70歳の境界	69歳から70歳になるのは全く異なる	70歳になる前はショックだと思った	70歳になるがまだ大丈夫	
	年齢は関係ない	年齢は関係ない	歳にはこだわらない		
	未知の80代	80代の人がダンスをしている	自分も80代までダンスができる	70歳になれば次は80歳まで10年ある	
死や寿命を意識する	母親と比べて行く末を推し量る	自分は母の亡くなった50代をはるかに超えてしまった	母親は94歳で今も生きている	義母は透析を受けていて本人も家族も大変だった	
	寿命を意識する	長生きの家系なので100歳まで生きる気がする	そんなに長く生きられなくてもいい		
	生涯現役でころっと逝きたい	生涯現役という言葉が好きだ	生涯通じてボランティア活動をしたい	誰でもころっと逝きたい	
	夫より先に逝きたい	夫に頼り切っているので自分一人では生きていけない	夫婦とも相手より先に逝きたいと言う	先立たれて残された方が損をする	
	夫を残して先には逝けない	夫を見送るまでは死ねない	認知症の夫のために自分は健康でいたい	夫を見送って一仕事済んだ気がする	
夫と老いを生きる	夫の存在の大事さに気づく	失ってから日々夫を思う	人は一人では生きていけない	先立った夫をもっと大事にすればよかったと悔やむ	
	夫の物忘れへの対処を工夫する	夫にもの忘れを指摘すると開き直ったり怒ったりする	夫の電気の消し忘れを黙って自分が消す	物忘れの指摘では夫のプライドを傷つけないよう留意する	私が忘れたのかなと言って夫の物忘れを気づかせる
	ほど良い夫婦の距離を保つ	活動は一緒にしない	夫は畑仕事や地域の出合いや旅行に行く	夫はダンスに誘っても来ない	病院に行く以外は夫婦それぞれでやりたいことをやる
	老いた夫を慈しむ	歳をとってからの移住で夫に負担をかけた	自分よりも夫のことが一番気になる	道に迷うので車の運転は自分がする	社協で教わった催し物に共に参加する

れの自覚〉では，以前より忘れやすくなったことや多重課題が困難になったことの気づきが語られ，〈物忘れへの対処〉では，台所の環境を整える，席を外すときにタイマーをセットするなどの対応が語られた。〈物忘れの結果への恐怖〉では，物忘れが予期せぬ重大な結果を招くことを心配する語りが見られた。〈認知症への危惧〉では，認知症になることへの不安や，講演会の話を参考にして認知症でないことを確認しているという語りがあった。

(3)《年齢へのこだわり》

《年齢へのこだわり》は〈70歳の境界〉，〈年齢は関係ない〉，〈未知の80代〉の3つのサブカテゴリーから成る。〈70歳の境界〉では，69歳と70歳で老いに対する認識や気持ちが大きく異なると感じていたという語りや，70歳になることがショックだった，あるいは，［70歳になるがまだ大丈夫］と，70歳を老いに入る境界と捉える語りが見られた。〈年齢は関係ない〉も，年齢を気にすることから出た反語的な語りと解釈できる。〈未知の80代〉では，［70歳になれば次は80歳まで10年ある］と，80歳を次の境界と捉える語りがある一方で，［80代の人がダンスをしている］と，若々しく過ごしている高齢者に注目し，自分もそのように過ごしていきたいという願望が語られた。

(4)《死や寿命を意識する》

《死や寿命を意識する》は〈母親と比べて行く末を推し量る〉，〈寿命を意識する〉，〈生涯現役でころっと逝きたい〉，〈夫より先に逝きたい〉，〈夫を残して先には逝けない〉の5つのサブカテゴリーから成る。〈母親と比べて行く末を推し量る〉では，自分の母親や義母が治療を受けながら亡くなっていった年齢や状況を思い起こして自分と比較していた。〈寿命を意識する〉では，自分の寿命がある程度客観的に捉えられ，［長生きの家系なので100歳まで生きる気がする］という語りの一方で，過去に手術を繰り返し実施し何度も辛い経験をした参加者は，［そんなに長く生きられなくてもいい］と語った。〈生涯現役でころっと逝きたい〉では，「生涯現役」という言葉に引かれるという語りが多くみられた。〈夫より先に逝きたい〉では，孤独への恐れや，夫が担っている生活や地域の役割を自分一人でやっていく自信がないことがその理由として語られた。一方，〈夫を残して先には逝けない〉は，夫を早く亡くした参加者や認知症の夫をもつ参加者の語りで，［認知症の夫のために自分は健康でいたい］などと，配偶者を支えるという強い覚悟が込められていた。

(5)《夫と老いを生きる》

《夫と老いを生きる》は〈夫の存在の大事さに気づく〉，〈夫の物忘れへの対処を工夫する〉，〈ほど良い夫婦の距離を保つ〉，〈老いた夫を慈しむ〉の4サブカテゴリーから成る。〈夫の存在の大事さに気づく〉は，夫を亡くした参加者の語りに多くみられ，夫の死によってその存在の大切さに改めて気づかされたと語っていた。一方，〈夫の物忘れへの対処を工夫する〉は夫が健在の参加者の語りにみられ，［夫にもの忘れを指摘すると開き直ったり怒ったりする］と，夫の物忘れに対する反応への苛立ちの語りとともに，夫は電気の消し忘れを指摘しても認めないので，黙って自分で消しているといった対処方法の語りがあった。〈ほど良い夫婦の距離を保つ〉では，［夫は畑仕事や地域の出合いや旅行に行く］，［病院に行く以外は夫婦それぞれでやりたいことをやる］など，互いに自律性を尊重していることが語られた。最後の〈老いた夫を慈しむ〉は認知症の夫をもつ参加者の語りで，［自分よりも夫のことが一番気になる］など，夫を気遣い，苦悩する状況が述べられていた。

2）将来の生活の展望

将来の生活の展望に関する語りを分析した結果《永遠の健康》と《老後の不安》の2つのカテゴリーが抽出された（表3）。

《永遠の健康》は〈健康維持の願い〉と〈健康への感謝〉の2つのサブカテゴリーから成る。〈健康維持の願い〉は，［3年先は今と変わらない］，［5年，10年はこのまま元気で過ごしたい］など，健康を維持できるという信念と健康でありたいという願望の両方が語られた。〈健康への感謝〉では，［健康で過ごせることに感謝している］など，今の状態でいられることを幸運と捉えた感謝や喜び

表 3.　将来の生活の展望

カテゴリー	サブカテゴリー	コード例			
永遠の健康	健康維持の願い	3年先は今と変わらない	5年、10年はこのまま元気で過ごしたい	夫婦健在の状態が1年でも長く続いてほしい	健康なら今後も大丈夫
	健康への感謝	健康はありがたい	健康で過ごせることに感謝している		
老後の不安	老後の生き方の模索	夫と老後をどう過ごすか考えている	老後を考えるために研究に参加した	老後は切実な問題だ	両親が亡くなり次は自分たちの番だと感じる
	垣間見える闇	もし認知症になったらと考えることがある	夫の年齢になったら物忘れがひどくなっていないか心配だ	80歳でもガンになる	今より足が悪くなると動けなくなる
		透析しなければならなくなると辛く大変だ	寝たきりは避けたい	寝たままの10年は辛い	腰が90度に曲がった母のようになりたくない

が語られた。

《老後の不安》は，〈老後の生き方の模索〉と〈垣間見える闇〉の2つサブカテゴリーから成る。〈老後の生き方の模索〉では，［老後は切実な問題だ］と認識し，夫の死や夫と自分の老い，これから起こりうる様々な問題に対してどう生きていくのか模索しているという語りがあった。また〈垣間見える闇〉では，要透析になる不安，歩けなくなる不安，円背になる不安，認知症になる不安，寝たきりになる不安，がんになる不安など，身内や周囲が罹った疾患や，自分の症状の悪化により起こり得る状態，自分が罹る可能性があると認識している疾患についての不安が語られた。

3）日常生活に対する態度・意識

日常生活に対する態度や意識に関する語りを分析した結果，《活動的・積極的な生活》，《健康維持の確信》，《嫌なことは先送り》の3カテゴリーが抽出された（表4）。

《活動的･積極的な生活》は態度に関する語りで，〈外出で認知症を予防する〉，〈活動の負担や制約も楽しむ〉，〈充実した生活を楽しむ〉，〈カレンダーで予定を管理する〉の4つのサブカテゴリーから成る。〈外出で認知症を予防する〉では，家でじっとしているより外に出かけることが重要であり，外に出れば人と話したり，行く前には身なりを整えたりすることが認知症の予防にもなるという考えが語られた。〈活動の負担や制約も楽しむ〉では，活動を続けるための課題や場所，時間の制約に対して，多少負担に感じながらもそれらを楽しんでいることや，良い刺激を与えてくれるものと前向きに捉えていることが語られた。〈充実した生活を楽しむ〉は外出によって得られる楽しみや生活の充実感が語られた。〈カレンダーで予定を管理

表 4.　日常生活に対する態度・意識

カテゴリー	サブカテゴリー	コード例			
活動的･積極的な生活	外出で認知症を予防する	テレビを見るよりボケ防止のために外出する	1日誰とも話さなくなることが心配で外に出る	家にいたら歯をみがくだけで化粧はしない	外出時は何を着ていこうとあれこれ考える
	活動の負担や制約も楽しむ	いろんな活動は負担にもなるが頑張れる	合奏活動は家で稽古しないとついていけない	合奏の活動は遠くまで行ったりして大変だが続けている	外出はスケジュールに縛られることが逆に良い
	充実した生活を楽しむ	1日1時間でも外へ出ていくのは楽しみだ	外出することで充実した生活が送れる		
	カレンダーで予定を管理する	毎朝起きたら予定を確認する	カレンダーは外出の予定でいっぱい	カレンダーが一番大事	予定が入っていると嬉しい
健康維持の確信	病気と無縁の自分	手術をしたことは一度もない	膝の手術だけした	入院はお産だけ	
	治療で健康が保てる自分	今は以前より医者にかからなくて済んでいる	健康状態が良い	いまのところ病気はない	
嫌なことは先送り	今後の予測はできない	5年、10年後のことは予測できない	5年も先のことは考えても分からない		
	先の悪いことは考えない	これから先悪くなることは考えたくない	このままでいたいので、先のことは考えたくない		

する〉では，［朝起きたら予定を確認する］や［カレンダーは外出の予定でいっぱい］など，積極的で活動的な生活を送るために予定の管理が重要であることや，カレンダーが予定で埋まる喜びが語られた。

《健康維持の確信》は意識に関する語りで，〈病気と無縁の自分〉と〈治療で健康が保てる自分〉の2つのサブカテゴリーを含む。〈病気と無縁の自分〉では，これまで入院や手術したことがほとんどないこと，病気になることが以前より減っていることなどが語られ，〈治療で健康が保てる自分〉では，治療が奏功していること，治療が終わりそうなことなどが語られた。

《嫌なことは先送り》も態度に関する語りであり，〈今後の予測はできない〉と〈先の悪いことは考えない〉の2サブカテゴリーから成る。〈今後の予測はできない〉では，予測ができないので対処もできないという主張が語られ，〈先の悪いことは考えない〉では，これから先，悪いことが起こるかもしれないと認識しつつ，今はそれを考えないようにしていることが語られた。

4）日常生活における行動

参加者が老いの認識に基づいて日常生活で意識的に行っていた行動に関する語りを分析した結果，《健康的な食生活》，《運動の継続》，《生きがいとなる活動》，《孤独から抜け出す》，《予防と治療》の5つのカテゴリーが抽出された（表5）。

(1)《健康的な食生活》

これは〈減量〉，〈減塩〉，〈健診結果の活用〉，〈家族の健康への留意〉，〈メディア情報の活用〉の5つのサブカテゴリーから成る。〈減量〉では糖質を調整して減量を試みていること，〈減塩〉では塩分を摂りすぎないように注意していることが

表 5.　日常生活における行動

カテゴリー	サブカテゴリー	コード例			
健康的な食生活	減量	ご飯の量を半分にする	コーヒーの砂糖は少しにする	炭水化物を半分にする	
	減塩	豆腐にも何もつけない	塩鮭も水洗いして焼く	減塩は大事だが難しい	講演会で認知症予防には減塩が大事だと知った
	健診結果の活用	たんぱく質は摂りすぎるとコレステロールが上がる	悪玉コレステロールを減らすよう食事を工夫している	アルブミンが低値と言われ食事内容を考えた	健診で受けた指導を食事に活かしている
	家族の健康への留意	食事は生きるうえで一番大事	家族の健康は自分の責任	夫が病気でないのは自分の努力の賜物	
	メディア情報の活用	炭水化物は繊維質と一緒に摂る	テレビで見た身近な素材の調理方法を参考にしている	タンパク質の摂取にはトリの胸肉が良い	テレビで見た方法は一度そのまま試して後は手間を省く
運動の継続	痛くても動かす	痛くても歩くと動ける	痛くても動かさないとだめ		
	運動で健康を維持する	健康寿命を長くするために運動する	自分の足でいつまでも歩けるようにする	運動講座はメタボに良い	今のままでいるためには運動が必要だ
	自分のペースで続ける	自分のペース、体調で運動をするのでどうってことない	運動講座を途中休むこともあったがずっと続けてきた	運動講座は自分に合わせて運動できるのがいい	
生きがいとなる活動	雇われて続ける仕事	70半ばまで仕事をしていた	定年後も仕事を続けている		
	趣味のグループ活動	趣味と運動をかねて社交ダンスをする	社交ダンスは20年続けている	マンドリンの合奏活動をしている	
	ボランティア活動	活動に参加することで毎日が過ごしやすい	精神的に元気になり生活が充実する	外に目が向き、他者の意見を聞ける	負担にならない程度で関わる
孤独から抜け出す	前に進む努力	死の悲しみに埋もれていないで前に進む	社協のボランティア担当者に関われることを紹介してもらう	近所の同じ境遇の高齢者で食事会をする	
	人の役に立つ自分	企画した食事会は参加する高齢者も楽しみにしてくれる	施設の高齢者からありがとうと言われると役に立っていることを実感する	人に役立っているということがちっぽけな自信になる	
	交流で癒される	人と会った日は夜も良く眠れる	今は精神科に行くのではなくボランティアに行く	仲間を作ると自分も楽しい	人と一緒にいると時間が早く過ぎる
	つながりの有難さ	人との関わりは大事	支えられて人は生きている		
予防と治療	健診や検診で健康を維持する	検診で夫のポリープが早期発見できた	医師の指示通りがん・脳卒中の検診を1年おきに受けている	兄弟ががんで亡くなったので歳をとっても人間ドックを受けている	料金の安い特定健診や集団健診を活用している
	通院や内服で治療する	骨粗しょう症による膝の痛みを内服と注射で治療している	通院中の高血圧が快方に向かい内服がやめられそうだ	メタボと高血圧のため生活改善と内服治療をした	

語られた。〈健診結果の活用〉では，健診のデータを詳しく把握して食事内容や作り方，素材の選び方などに生かしているという語りがあった。〈家族の健康への留意〉では，［食事は生きるうえで一番大事］，［家族の健康は自分の責任］など，健康のために食事が基本になるという考えや，家族の健康も自分の責任だと自覚して日々食事に取り組んでいることが語られた。〈メディア情報の活用〉では，［炭水化物は繊維質と一緒に摂る］，［テレビで見た方法は一度そのまま試して後は手間を省く］など，メディア，特にテレビで紹介される健康についての情報を取り入れ，自分の状況に合わせて工夫していることが語られた。

(2)《運動の継続》

これは〈痛くても動かす〉，〈運動で健康を維持する〉，〈自分のペースで続ける〉の3つのサブカテゴリーから成る。〈痛くても動かす〉では，［痛くても動かさないとだめ］と苦痛があっても少しずつ動かすことで運動を継続できることが参加者自身の体験をもとに語られていた。〈運動で健康を維持する〉では，［自分の足でいつまでも歩けるようにする］など，健康を維持するために個人に応じた目標に取り組んでいることが語られた。〈自分のペースで続ける〉では，若い人と運動講座を一緒にしても，無理をしないという語りや，休むことがあっても長く続けることが大事だという語りがあった。

(3)《生きがいとなる活動》

《生きがいとなる活動》は〈請われて続ける仕事〉，〈趣味のグループ活動〉，〈ボランティア活動〉の3つのサブカテゴリーから成る。〈請われて続ける仕事〉では定年後も要請されて仕事を続けていること，〈趣味のグループ活動〉では，社交ダンスや合奏活動を長年続けていることが誇りをもって語られた。〈ボランティア活動〉では，シニアボランティアとして他者と関わることで生活が充実し，元気が出るという語りがあった。

(4)《孤独から抜け出す》

これは〈前に進む努力〉，〈人の役に立つ自分〉，〈交流で癒される〉，〈つながりの有り難さ〉の4つのサブカテゴリーから成る。〈前に進む努力〉では，［死の悲しみに埋もれていないで前に進む］，［近所の同じ境遇の高齢者で食事会をする］など，早くに夫を亡くして落ち込んでいた状況から抜け出すために，自ら社会福祉協議会へ出向いて活動を紹介してもらったり，近所の高齢者3人で「独身会」を作って食事会を実施したりしたことが語られていた。

〈人の役に立つ自分〉では，人の役に立つことが生きる自信になること，例えば，自分が企画した食事会や，ボランティア活動で関わった相手の感謝や喜びの反応から，人の役に立っているという実感を得ていることが語られていた。〈交流で癒される〉では，［人と会った日は夜もよく眠れる］など，人との交流が心身に良い効果をもたらすことが語られていた。〈つながりの有り難さ〉では，夫に先立たれ孤独になったが，周りに助けを求め，つながることで感じる喜びを得て，［人との関わりは大事］，［支えられて人は生きている］など改めて人との出会いや関わりの大切さを感じたことが語られていた。

(5)《予防と治療》

《予防と治療》は〈健診や検診で健康を維持する〉，〈通院や内服で治療する〉の2つのサブカテゴリーから成る。〈健診や検診で健康を維持する〉では，身内や親族が健診や検診で異常が早期発見できた例やその逆の例などからそれらが大事だと思っていること，そして低額で受けることができるのでありがたく思っていることが語られていた。〈通院や内服で治療する〉では，現在続けている内服治療や，食事療法，運動療法などで良い状態が維持できると考えていることが語られた。

5）老いによる問題として意識されていた事柄

参加者が老いによるものとして意識していた問題に関する語りを分析した結果，《身体的問題への戸惑い》，《孤独に陥る》，《予防や治療への迷いや疑問》という3つのカテゴリーが抽出された(表6)。

(1)《身体的問題への戸惑い》

これは〈転落・骨折の恐ろしさ〉，〈生活を支配する痛み〉，〈体重管理の難しさ〉，〈運動機能維持の難しさ〉の4サブカテゴリーから成る。これら

表 6. 老いによる問題として意識されていた事柄

カテゴリー	サブカテゴリー	コード例			
身体的問題への戸惑い	転落・骨折の怖ろしさ	側溝から落ちて打撲傷を負った	脚立から落ちて骨盤を骨折した	骨盤骨折で9か月寝たままだった	交通事故で骨盤骨折して3か月入院した
	生活を支配する痛み	腰に痛みがあると動けない	膝が悪く歩くのが遅れる	腰は長く立ったり、歩くと痛みがある	医師から腰の痛みは加齢で完治しないと言われた
	体重管理の難しさ	BMIは許容範囲だがもっと痩せないといけない	ご飯の量が増えたら太ってきた	医師からもう少し痩せるように言われた	
	運動機能維持の難しさ	体は動かさないと弱る	動かなさないともっと悪くなる		
孤独に陥る	うつ病でふさぎ込む	気持ちが落ちこむ	外に出られない	うつ病の代償は大きい	誰とも1日話をしないときは夜も眠れない
	夫の死で落ち込む	独りぼっちになってしまった	本当にがっくりきた	夫の死でこんなに孤独になるとは想像もつかなかった	ご飯は1人でただ黙々と食べるだけ
	子どもには頼れない	子どもも大変なので言えない	子どもに迷惑はかけられない	遠方に住む子どもには頼れない	
予防や治療への迷いや疑問	もう健診や検診は受けたくない	無料であっても受けない	歳も歳なので今年はどうするか迷う	健診や検診で何か見つかったら怖い	
	もう手術はしたくない	手術を何度もして大変だったのでもうしたくない	80歳近くなっているのでがんでも絶対手術はしたくない	助かる保証がないなら無理して手術はしない	手術はせずにそのまま楽に逝きたい
	治療や検査の効果が見えない	骨粗しょう症の関節の痛みに薬やコルセットは効かない	治療がなぜか医師によって違う	検査やレントゲン撮影が役立っているか疑問だ	

はいずれも自分の身に今起きている身体的問題についての語りであった。

(2)《孤独に陥る》

これは孤独に陥った経験の語りであり，原因に関する〈うつ病でふさぎ込む〉，〈夫の死で落ち込む〉，〈子どもには頼れない〉の3つのサブカテゴリーから成る。同一参加者の語りに複数のサブカテゴリーが含まれる場合は，特に深刻な孤独が語られていた。

(3)《予防や治療への迷いや疑問》

これには〈もう健診や検診は受けたくない〉，〈もう手術はしたくない〉，〈治療や検査の効果が見えない〉が含まれる。〈もう健診や検診は受けたくない〉では，歳をとってきたので健診や検診はもう受けなくてよいという語りや，問題が見つかるのが怖いという語りがあった。〈もう手術はしたくない〉では，手術の辛さを経験するより放置する方がよいという考えが語られた。〈治療や検査の効果が見えない〉では，治療をしていても症状が改善しないという語りや，治療の内容が医師によって異なるので，検査に意味があるか疑問を持っているという語りがみられた。

3. カテゴリーの全体像と構造およびその通奏テーマ

以上で抽出されたカテゴリーの全体像を表7に示す。老いの認識は生活における態度や行動の基盤となっていた。カテゴリー間を関係づけ，その底流をなす通奏テーマとして【永遠の健康への願い】およびこれと表裏一体の【有限の健康への気づき】が見出された。行動面では両者を含むカテゴリーが健康維持行動と結びついていたが，認識は両者間で分裂し，前者は根拠に基づかない健康維持の確信に結びつき，後者は現実に対する戸惑いや不安，認識の抑制や回避と結びつく傾向が見られた。特に，将来の生活の展望には，両方のテーマを含む統合的な認識が存在せず，楽観的な《永遠の健康》と悲観的な《老後の不安》に分裂していた。（表7）

表 7.　カテゴリーの全体像と構造およびその通奏テーマ

領域	通奏テーマ	
	【永遠の健康への願い】	【有限の健康への気づき】
老いによる問題への反応および日常生活における行動	《生きがいとなる活動》	《身体的問題への戸惑い》《孤独に陥る》《予防や治療への迷いや疑問》
	《健康的な食生活》《運動の継続》《予防と治療》《孤独から抜け出す》	
日常生活に対する態度・意識	《健康維持の確信》	《嫌なことは先送り》
	《活動的・積極的な生活》	
将来の生活の展望	《永遠の健康》	《老後の不安》
老いの認識	《年齢へのこだわり》	《老いの自覚》《認知機能低下の自覚》
	《死や寿命を意識する》《夫と老いを生きる》	

《永遠の健康》という幻想は実績に支えられ，現在すでに少しずつ直面してきている加齢やそれに伴う疾患による問題に対しても，《永遠の健康》を前提とした対処や予防が考えられていた。《永遠の健康》の破綻後の要介護期・終末期に生じる問題については，《嫌なことは先送り》という態度がとられ，時折，現在の問題と関連して〈垣間見える闇〉が《老後の不安》を生じさせるが，問題の明確な認識は回避され，対処はほとんど考えられていなかった。

VI. 考察

1．老いの認識

この研究で抽出された老いの認識の内容の多くは他の研究でも報告されている。坂村らは（2006）前期高齢者の老いの捉え方として「棚あげする老い」，「家族との関わりからみえた私の行く道としての老い」，「伝えきれない老いの不安」，「近いようでまだ遠い自己の死」を挙げている。本研究の結果でも《死や寿命を意識する》で母親との比較，亡くなった家族の年齢や状況を自分に重ね合わせていた。また，本研究の対象者である70代の高齢者たちは，死はいずれ訪れるが，それはまだ先のことであると漠然と考え，考えられる範囲の将来は《永遠の健康》と捉えていたことも，「近いようでまだ遠い自己の死」と符合する。実際，研究参加の依頼をしたときも，自分たちは老いや介護を受けることの意識について話し合うにはまだ早いので，もっと年齢が上の人に聞いたほうがいいのではないか，という反応があった。つまりまだ老いや死について考える年齢ではないと捉えていた。しかし，高齢者同士で話し合う中で，身近に起こる問題の共通性から，その原因である老いに気づき，さらに例を挙げて尋ねると多くの老いの認識に関する語りを引き出すことができた。十束（2009）は，一般的にみられる身体的老化として全身の体力低下，活動性の減退，運動機能の低下を挙げ，精神的老化として物忘れ，記憶力の低下，対人接触の範囲が狭まり孤独になることを挙げている。また，高齢者は，退職や離職による社会的役割の喪失とともに，家族との関係でも役割喪失が起こり，子どもとの交流が減ることで喪失感がさらに強まり孤独に陥りやすいと述べている。身体機能や認知機能の変化は捉えやすく，今回の調査でも身近で起こった多くの例が語られた。それらの語りにおいて，参加者たちは，日常の中で自

身と周りに徐々に起こる変化によって老いに気づいていた。しかし，坂村らの「伝えきれない老いの不安」は，本研究ではその不安の一部だけが〈垣間見える闇〉として認識していた。この違いは，対象者の年齢や健康状態，有する社会的な役割の程度の違いによるものと考えられる。

2. 相反する老いの受けとめ

参加者たちは今後の生活に対して《永遠の健康》という理想像を抱き，その実現のために《活動的・積極的な生活》を心掛け，様々な活動を行う一方で，加齢によっていずれ訪れるであろう《永遠の健康》の破たんについては，時折〈垣間見える闇〉に気づいても，できるだけ考えないようにしていた。長田らは（1989）老いの気づきの難しさの原因として，老いがゆっくりとした連続的な変化で境界が不明瞭であることと共に，人間は自分に不都合な刺激は認知しにくく，不安に思うことは考えにくいことが根底にあるとしている。そうであれば，実績に支えられた《永遠の健康》を信じて《嫌なことは先送り》するのはごく自然な対処といえる。

奥村（1997）は，年齢が高いほど老いが受容しやすくなる一方で，老いを自覚したときに，心細く思う気持ちと落ち着いて受け入れる気持ちが交差しがちであるとしている。この心細さは，おそらく本研究で見られた漠然とした《老後の不安》と同じもので，合理的な対処に結び付かないであろう。本研究の参加者のうち膝や腰に強い痛みを感じていた後期高齢者も，歩けなくなるのではないかという強い不安を語っていたが，障害や問題が起こった場合の準備はしていなかった。合理的な対処に結び付く可能性がある「落ち着いて受け入れる気持ち」の条件を知る必要がある。

高齢者同士で話合うことは，老いを認識するうえで一定の効果が期待できる。語り合いでは，自分と同じ状況の人と話すことで老いを確認し，思いや不安に共感し，異なる状況の人と話すことで，自分の身に起こる可能性がある問題が認識できていた。特に認知症の夫と暮らす参加者や夫を亡くした参加者により語られた不安や孤独感は，参加者の心に重く響き，語り手を労り励ます様子がみられた。また，つらい手術を繰り返し受けてきた参加者が，今後は治療上必要でも手術は拒否するという語りに対しては，その心情を理解しつつも，助かるなら治療を受けるべきだと諭す様子があった。このような状況から，今回の参加者たちの老いの受けとめは，奥村のいう「心細く思う気持ち」と交差する「落ち着いて受け入れる気持ち」とは異なり，あくまでも《永遠の健康》を前提としたものであり，要介護期・終末期の意思形成までには高い壁がある。老いの受けとめをさらに進め，要介護期・終末期における生き方に関する意思形成につなげるには，要介護期・終末期の生活を具体的にイメージできるようにすることや，《永遠の健康》を越えたより深い老いの受容とそれに伴う不安を和らげることが必要となるであろう。今回の語り合いの中では，深刻な内容の語りに対して，共感し，相手を思いやることができていた。このことは「落ち着いて受け入れる気持ち」に結び付く語り合いの重要な条件の一つと考えられる。

考えてみれば，《永遠の健康》は，高齢者に限らず，人間すべてが持っている幻想である。この幻想によって生を維持しており，宗教的な枠組みにおける論理を別にすれば，通常，その否定によって得られるものは解決不能な不安だけである。高齢者の幻想を徒に否定し，不安を増大させることは倫理に反する。要介護期・終末期における高齢者自身の意思形成には，この幻想の否定が前提となることから，それによって生じる深刻な不安をどのように扱うべきか，倫理的，心理学的，社会的，宗教的観点から十分検討しておく必要がある。

Ⅶ. 結　論

- 老いの認識に関する語りについて，《老いの自覚》，《認知機能低下の自覚》，《年齢へのこだわり》，《死や寿命を意識する》，《夫と老いを生きる》という5つのカテゴリーが見出された。
- 今後の生活についての語りには，楽天的な《永遠の健康》と悲観的な《老後の不安》が共存していた。参加者たちは日常生活においては前者に基づく行動をとり，後者はできるだけ考えないようにする傾向が認められた。

・語りの通奏テーマとして【永遠の健康への願い】と【有限の健康への気づき】が見出され，後者は抑制あるいは回避される傾向が認められた。
・高齢者同士で「老い」について語り合うことは，自分の身に起こる可能性がある問題を認識し，対処方法について知る機会となっていた。
・語り合いの中で参加者は，相手を思いやり，互いに共感することができていた。
・老いの認識の語りにみられた《永遠の健康》という幻想は，高齢者に限らず，人間の生にとって基本的な要件であることを認識して対応する必要がある。
・要介護期・終末期に関する意思形成の支援では，《永遠の健康》の否定に伴う深刻な不安について，倫理的，心理学的，社会的，宗教的観点から十分検討しておく必要がある。

謝　辞

本研究に協力して下さいました研究協力者および研究対象者の皆様，研究をまとめるにあたり，ご指導下さいました長野県看護大学の渡辺みどり教授と多賀谷昭名誉教授に感謝いたします。

本研究は科学研究費補助金（基盤研究（C）：17K12435，代表：川喜田恵美）の助成を受け実施したものである。

【文　献】

Graneheim, U. H., & Lundman, B.（2004）. Qualitative content analysis in nursing research: concepts, procedures and measures to achieve trustworthiness. *Nurse Education Today*, 24 (2), 105-112.

十束支朗（2009）. 発達と老化の理解. 108-109. 東京: 医学出版社.

厚生労働省 終末期医療に関する意識調査等検討会（2014）. 人生の最終段階における医療に関する意識調査報告書. 17-62. https://www.mhlw.go.jp/file/05-Shingikai-10801000-Iseikyoku-Soumuka/0000041847_3.pdf.（2018年2月12日参照）

内閣府（2017）. 平成29年度版高齢社会白書（全体版）第1章第1節 高齢化の状況. http://www8.cao.go.jp/kourei/whitepaper/w-2017/html/zenbun/s1_1_1.html.（2018 年 11 月14日参照）

長田由紀子,長田久雄（1989）.老いの受容と適応. 馬場一雄他（編）,エイジングと看護（pp.41-46）. 東京：金原出版.

奥村幸夫（1997）. 老いの受容障害について.老年精神医学雑誌,8（2）, 189-195.

坂村八恵，梶谷みゆき（2006）. 高齢者の存在と老いの自己受容 前期高齢者1事例へのインタビュー. 広島国際大学看護学ジャーナル, 4,79-89.

曽根千賀子，渡辺みどり,松澤有夏,細田江美,千葉真弓,森野貴輝（2015）. 終末期の生活と介護に関する高齢者の意向. 長野県看護大学紀要, 17, 75-84.

総務省（2016）.統計からみた我が国の高齢者（65歳以上）. http://www.stat.go.jp/data/topics/pdf/totopi97.pdf.（2018年11月14日参照）

多剤耐性*Escherichia coli* sequence type 131が保有するYahO特異的アミノ酸変異E34Aが与えるタンパク質間相互作用および発現に関する研究

Effect of YahO E34A amino acid mutation in multiple drug-resistant *Escherichia coli* ST131 on protein-protein interaction and its expression

中村彰宏[1)]，大野裕貴[2)]，野口延由[1, 2)]，小松方[1)]
Akihiro Nakamura[1)], Nobuyoshi Noguchi[1)], Masaru Komatsu[1)]
[1)] 天理医療大学　医療学部　臨床検査学科,[2)] 天理よろづ相談所病院　臨床検査部
[1)]Department of Clinical Laboratory Science, Tenri Health Care University
[2)]Department of Clinical Bacteriology, Clinical Laboratory Medicine, Tenri Hospital, Tenri, Japan

要　旨

近年，多剤耐性Escherichia coli sequence type 131（ST131）パンデミッククローンが，世界的に急増しているが，その原因は未だ明らかとなっていない。われわれは，2016年にST131に特異的なタンパク質として，E34Aアミノ酸変異を有するYahOタンパク質を発見した。しかし，本タンパク質は現在のところ機能不明であり，かつE34A変異が本タンパク質にどのような影響をもたらすかも現在のところわかっていない。本研究は，ST131パンデミックの原因追究のためYahOタンパク質の機能解析およびmRNA定量解析を実施した。グルタチオン-S-トランスフェラーゼ（GST）タグを標識したYahO高発現株を用いたプルダウンアッセイでは，明らかな相互作用を示すタンパク質は検出されなかった。つぎに，*in silico*においてYahOと相互作用関係にあるタンパク質がバイオフィルム形成関連タンパク質であったため，バイオフィルム形成能試験を実施したが，YahO E34Aアミノ酸変異群と非変異群との間に有意差は認めなかった。しかし，*yahO* mRNA定量解析では，E34A変異群は有意に高い発現が認められた。以上より，*yahO*遺伝子は流行株であるST131で有意に高発現していたが，*in silico*で予測されたバイオフィルム形成とは無関係な発現であり，他の要因に関連していることが推測された。

Recently, pandemic clones of multiple drug-resistant *Escherichia coli* sequence type 131（ST 131）have been spreading worldwide, although the causes remain unclear. We found a YahO protein with an E34A amino acid mutation as a protein specific to ST131 in 2016. However, the function of this protein has not been clarified yet. The purpose of this study was to clarify the function of YahO including the protein-protein interaction, and the expression level of the *yahO* gene. In a pull-down assay using a YahO high-expression strain with Glutathion S-transferase（GST）tag, YahO-related interacting proteins were not detected. Furthermore, although a protein related to biofilm formation was predicted *in silico* to be an interactive protein with YahO, biofilm forming ability was not different between the E34A amino acid mutation group and the non-mutation group. However, in the quantification of the *yahO* mRNA, the expression of the E34A mutant group was significantly higher than non-mutation group. In conclusion, although *yahO* gene

expression of the ST131 pandemic clone was high, we presumed that the expression of YahO was not related to biofilm formation but to other factors.

背　景

基質拡張型βラクタマーゼ（ESBL）やカルバペネマーゼを産生する多剤耐性*Escherichia coli*は現在世界的に蔓延傾向にあり，2013年には米国疾病予防管理センター（CDC）が人類の脅威であるとの警告を発している[1)]。また，このまま薬剤耐性菌が増加し続けると，2050年には薬剤耐性菌感染症関連死亡率は現在最も死亡率の高い悪性新生物関連死亡率を上回るとの試算も報告されており，今後新たな薬剤耐性菌蔓延防止策が求められている[2)]。

近年，多剤耐性*E. coli* 世界的蔓延の原因はsequence type 131（ST131）といわれる単一クローンのパンデミックであるといわれており，ヒト由来臨床材料より分離されるESBL産生*E. coli*全体のおよそ8割を占めるため，本クローンの重要性が注目されている[3, 4)]。しかし，その原因は未だ明らかとなっていない。

われわれはST131とnon-ST131間に差異を示すタンパク質を探索するため，質量分析装置を用いたプロテオミクス解析を実施し，E34Aアミノ酸変異を有するYahOを発見した[5)]。しかし，本タンパク質は細菌ペリプラズム層に局在していることは判明しているものの，その機能は現在のところ不明であり，またE34Aの影響も現在のところわかっていない。

本研究は，ST131パンデミックの原因追究のため，グルタチオン-S-トランスフェラーゼ（GST）タグ付きYahO高発現株を用いたタンパク質間相互作用解析，*in silico*によるタンパク質間相互作用予測およびmRNA発現量解析を実施し，YahO機能解析およびそのアミノ酸変異に関連した影響を解明することを目的とする。

対象および方法

1）対象

臨床材料由来ESBL産生*E. coli* 19株（E34Aアミノ酸変異株10株，E34Aアミノ酸非変異株9株）を使用した。

2）GSTタグ付きYahO高発現株を用いたプルダウンアッセイによるタンパク質間相互作用解析

対象株のうちE34Aアミノ酸変異株および非変異株を各1株選出，各々の*yahO*遺伝子についてpET41ベクター（Novagen）を用いてGSTタグ付きYahO高発現株を作成し，GST担体（ナカライテスク）を用いたプルダウンアッセイを実施した。高発現用株は*E.coli* BL21 pLys（Novagen）を用いた。LBブロスにて一夜前培養し，次に3時間の振盪培養にて対数増殖させ，2時間のIPTG誘導を実施した。誘導後は遠心し，沈渣に溶解buffer（150mM NaCl + 0.5% Triton X-100加TE buffer）を添加，超音波破砕，遠心後の上清をサンプルとして，GST担体を用いたプルダウンアッセイを実施した。プルダウンアッセイはGST担体100μLを溶解bufferで洗浄し，サンプル1mLを添加後，4°C 30minローターにて混和した。その後，7700G 30sec遠心し，上清除去後，溶解bufferにて5回洗浄した。その後，菌体超音波破砕した全タンパク質液を1mL添加，さらにローターで4°C 2時間混和後，洗浄を5回実施した。沈渣は2× SDS sample bufferを20μL添加し，熱変性後にSDS-PAGEを実施し，相互作用タンパク質を検出した。バンドの検出は，銀染色にて実施した。

3）*in silico*によるYahOタンパク質間相互作用予測

機能不明であるYahOタンパク質は，STRINGデータベース（https://string-db.org）およびGeneMANIAデータベース（http://genemania.org/）を用いて*in silico*によるタンパク質間相互作用を予測した。

4）バイオフィルム形成能測定

バイオフィルム形成能測定はクリスタル紫法を

用いた[6]。対象株（野生株19株）は0.4%グルコース＋カチオン加M9ブロス 7mLに接種し，37 °C 24時間振盪培養した。その後，培養液100μLをポリスチレン製フラットボトム型マイクロプレート96well（Thermo Fisher Scientific）に分注し，37 °C 24時間静置培養した。次に，培養液を静かに除去，0.2 % クリスタル紫液を静かに添加，15分染色後，生理食塩水で静かに洗浄し，エタノールでクリスタル紫色素を溶出後，$OD_{595\ nm}$で吸光度測定した[6]。E34Aアミノ酸変異群，E34Aアミノ酸非変異群間の吸光度の差をマン・ホイットニーのU検定で比較した。

5）RT-PCRによる*yahO* mRNA定量

対象株（野生株19株）をLBブロスで一夜振盪培養後，RNA Protect® Bacteria Reagent（QIAGEN）およびRNeasy® Mini Kit（QIAGEN）を用いてRNAを抽出した。RT-PCRに用いた機器はStepOnePlus™ real-time PCR system（Thermo Fisher Scientific），反応試薬はPower SYBR Green（Applied Biosystems社）を用いて相対定量PCRを実施した。なお，内部コントロールはグリセルアルデヒドリン酸デヒドロゲナーゼ（GAPDH）遺伝子を使用し，そのプライマー配列はForward 5'-TCCGTGCTGCTCAGAAACG-3'，Reverse 5'-CACTTTCTTCGCACCAGCG-3'とした[7]。一方，*yahO*遺伝子のプライマー配列はForward 5'-AATGACCAAAGCGGAATTTG-3'，Reverse 5'-TGCCGTGGATCTTATTGTCA-3'とした。*yahO*遺伝子のCt値はGAPDH遺伝子のCt値で補正後，E34A非アミノ酸変異株1株を基準とした相対定量比を算出した。その後，E34Aアミノ酸変異群と非変異群間でマン・ホイットニーのU検定を実施し，比較した。

結　果

1）GST融合タンパク質を用いたプルダウンアッセイによるYahOタンパク質間相互作用解析

GST融合タンパク質を用いたプルダウンアッセイ実施後のSDS-PAGE電気泳動結果をFigure 1に示す。SDS-PAGEにおいて，GST融合YahOタンパク質が37kDa付近，GST単体タンパク質が26kDa付近にみられ，これら以外に，30kDaおよび60kDa付近に2種類の薄いバンドを認めたが，全タンパク質液非添加サンプルをコントロールとしたバンドとの明瞭な差異は見られなかった。

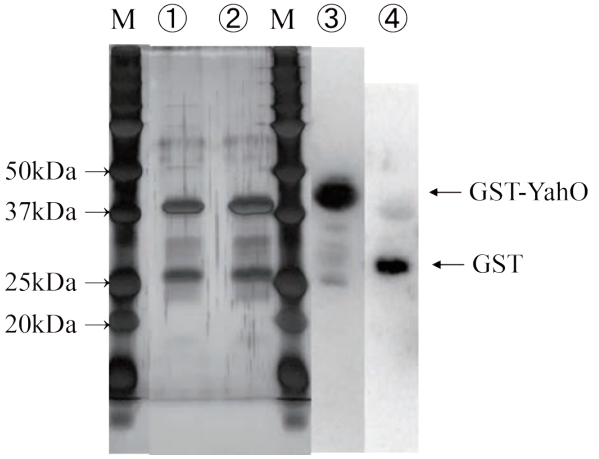


Figure 1. Result of pulldown assay using silver strain. Line 1, pulldown sample; line 2, non-pulldown sample（control）; line 3, western blot with anti-YahO antibody; line 4, western blot with anti-GST antibody.

2）*in silico*によるYahOタンパク質間相互作用予測

プルダウンアッセイにてタンパク質間相互作用の検出が不明瞭であったため，STRINGおよびGeneMANIAデータベースを用いた*in silico*によるYahOタンパク質間相互作用予測を実施した。STRINGデータベースによる相互作用予測をFigure 2，GeneMANIAによる相互作用予測をFigure 3に示す。STRINGデータベースを用いた相互作用予測では，YahNおよびYgaMが相互作用を示すタンパク質として予測されたが，ともに現在のところ機能不明なタンパク質であった。一方，GeneMANIAによる相互作用予測ではYahOが保有するドメインDUF1471と同様のドメインを保有するタンパク質が9つ検出され，そのうちBsmAおよびBhsAはバイオフィルム形成能に関連したタンパク質であることが明らかとなった。

3）バイオフィルム形成能測定

*In silico*によるタンパク質間相互作用予測においてYahOはバイオフィルム形成能に関わっている可能性が予測されたため，表現型によるバイ

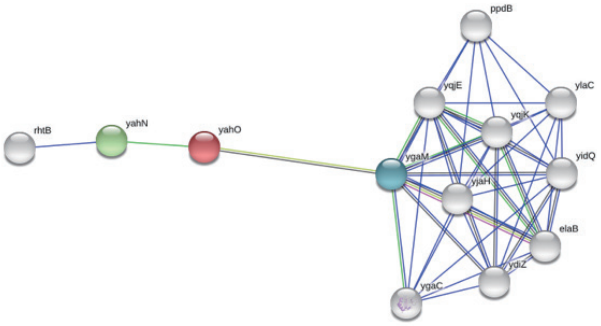


Figure 2. Protein-protein interaction of various proteins predicted using the STRING database (https://string-db.org). The organism database used *Escherichia coli* CFT073. The STRING interaction map was generated using default settings (medium confidence of 0.400; criteria for linkages are neighbourhood, gene fusion, co-occurrence, co-expression, experiments, databases and text mining). The *yahN* and *ygaM* are the coding genes of hypothetical proteins.

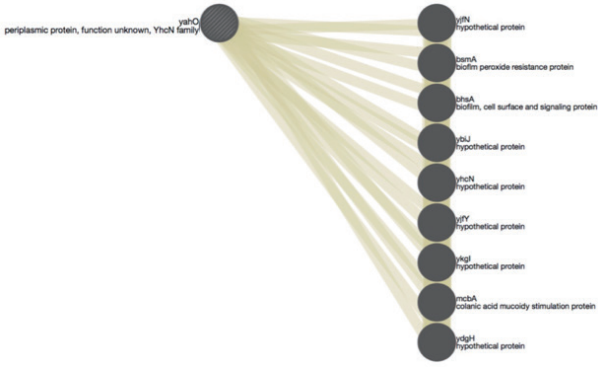


Figure 3. The results of the protein search with a domain structure common to YahO DUF1471 using GeneMANIA (https://genemania.org). The *bsmA* and *bhsA* are coding genes of biofilm related proteins, and mcbA is a coding gene of colonic acid mucoidy stimulation protein. The *yjfN, ybiJ, yhcN, yjfY, ykgI* and *ydgH* are the coding genes of hypothetical proteins.

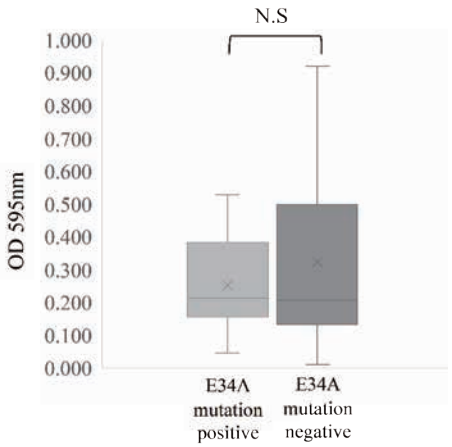


Figure 4. Comparison of biofilm formation test between YahO E34A mutation positive (n=10) and negative (n=9).

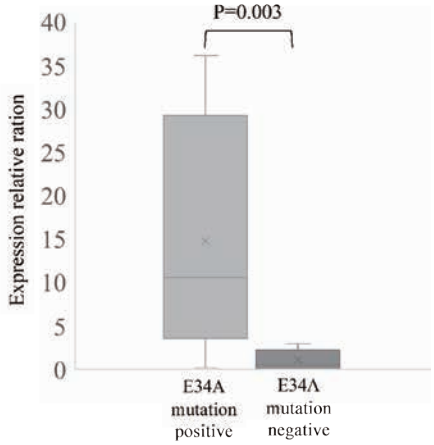


Figure 5. Comparison of *yahO* mRNA expression between YahO E34A mutation positive (n=10) and negative (n=9).

オフィルム形成能試験を実施した。YahO E34Aアミノ酸変異群と非変異群におけるバイオフィルム形成能の比較結果をFigure 3に示す。アミノ酸変異群（n=10）ではOD_{595nm}平均値0.252（SD ± 0.143），一方非変異群（n=9）では平均値0.323（SD ±0.292）であり，YahO E34Aアミノ酸変異群および非変異群に有意差は認めなかった。

4）リアルタイムRT-PCRによる*yahO* mRNA定量

YahO E34Aアミノ酸変異群と非変異群における*yahO* mRNAの相対定量比の比較結果をFigure 4に示す。YahO E34Aアミノ酸変異群の相対定量平均比は14.8（0.1－36.1），一方アミノ酸非変異群では1.0（0 - 2.9）であり，YahO E34Aアミノ酸変異群は非変異群に比べ有意に発現量が増加していた。（p=0.003）

考　察

本研究は，*E.coli* ST131世界的パンデミックの原因追求のため，われわれが以前に報告したST131に特異的なYahO E34Aアミノ酸変異がどのような機能を有しているか解明することを目的とした。

YahOは分子量約9.9kDaであるが，N末端のシグナルペプチドである2.2kDaはペリプラスム層では切り離されており，7.7kDaとしてペリプラスム層に局在していることを本研究にて確認した。また，機能不明であり，その詳細は現在

のところ明らかとなっていない。Eletskyらは*Salmonella* sp.がもつYahOのDUF1471ドメインの機能を研究し，YahOはバイオフィルム形成やストレス応答に関連するYcfR/BhsA，YbiM/McbA，YjfO/BsmAおよびYcfRなどと密接な関係を持っていると結論づけているが，その機能は完全に立証されていない[8]。われわれは，YahOのタンパク質機能を推測するため，まずプルダウンアッセイによるタンパク質間相互作用解析を実施し，YahOと相互作用を示すタンパク質の抽出を試みた。プルダウンアッセイでは，30kDaおよび60kDa付近に2種類の薄いバンドを認め，これらがYahOと相互作用関係にあるタンパク質である可能性は否定できなかったが，コントロールのバンドとの明瞭な差異は認めなかったため，今回の研究では明らかな相互作用を示すタンパク質は検出できなかった。その理由の一つとして，GSTタグタンパク質はその分子量が約26kDaと高分子であるため，その目的タンパク質が示す活性への影響は大きく，本来YahOと相互作用するはずのタンパク質との結合をGSTが阻害していた可能性が考えられる。したがって，YahOと相互作用を示すタンパク質を正確に検出するためには，今後低分子タグタンパク質であるHisタグタンパク質を用いた相互作用解析も実施する必要があると考える。また，本研究のプルダウンアッセイに使用したGSTタグ付きYahOタンパク質に本来相互作用するはずのタンパク質が，検体中のGSTタグなしYahOタンパク質と結合していたために，タグ付きタンパク質と結合せず，明らかな相互作用を示すタンパク質が検出されなかった可能性も考えられる。したがって，今後はYahOノックアウト株を作成するなどの手法を用いる必要があると考える。

次に，われわれは*in silico*アッセイを用いて，YahOとタンパク質間相互作用が予測されるタンパク質の抽出を実施した。その結果，遺伝子近接性や遺伝子融合性などからタンパク質間相互作用を予測するSTRINGデータベースでは機能が既知のタンパク質は検出されなかった。一方，共通ドメイン構造から相互作用を予測するGeneMANIAデータベースでは，YahO構成ドメインであるDUF1471と共通のドメイン構造を持つタンパク質BhsAおよびBsmAが検出され，それらはバイオフィルム形成に関与することが知られている。ST131 は動物や食品から検出されることが少なく，ヒトの腸管内にのみ長期間定着する特徴をもつ[3, 4]。また，既報においてST131はnon-ST131に比べ，バイオフィルム形成能が高いとの報告があるため[9]，われわれはYahOがバイオフィルム形成能に関連する役割を担っており，その機能がST131の腸管内長期定着に関与していると仮説を立て，表現型試験におけるバイオフィルム形成能測定を試みた。しかし，YahOのE34Aアミノ酸変異群と非変異群との間にバイオフィルム形成能の違いは確認できなかった。そこで次に，*yahO*遺伝子mRNAの発現量に違いがあるかを検証するため，リアルタイムRT-PCRによるmRNA定量を実施した。その結果，*yahO*遺伝子mRNAの相対定量はE34A変異群において有意に高い発現量が認められた。

以上より，ST131パンデミッククローンに特異的なYahO E34Aアミノ酸変異はYahOタンパク質発現量の増加に影響するものの，その機能はバイオフィルム形成と無関係であると推測され，他の要因に影響している可能性が示唆された。

謝　辞

本研究はJSPS科研費18K16189助成および天理医療大学共同研究助成を受けたものである。

利益相反

本研究内容に関連し，著者ら全てにおいて開示すべき利益相反関係にある企業などは無い。

参考文献

1）Centers for disease control and prevention. Antibiotic resistance threats in the United States, 2013. https://www.cdc.gov/drugresistance/pdf/ar-threats-2013-508.pdf#search=%27Centers+for+disease+control+and+prevention.+Antibiotic+resistance+threats+in

+the+United+States%2C+2013.%27

2) The Review on antimicrobial resistance tackling drug-resistant infections globally: the JIM O'Neill commission, UK May 2016. https://amr-review.org/sites/default/files/160518_Final%20paper_with%20cover.pdf#search=%27The+Review+on+antimicrobial+resistance+tackling+drugresistant+infections+globally%3A+the+JIM+O'Neill+commission%2C+UK+May+2016.%27

3) Nicolas-Chanoine MH, Bertrand X, Madec JY. *Escherichia coli* ST131, an intriguing clonal group. Clin Microbiol Rev 2014; 27: 543-74.

4) Mathers AJ, Peirano G, Pitout JR. The role of epidemic resistance plasmids and international high-risk clones in the spread of multidrug-resistant Enterobacteriaceae. Clin Microbiol Rev 2015; 28: 565–591.

5) Nakamura A, Komatsu M, Kondo A, et al. Rapid detection of B2-ST131 clonal group of extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli* by matrix-assisted laser desorption ionization-time-of-flight mass spectrometry: discovery of a peculiar amino acid substitution in B2-ST131 clonal group. Diagn Microbiol Infect 2015; 83: 237-44.

6) Rijavec M, Müller-Premru M, Zakotnik B, et al. Virulence factors and biofilm production among *Escherichia coli* strains causing bacteraemia of urinary tract origin. J Med Microbiol 2008; 57: 1329-34.

7) Carey CM, Kostrzynska M, Ojha S, et al. The effect of probiotics and organic acids on Shiga-toxin 2 gene expression in enterohemorrhagic *Escherichia coli* O157:H7. J Microbiol Methods 2008; 73: 125-32.

8) Eletsky A, Michalska K, Houliston S, et al. Structural and functional characterization of DUF1471 domains of *Salmonella* proteins SrfN, YdgH/SssB, and YahO. PLoS One 2014; 10: 9: e101787.

9) Kudinha T, Johnson JR, Andrew SD, et al. *Escherichia coli* sequence type 131 as a prominent cause of antibiotic resistance among urinary *Escherichia coli* isolates from reproductive-age women. J Clin Microbiol 2013; 51: 3270-6.

後天性凝固異常症の病態と凝固機能評価法

Comprehensive coagulation assays toward reflecting clinical phenotype for acquired coagulation disorders.

松本智子
Tomoko Matsumoto. PhD,
天理医療大学　医療学部　臨床検査学科　助教
Department of clinical laboratory, Tenri Health Care University.

要　旨

現在，凝固検査はフィブリンクロットが形成されるまでの凝固時間のみ測定する。しかし，凝固時間のみでは凝固異常症の凝固機能を評価することは困難であった。今回，APTTの延長あるいはPTの延長を認める後天性凝固異常症（／後天性第Ｖ因子インヒビター／抗リン脂質抗体症候群）の重篤な出血から血栓傾向までの病態の解明について明らかになったことをまとめ，さらに病態を反映するトロンビン生成試験（TGT）や凝固波形解析（CWA）など凝固機能評価方法について解説したい。また将来実施されていく可能性の高いモニタリング方法の実際についても述べたい。

キーワード：後天性凝固異常症，凝固機能評価法，凝固波形解析，モニタリング

PT, APTT or the coagulation factor activity is measured with clotting time-based method. When coagulation and fibrinolysis are enhanced, but the evaluations of their hypo functional state are difficult. We elucidated the clinical phenotype of the congenital and acquired coagulation disorders. We cleared mechanisms of acquired coagulation disorders of acquired hemophilia A（AHA）, acquired factor V inhibitors（aFVi）and anti-phospholipid syndromes（aPL）. We created a new method which could evaluate comprehensive and continuous coagulation and fibrinolysis in real time. by using following methods;（1）Thrombin generation test（TGT）which monitors one-step before fibrin formation,（2）Thrombin/ Plasmin generation assay（T/P-G）was evaluating fibrinolysis simultaneously with the TGT and（3）Clot waveform analysis（CWA）is evaluated fibrin formation.　Taken together these comprehensive assays can reflect the clinical phenotype and has possibility to analyze of the unidentified coagulation / fibrinolysis abnormality.

Keywords: Acquired coagulation disorders, Coagulation functional assays, Clot waveform analysis, Monitoring methods

はじめに

プロトロンビン時間（PT）と活性化部分トロンボプラスチン時間（APTT）は凝固スクリーニング検査として最も汎用性が高い。両者ともにフィブリノゲンが不溶性のフィブリンになるまでを凝固時間として測定されるが，凝固前からフィブリン析出終了までの全過程については評価されていなかった。一方，後天性凝固異常症は突然発

症する場合や基礎疾患を有することもある。臨床症状は重篤な出血から血栓症状まで多彩な病態を示すため早期発見や診断は重要である。本稿は，主な後天性凝固異常症とその診断やモニタリングに有用な凝固機能評価方法についてまとめた。

APTTの延長を認める後天性凝固異常症について

後天性凝固異常症は，凝固因子あるいはリン脂質に対する自己抗体が原因であり，家族歴やそれまで出血傾向はないにもかかわらず突然発症する（表1）。

表 1.　APTT が延長する主な後天性凝固異常

後天性凝固異常症	PT	APTT	原因
後天性血友病A (aFVIIIi)	正常	延長	凝固第VIII因子に対する自己抗体
自己免疫性後天性凝固第V因子欠乏症 (aFVi)	延長	延長	凝固第V因子に対する自己抗体
抗リン脂質抗体症候群 (APS)	正常or延長	延長	リン脂質に対する自己抗体

まず，（aFVIIIi）は凝固第VIII因子（FVIII）に対する自己抗体が産生され，FVIII活性値（FVIII:C）が著明に低下し，今まで出血傾向や家族歴を認めなかったが突然，広範な皮下出血や筋肉内出血など，重篤な出血症状を呈する。死亡率は15-25%で迅速な診断と適切な止血および免疫学的治療が必要である[1, 2]。次に，後天性凝固因子インヒビターのうち，自己免疫性後天性第V因子欠乏症（後天性第V因子インヒビター：aFVi）はaFVIIIiに次いで多い。aFViの症状は多彩で，無症候性で自然軽快する場合もあれば頭蓋内出血など致命的な出血を呈する場合もあり，注意が必要である[3]。

さらに，抗リン脂質抗体（antiphospholipid antibodies: aPL）とは，リン脂質およびリン脂質－リン脂質結合蛋白質複合体を認識する自己抗体（抗カルジオリピン抗体：aCL，抗β2GPI抗体:aβ2GPI，ホスファチジルセリン依存性抗プロトロンビン抗体：aPS/PT，ループスアンチコアグラント：LA）である。aPLは血中に証明され，動静脈血栓症や妊娠合併症を臨床症状とする患者群を抗リン脂質抗体症候群（antiphospholipid syndrome: APS）と総称する。APSの患者は10－80歳代と幅が広く，男女比では女性が8-9割を占める。APSは明らかな基礎疾患や誘因は認められない[4, 5]。

これら3者の後天性凝固異常症はいずれも活性化部分トロンボプラスチン時間（APTT）の延長を認める。aFViやAPSではプロトロンビン時間（PT）も共に延長を認め，aPL存在下でもPT延長を認める場合がある。またPTやAPTTの凝固時間のみでは出血あるいは血栓に関する臨床症状を反映できない。

後天性凝固異常症の病態

1.aFVIIIiのFVIII抑制メカニズム

我々は，基礎疾患の有無による抗体特性について検討した。基礎疾患有群は，全例でFVIII-C2ドメインを認識する抗体で（図1），FVIII:CおよびFVIII抗原量の両方を＜1.0％まで低下させることを明らかにした[6]。また，自己抗体IgGサブタイプでは，基礎疾患を有する群はIgG_4が優位で，特発性ではIgG_1とIgG_2優位だったことより，基礎疾患の有無によって自己抗体発生機序が異なることを報告した。FVIIIとインヒビター（抗体）IgGの存在様式について，循環血漿中では，FVIII/抗体複合体として循環していることを証明した[7]。さらに，aFVIIIiのなかでもC2ドメイン認識抗体のFVIII抑制効果について，抗体特性として，VWFやリン脂質の結合を抑制するタイプ（Type1）と抑制しないタイプ（Type2）を比較検討した（表2）。Type1では，FVIII自身がリン脂質膜に結合することができず，さらにインヒビター（抗体）とFVIIIが結合し血中に存在することで，先天性血友病Aよりも第X因子（FX）活性化を阻害することで機能を障害した（図2）。さらに重篤な出血の機序としてType1ではトロンビンによるFVIIIの活性化の阻害あるいはFVIIIとリン脂質の結合阻害，Type2では内因性FXase複合体上でFVIII/抗体複合体が活性化第IX因子（FIXa）の活性部位を間接的にブロックし，FXase活性化を抑制した。これらの機序により，先天性血友病Aよりも，FX活性化を強く障害されることを明らかにした[8]。

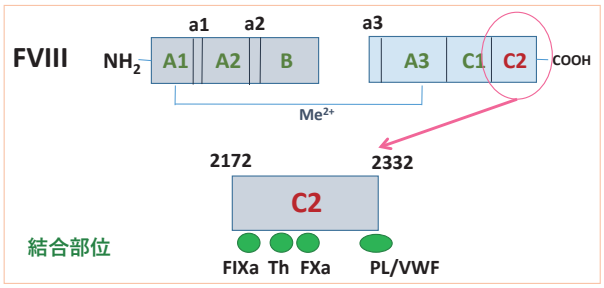


図 1.　第 VIII 因子（FVIII）ドメイン構造について
第 VIII 因子はアミノ酸組成により，A,B および C の 3 つのドメインに分かれ，N 末端より A1-A2-B-A3-C1-C2 の順に配列している。中でも C2 ドメインに着目する。C2 ドメインは，アミノ酸 2172-2332 の領域で，活性化第 IX 因子（FIXa），トロンビン（Th），活性化第 X 因子（FXa），リン脂質（PL）または VWF の結合領域を保有する FVIII にとって重要なドメインである。

表 2.　後天性第 VIII 因子インヒビター（aFVIIIi）Type1, Type2 症例の von Willebrand 因子（VWF）とリン脂質（PL）の結合抑制率の差異

aFVIIIi Type1			aFVIIIi Type2		
Case	VWF (%)	PL (%)	Case	VWF (%)	PL (%)
1	60	60	7	<5 ※	<5 ※
2	80	45	8	<5	<5
3	50	40	9	<5	<5
4	70	40	10	<5	<5
5	55	55	11	<5	<5
6	80	60	12	<5	<5

※　結合抑制が強い方が<5%とする。

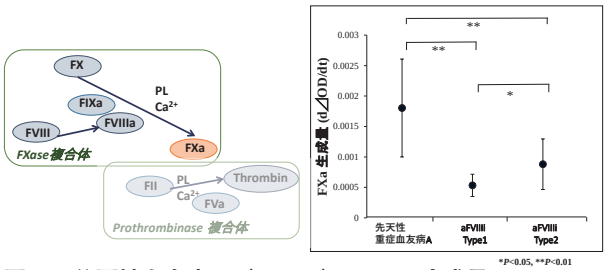


図 2.　後天性血友病 A（aFVIIIi）の FXa 生成量
aFVIIIi の原因である抗体（IgG）存在下で合成基質法を用いた FXa 生成量を測定すると，aFVIIIi の方が，先天性重症血友病 A より FXa 生成の障害を確認することができた。

2. 自己免疫性後天性第Ⅴ因子欠乏症（後天性第Ⅴ因子インヒビター：aFVi）の FV 抑制メカニズム

後天性第Ⅴ因子インヒビター（aFVi）は，FVIII とアミノ酸組成の相同性が高い第Ⅴ因子（FV）に対する後天性のインヒビター（自己抗体）である。FV の活性低下を示すが，活性値の低下やインヒビター力価値と重篤な出血症状は相関しないのは，aFVIIIi と同様である。多彩な症状をきたす機序は，aFVIIIi と違い，FV は血小板に多量に存在することから血小板由来 FV とインヒビターとの反応性の差によると報告がある[9]。なかには，凝固抑制機序として，活性化 proteinC による活性化 FV の不活性化を直接阻害し血栓傾向を示す原因になったという報告もある[10]。インヒビターの FV 認識ドメインは FVIII と同様に C2 ドメインを認識するエピトープを有する軽鎖（L 鎖）を認識するタイプの抗体であることが多い。C2 ドメインはリン脂質膜との結合部位であり，インヒビターが FV とリン脂質の結合を阻害し，抗凝固作用を呈する[11]，さらに FV の重鎖，軽鎖の両方を認識するインヒビターは，FVa-FXa 結合および FV-リン脂質膜結合を阻害し，重篤な出血症状を呈したと報告された[12]。我々は，aFVi を有症状と無症状群に分類し，FV 抑制機序について比較検討したところ，FV 認識エピトープが有症状群では FV 軽鎖（C2 ドメインを含む）また，無症状群では重鎖を認識することがわかった（図3）。さらに有症状群では FV/リン脂質結合を阻害することで凝固能を阻害し，無症状群ではそれが認められず，さらに，活性型 ProteinC（APC）に対する FVIIIa 不活化[13] における FV 補因子機能が抑制されること，いわゆる活性化 ProteinC 抵抗性を認めた[14]。

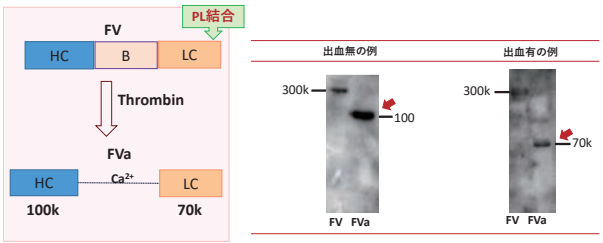


図 3.　第Ⅴ因子（FV）の構造と，後天性第Ⅴ因子インヒビター（aFVi）の抗体結合部位の同定
FV は重鎖（H 鎖）と重鎖（L 鎖）の間に B ドメインが存在する FVIII と相同性の高い糖タンパクである。FV はトロンビン（Th）によって活性化され，B ドメインが乖離すると，100 k の H 鎖と 70 k の L 鎖に分かれる。aFVi では出血の無い群では H 鎖を，重篤な出血症状を呈する群では L 鎖を認識する抗体を認めた。

3. 抗リン脂質抗体症候群の病態

抗リン脂質抗体症候群（antiphospholipid syndrome; APS）は β_2-Glycoprotein I（β_2-GPI）や

プロトロンビンなどのリン脂質結合タンパクを対応抗原とする抗リン脂質抗体（antiphospholipid antibodies: aPL）が血中に存在し，血栓症や妊娠合併症などの多彩な臨床症状がみられる自己免疫性疾患である。aPLがこれらの症状を起こす機序としては①aPLが凝固線溶系に影響を及ぼす，②aPLが血小板，血管内皮細胞，単球を活性化させる，ことが考えられている。さらにaPLは血栓形成のみならず，補体の活性化などを介した組織傷害を引き起こすと考えられている[15]。APSは明らかな基礎疾患や誘因がなくaPLが検出され，原因不明の血栓症や妊娠合併症をきたす「原発性抗リン脂質抗体症候群（primary APS)」と主に全身性エリテマトーデス（systemic lupus erythematosus: SLE）などの基礎疾患に合併してaPLが検出され動静脈血栓症や妊娠合併症をきたす「続発性抗リン脂質抗体症候群（secondary APS)」に分類される[5]。SLEを基礎疾患に有するaPLではAPC抵抗性がproteinSに関連することを報告され，抗凝固能を障害されることで血栓傾向をきたすことが明らかにされた[16]。

出血症状を反映する凝固機能評価方法

1. トロンビン生成試験（Thrombin generation test: TGT）とトロンビン・プラスミン生成能測定（Thrombin/ Plasmin generation test: T/P-G）

トロンビン生成試験（Thrombin generation test: TGT）は，フィブリン形成の前段階までの凝固反応について蛍光基質を用いた方法で，凝固機能評価法として国外で開発された[17]。TGTでは反応の開始時間であるLag time, ピーク値（Peak Th），ピークに達する時間（ttPeak），総トロンビン生成量（ETP）などのパラメータで定量的に凝固機能を評価できる。我々は，トリガー試薬に低濃度の組織因子（TF）とリン脂質（PL）存在下にAPTTの活性化剤であるエラグ酸とを混合した方法を開発した。この方法で血友病A患者の低濃度域のFVIIIを反映した[18]。矢田らはFVIII:Cが約1.0IU/dLにも関わらずほとんど出血症状を示さない中等症血友病A患者の凝固機能がTGTによってFVIII:C 5-10.0IU/dL相当であること明らかにした。また，TGTは先天性重症血友病AよりもaFVIIIiの凝固機能が障害されることを明らかにし重篤な出血症状を反映した[19]。

一方，凝固・線溶検査であるトロンビン・アンチトロンビン複合体（TAT）やプラスミン・プラスミンインヒビター複合体（PIC）は抗原抗体反応による複合体を検出し，凝固および線溶が亢進した場合の複合体の検出は可能だが，機能低下についての評価は難しい。また凝固と線溶反応は連続した反応であるにもかかわらず，両者を包括的に評価できるシステムは構築されていなかった。我々は，患者血漿に共通のトリガー試薬としてTF/PL/組織プラスミノーゲンアクチベータ(t-PA)を添加し，トロンビンとプラスミンを各々の蛍光基質を用いて検出することで凝固線溶の連続する反応を捉えた[20]。本反応は，フィブリノゲンがフィブリンに変換されたフィブリンを溶解するプラスミンを検出できる。先天性血友病20例ではトロンビン生成は低下するがプラスミン生成は正常と同レベルかわずかに高いことを明らかにした[20]。また重篤な出血をきたすaFVIIIiのモニタリングにT/P-Gが有用で，凝固機能の極度の低下をフィブリン溶解であるPlasminピークがフィブリン生成低下の現象をPlasmin産生が抑制されることで重篤な凝固障害を反映し，機能回復時にはPlasmin生成が最も早期に回復することで凝固機能回復を反映できることを報告した[21]。

2. 凝固波形解析（Clot waveform analysis: CWA）

凝固波形解析(Clot waveform analysis: CWA）は透過光分析による自動凝固分析装置を用いフィブリン形成の全過程をモニタリングすることができる（図4)。CWAを用いて，先天性血友病A（CHA）の凝固機能評価について明らかにした。CHAの臨床的重症度はFVIII:Cにより＜1.0IU/dLを重症，1.0-5.0IU/dLを中等症，5.0＜IU/dLを軽症と分類される。重症型の正確な診断はインヒビターの発生リスクの評価や治療製剤の選択に重要である。従って血友病Aにおける出血性凝固異常症に包括的な凝固機能の評価は必要と考えられた。我々はCWAで得られる凝固波形による透過

度を2次微分して得られた最大凝固加速度（|min2|）の定量的パラメータで，今まで難しかった低濃度の第 VIII 因子活性（FVIII：C；0.2－1.0IU/dL）の微量域の測定系を確立し，血友病 A における＜1.0IU/dL の詳細な病型分類を可能にした[22]。さらに FVIII 遺伝子検査で逆位例は全例で FVIII:C ＜0.2IU/dL であり[23]，CWA による FVIII:C 微量測定の値は重篤な出血症状など臨床的な重症度を反映した[24]。今までの最大凝固速度（|min1|）や|min2|で FVIII の低値を反映できたが，さらに新しくパラメータを作成し，極微量の FVIII を高感度に検出でき，インヒビター保有重症血友病 A では新規パラメータは特に低値を示し，インヒビターの検出スクリーニング法として有用だった（図5）[25]。これは日常検査で APTT の測定によってインヒビターの存在について早期発見でき適切な治療が迅速にできる可能性が高まった。また，CWA は後天性凝固異常症に有用で，aFVIIIi の Type2群で FVIII:C が約2.0 IU/dL の先天性血友病 A と比較すると aFVIIIi が有意に低下することが分かった[8]。また，後天性第 V 因子インヒビター（aFVi）では aFVi は重篤な出血を呈する例より血栓症状きたす場合もあり，臨床症状は多様性を示す。aFVi 例ではPT による CWA で，出血症状を示す群では非出血群に比し Clot time は延長し，最大凝固速度・加速度は低値を示し，凝固機能が障害された[14]。

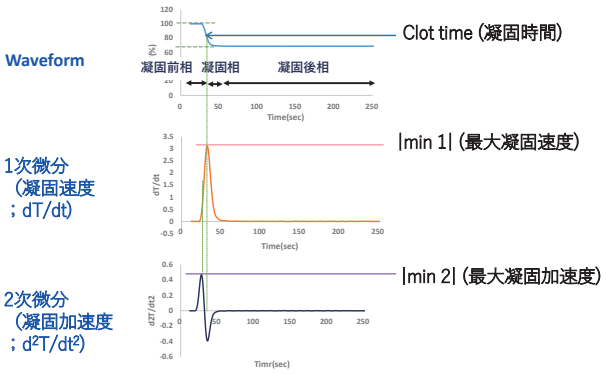


図 4.　CS-2000i® を用いた正常血漿の APTT 凝固波形解析（Clot waveform analysis: CWA）
自動凝固分析装置 CS-2000i を用いた CWA は透過光を分析する。APTT で Ca 添加後より，フィブリン形成前の凝固前相・フィブリンクロット完了までの凝固相・反応終了後の凝固後相の全過程をモニタリングすることができる（waveform）。これを装置内の計算ソフトにより 1 次微分した波形（凝固速度）の最大値を最大凝固速度（|min1|），さらに 2 次微分した波形（凝固加速度）の最大値を最大凝固加速度（|min2|）という。

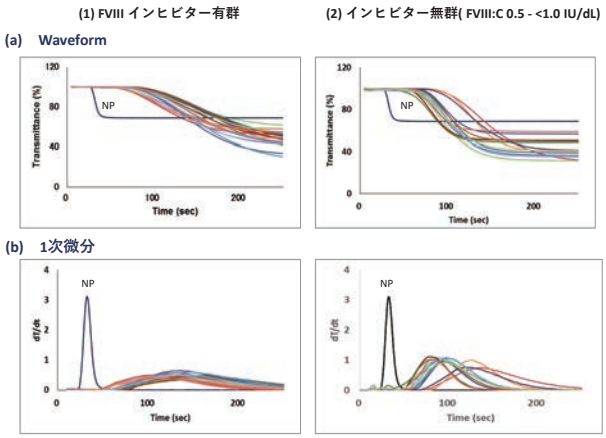


図 5.　先天性血友病 A インヒビター保有あるいは無群の APTT による CWA　（文献 25 改変）
(1) のインヒビター保有群と (2) のインヒビター無（FVIII:C0.5-<1.0IU/dL）を比較すると，(1) の方が Waveform は波形が緩慢で，1 次微分では NP に比し著明にピークが低下する。インヒビター保有群の方が明らかな凝固機能障害を認めた。

多彩な出血症状を示す凝固異常症の鑑別

後天性凝固異常症の aFVi の非出血群では抗 FV 抗体が，抗凝固に主要な活性化プロテイン C（APC）に対する抵抗性を示す APC resistance を保有するため，出血には至らず，凝固と抗凝固のバランスにより，非出血であることを明らかにした[14]。

また，後天性凝固異常症の中でも特に判別が難しい aFVIIIi とリン脂質抗体陽性例（aPL）は，症状が異なるにも関わらず，ともに APTT の延長を認め，FVIII:C が低下する。aFVIIIi では FVIII インヒビターが検出されることで確定診断される一方，抗リン脂質抗体ではループスアンチコアグラント（LA），抗 β_2-glycoptotein I 抗体や抗カルジオリピン抗体などの検査と血栓症状の有無により抗リン脂質抗体症候群（APS）と診断される。簡便な鑑別方法はミキシングテストである。しかしミキシングテストの鑑別には経験豊かな技師の判断が必要である。CWA は aFVIIIi では NP に比し，凝固時間（Clot time）は延長を認め，緩やかなカーブを示すも APS はカーブが NP と同様であった（図6-A）。1次微分波形では，著明に aFVIIIi が APS より低値を示した（図6-B）。最大凝固速度（|min1|）が LA 陽性，かつ血栓傾向を呈する APS では著明に高値を認めた。aPL が非出血あるいは血栓傾向を示す原因の一つと

して，APCに対する抵抗性に差を認める[16]。LA陽性で血栓のリスクについてTGTのLag time，Peak値を用いて評価された[26]。TGTによる解析ではaPLではリン脂質に対する抗体のため，凝固反応の開始は遅れるが，いったん凝固反応が開始されるとトロンビン生成は高値を認める[27]。しかし，出血が重篤なaFVIIIiでは凝固開始は正常と同レベルでもPeak値やピークに達する時間は延長し，トロンビン生成の抑制が顕著である。さらにTGTのAPC添加による評価によってAPSでAPC resistanceを保有し，は血栓の原因の一つを明らかにできた[28]。

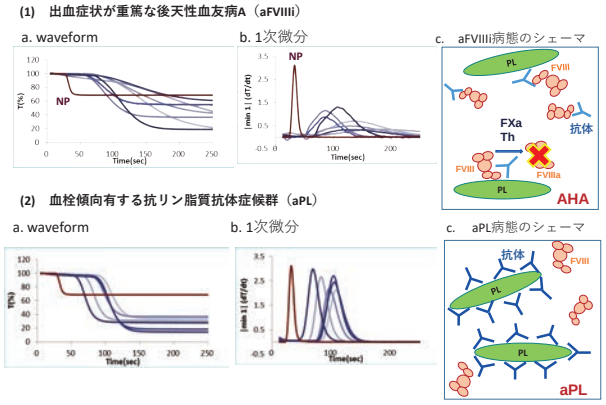


図6. 後天性血友病A（aFVIIIi）と抗リン脂質抗体症候群（aPL）のAPTTによるCWAと発症メカニズムの差異
aFVIIIiのwaveformはclot timeの延長と，1次微分のピークは低下し，凝固機能は障害され，重篤な出血症状をきたす。これは，FVIIIに対する抗体が，PL膜上でFXa生成におけるFVIIIの活性化が著明に障害されることが原因である。一方，aPLもaFVIIIiと同様にclot timeの延長を認める。しかし，1次微分波形のピーク値はほとんど低下を認めない。これはPL膜に対する抗体が，凝固反応の場所を阻害するが，凝固因子がPL膜に結合できると，凝固反応自体は活性化が起こる。両者のメカニズムの差異が臨床症状の差となる。

治療効果判定のモニタリング

先天性血友病Aインヒビターの活性化第VII因子製剤（rFVIIa）やバイパス止血治療のAPCC製剤の止血効果を判断には，ROTEMによる全血を用いた方法が有用であると報告された[29, 30]。しかし，この方法は，検体の保存や，特殊な装置が必要だった。我々は，血漿を用いて汎用性の高い，APTTによるCWAを用いて評価した[31]。しかし，APTTでは外因系凝固がメインのrFVIIaの効果は臨床上，輸注効果が減弱するにもかかわらず検査結果としてCWAパラメータは改善した。そこで，TGTを参考に微量TF存在下のエラグ酸／リン脂質試薬を混合した試薬をAPTT試薬の代わりに用いたCWAでは，rFVIIaのみならず，APCC製剤の輸注効果を反映した[32]。また今まで困難であった治療効果が減弱になった場合の病態をモニタリングできた。バイパス製剤について評価できる新規モニタリング法の開発は画期的だった。最近，血友病Aの新規止血治療製剤ヘムライブラが発売された[33]。本止血製剤は活性型第VIII因子（FVIIIa）代替製剤で，APTTだと*in vitro*の条件下で過大評価してしまう。そこで，上記の混合した試薬をさらに改良した条件下で，CWAを用いたモニタリング法について報告した[34]。本方法では，動物実験結果と同様に，*in vivo*でのヘムライブラの効果について，定量的に評価でき，かつ，他の止血治療製剤（FVIIIや各種バイパス製剤）存在下でも評価ができると考えられる。今後，ヘムライブラの拡大とともにCWAのモニタリングの重要性が高まると予想される。

最後に

凝固機能評価法は，患者病態解析のツールのみならず，パラメータを評価することで，病態を反映できる包括的凝固機能評価方法である。T/P-Gを用いて小児急性リンパ性白血病のL-アスパラギナーゼ療法中の向凝固・低線溶病態について評価され，低線溶病態を把握するのに有用であった[35]。特にCWAは一般的な臨床検査部で稼働している全自動凝固分析装置を用いて解析できるため，汎用性は高い。APTTを用いた凝固機能評価方法は便利だが，ヘムライブラのモニタリングで使用した混合試薬などは，トリガー試薬の工夫によって新たな角度から凝固機能評価ができ，PT/APTTと分けることなく凝固反応をとらえ，凝固・抗凝固製剤に対するモニタリング法への応用が期待される。さらに，我々は，T/P-Gを基にCWAでもtPA添加し，フィブリン形成・溶解反応を500秒以内に測定できる方法について検討中である。今後，この方法を用いて，出血・血栓傾向の両方を網羅し，病態を反映できる方法につい

て開発していきたい。

これらの凝固機能評価方法に今後期待が大きいと考える。

文　献

1. 血栓止血学会。診療ガイドライン2017改訂版
2. 小川孔幸。の診断と治療。**血栓止血誌** 29（3）：262-272; 2018
3. 野上恵嗣。後天性凝固インヒビターの基礎と病態。**臨床血液**　54（10）：361-368;2013
4. 渥美達也。抗リン脂質抗体症候群。**血栓止血誌** 12（6）: 500-508; 2001
5. 家子正裕。抗リン脂質抗体症候群（APS)。臨床に直結する血栓止血学。朝倉英策　編。改訂2版。444-445.中外医学社。2018.
6. Matsumoto T, Shima M, Fukuda K, et al. Immunological characterization of factor VIII autoantibodies in patients with acquired hemophilia A in the presence or absence of underlying disease. ***Thromb Res.*** 104（6）; 381-388. 2001
7. Nogami K, Shima M, Giddings JC, et al. Circulating factor VIII immune complexes in patients with type2 acquired hemophilia A and protection from activated protein C-mediated proteolysis. ***Blood.*** 97: 669-677:2001
8. Matsumoto T, Nogami K, Ogiwara K, Shima M. A putative inhibitory mechanism in the tenase complex resposible for loss of coagulation function in acquired haemophilia A patients with anti-C2 autoantibodies. ***Thromb Haemost.*** 107; 288-301. 2012
9. Neshim ME, Nichols WL,Cole TL, et al. Isolation and study of an acquired inhibitor of human coagulation factor V. ***J.clin Invest.*** 77:405-415;1986
10. Kalafatis M, Simiomi P, Tormene D, et al. Isolation and characterization of an antifactor V antibody causing activated protein C resistance from a patient with severe thrombotic manifestation. ***Blood.*** 99: 3985-3992; 2002.
11. Ajzner E, Balogh I, Haramura G, et al. Anti-factor V autoantibody in the plasma and platelets of a patient with repeated gastrointestinal bleeding. ***J Thromb Haemost.*** 1:943-949.2003.
12. Mitsuhashi T, Takamiya O. Acquired factor V inhibitor-related severe bleeding due to unformed prothrombinase complex. ***Thromb. Res.*** 171:81-83.2018
13. 山崎鶴夫。Factor Vを見直そう:Factor V R2 haplotypeと血栓症。**血栓止血誌** 14(4):310-315, 2003
14. Matsumoto T, Nogami K, Shima M. Coagulation function and mechanisms in various clinical phenotypes of patients with acquired factor V inhibitors. ***J Thromb Haemost.*** 12（9）; 1503-12. 2014.
15. 堀田哲也，小池隆夫，抗リン脂質抗体症候群の病態と治療の最新の理解。**日内会誌**　97：1334-140,2008
16. Nojima J, Iwatani Y, Ichihara K, et al. Acquired activated protein C resistance is associated with IgG antibodies to protein S in patients with systemic lupus erythematosus. ***Thromb.Res.*** 124:127-131,2009
17. Hemker HC, Giesen P, Al Dieri, et al. The calibrated automated thrombogram（CAT）: a universal routine test for hyper- and hypocoagulability. ***Pathophysiol Haemost Thromb*** ; 32:249-53: 2002
18. Matsumoto T, Shima M, Takeyama M, et al. The measurement of low levels of factor VIII or factor IX in hemophilia A and hemophilia B plasma by clot waveform analysis and thrombin generation assay. ***J Thromb Haemost.*** 4（2）; 377-384. 2006
19. Yada K, Nogami K, Wakabayashi H, et al. The mild phenotype in severe hemophilia Awith Arg178His mutation is associated with

enhanced binding affinity of factor VIII for factor X. ***Thromb Haemost.*** 109; 1007-1015 ***Thromb Haemost.*** 110; 761-768. 2013

20. Matsumoto T, Nogami K, Shima M. Simultaneous measurement of thrombin and plasmin generation to assess the interplay between coagulation and fibrinolysis. ***Thromb Haemost.*** 110; 761-768. 2013
21. Takeyama M, Nogami K, Matsumoto T, et al. Possible assessment of coagulation function and haemostasis therapy using comprehensive coagulation assays in a patient with acquired haemophilia A. ***Haemophilia.*** ; 23 (1) : e46-e50. doi: 10.1111/hae.13134.2017
22. Shima M, Matsumoto T, Fukuda K, et al. The utility of activated partial thromboplastin time (aPTT) clot waveform analysis in the investigation of hemophilia A patients with very low levels of factor VIII activity (FVIII:C) . ***Thromb Haemost*** ; 87 (3) : 436-41.2002.
23. Fukuda K, Naka H, Morichika S. et al. Inversion of the Factor VIII Gene in Japanese patients with severe hemophilia A. ***Int. J. of Hematol*** ; 79: 303-6.2004.
24. Shima M, Matsumoto T, Ogiwara K, et al. New assays for monitoring haemophilia treatment. ***Haemophilia*** ; 14 (3) :83-92.2008
25. Matsumoto T, Nogami K, Tabuchi Y, et al. Clot waveform analysis using CS-2000i™ distinguishes between very low and absent levels of factor VIII activity in patients with severe hemophilia A. ***Haemophilia*** DOI: 10.1111/hae.13266. 2017
26. Devreese K, Peerlinck K, Hoylaerts M.F. Thrombotic risk assessment in the antiphospholipid syndrome requresmore than the quantification of lupus anticoagulants. ***Blood.*** 115:870-878;2010
27. Liestol S, Sandset P.M., Mowinckel M.C., et al. Activated protein C resistance determined with a thrombin generation-based test is associated with thrombotic events in patients with lupus anticoagulants. ***J Thromb Haemost.***; 5 (11) :2204-10: 2007
28. Matsumoto T, Nogami K, Shima M. A combined approach using global coagulation assays quickly differentiates coagulation disorders with prolonged aPTT and low levels of FVIII activity. ***Int J Hematol.*** 105 (2) : 174-183. 2017
29. Furukawa S, Nogami K, Ogiwara K, et al. Systematic monitoring of hemostatic management in hemophilia A patients with inhibitor in the perioperative period using rotational thromboelastometry. ***J Thromb Haemost*** ; 13 (7) :1279-84. doi: 10.1111/jth.12987.2015
30. Ogiwara K, Nogami K, Matsumoto T, et al. Tissue factor pathway inhibitor in activated prothrombin complex concentrates (aPCC) moderates the effectiveness of therapy in some severe hemophilia A patients with inhibitor. ***Int J Hematol.*** 99 (5) :577-87. doi: 10.1007/s12185-014-1572-4. 2014
31. Shima M. Understanding the hemostatic effects of recombinant factor VIIa by clot wave form analysis. ***Semin Hematol.*** ;41 (1 Suppl 1) :125-31: 2004
32. Haku J, Nogami K, Matsumoto T, et al. Optimal monitoring of bypass therapy in hemophilia A patients with inhibitors by the use of clot waveform analysis. ***J Thromb Haemost.*** 12 (3) ; 355-362. 2014
33. Shima M, Hanabusa H, Taki M, et al. Factor VIII-Mimetic Function of Humanized Bispecific Antibody in Hemophilia A. ***N Engl J Med.*** 26;374 (21) :2044-53. doi: 10.1056/NEJMoa1511769: 2016
34. Nogami K, Matsumoto T, Tabuchi Y, et al. Modified clot waveform analysis to measure

plasma coagulation potential in the presence of the anti-factor IXa/factor X bispecific antibody emicizumab. ***J Thromb Haemost.*** :16（6）:1078-1088. doi: 10.1111/jth.14022. 2018

35. Ishihara T, Nogami K, Matsumoto T, et al. Potentially life-threatening coagulopathy associated with simultaneous reduction in coagulation and fibrinolytic function in pediatric acute leukemia after hematopoietic stem-cell transplantation. ***Int J Hematol.*** Jul;106（1）:126-134. doi: 10.1007/s12185-017-2213-5.2017

紹興文理学院医学院（School of Medicine, Shaouxing University）訪問記

Report of the visit to School of Medicine, Shaouxing University

稲本　俊
Takashi Inamoto
医療教育・研究センター
Education and Research Center for Health Care

2018年6月27日から29日の3日間，中華人民共和国浙江省にある紹興文理学院医学院（School of Medicine, Shaouxing University）から招待され，訪問しました。紹興市は上海から列車で1時間半くらいの所にあり，紹興酒の産地として有名で，南宋の時代からあるという都市です。また，魯迅の生家があることでも知られています。今回の訪問は，1昨年，非常勤研究員として本学に在籍し，昨年4月から紹興文理学院医学院に着任した田海氏の紹介によるもので，淀井淳司氏（本学非常勤講師・特別研究員），山内清明氏（本学非常勤講師）と一緒に訪問しました。

初日の夕方に，紹興文理学院医学院副院長の張剣氏，田海氏，紹興市人民医院病理の孫愛静氏らと会談し，紹興文理学院医学院での研究・教育，附属病院での診療について説明を受けました。張剣氏は長崎大学医学部，孫愛静氏は福井大学医学部への留学の経験があり，二人とも流ちょうな日本語を話されました。日本へ留学した経験のある研究者が1つの大学に何人もおられるのには驚きました。

翌日の朝は，田海氏の関係する紹興文理学院医学院医師・大学院生（約20名）のセミナーで講演をしました。山内清明氏は「乳癌の治療とメニン」のことを，淀井淳司氏は「チオレドキシン研究の歴史と展望」について講演されました。私は，「天理医療大学での研究」と題して，本学の二人の教員の研究を紹介しました[1, 2]。参加者からは，その物質のリン酸化は研究されているのかとか，ノックアウトマウスは大学で保有しているのかといった質問がありました。

午後からは，紹興文理学院医学院の1・2回生（100名余）への講義を行いました。山内清明氏は「遺伝性乳癌卵巣癌症候群（HBOC）の治療」について，淀井淳司氏は「チオレドキシン研究の推移から見た研究への取組み」について講義をしました。私は，「天理医療大学での研究に関わる教育」と題して平成29年度本学臨床検査学科4回生の卒業研究の中から3件の研究を紹介し，本学の教育の成果について講義しました。学生からは教科書以外にどのような書物を学べばよいかとか，医師になるにはどのような勉強が必要かといった質問が

ありました。教育の状況が違うであろう学生にどのように答えたらよいのか戸惑いましたが，常に患者のことを考えて，勉強し，行動することが大切だと話しました。

その日の昼には紹興文理学院の共産党書記柳國慶氏らと会談し，本学と紹興文理学院医学院との研究と教育の面での交流について意見交換を行いました。また，その次の日の昼には，紹興文理学院国際交流科科長徐金中氏らと会談し，本学と紹興文理学院医学院との国際交流について意見交換を行いました。紹興文理学院は日本の中部大学と大学交流協定を結んでいるようです。この訪問を端緒として，本学と紹興文理学院との間で，教員・研究者や学生間の交流を進めていければとよいと思います。

3日目の午前中は張剣氏，田海氏，孫愛静氏の案内で，紹興文理学院医学院付属病院である紹興市人民医院を見学しました。紹興市人民医院は，数カ所ある紹興文理学院医学院の付属病院の内の最も大きな病院で，ベッド数が2,000，1日の外来受診者数が6,500名という，天理よろづ相談所病院の倍くらいの規模の病院でした。入院と外来は同じ建物内にあり，リハビリテーション・センターが別棟にありました。婦人科はありますが，産科はなく，臓器移植は行なっていませんでした。

外来は天理よろづ相談所病院と比較してさほど広くなく，混雑していましたが，VIP用には別の診察室が設けられているとのことでした。漢方療法は，國醫と呼ばれて，通常の西洋医療と並行して行われており，患者の希望により選ぶことができるようでした。

画像診断の検査機器については通常のX線検査，CT，MRIなどは天理よろづ相談所病院と同程度に整備されていました。紹興文理学院で開発したというCTも使用されていました。ただ，検査を受ける患者はあまり多くないようで，検査室はさほど混雑していませんでした。病理診断部門で扱う検査は，術中迅速検査1日約50件，病理検査1日300～500件で，通常の染色，免疫染色，蛍光染色，PCRなどの検査が行われていました。遺伝子診断やFACSを用いた細胞の診断は別の施設に検体を搬送して行っていました。

注目したのはトレーニングセンターが病院内に設けられているところでした。トレーニングセンターは2階の広いスペースを占めOSCE，救急蘇生，ICU，手術室，内視鏡検査などのトレーニングを行うことができるように整備されており，様々なシミュレータも用意されていました。そこで，医学生400名が臨床実習の一環としてトレーニングを行い，研修医600名が臨床研修のトレーニングを行っているようです。なお，看護学生のためのトレーニングセンターは別の付属病院に設置されているとのことでした。

リハビリテーション・センターは入院・外来棟とは別の建物にあり，広いスペースを占めて，理学療法，作業療法，心理療法，音楽療法，漢方療法（按摩・はりきゅう等）が行われていました。

今回の紹興文理学院医学院の訪問で，中華人民共和国の医療の状況と医療者を育てるための教育の状況を垣間見ることが出来ました。医療の水準は日本と大差がないと思われますが，貧富の差や保険制度の違いにより日本とは違った問題を抱えていると感じました。ただ，医療者の教育には日本に比べて多くの投資がされていると思います。これからは中華人民共和国の医療者や医療を学ぶ学生との交流を深めて，相互に理解し，共に学んでいくことが必要だと感じました。

参考文献

1. Ariyoshi M, Iwai-Kanai E, Matoba S：D-Glutamate is metabolized in the heart mitochondria. Scientific Reports | 7:43911 | DOI: 10.1038/srep43911
2. Tomioka M, Toda Y, Mañucat NB, Akatsu H, Fukumoto M, Kono N, Arai H, Kioka N, Ueda K: :Lysophosphatidylcholine export by human ABCA7. BBA - Molecular and Cell Biology of Lipids 1862 (2017) 658–665
3. 平成29年度天理医療大学臨床検査学科卒業研究発表会抄録集

第27回日本Cell Death学会学術集会を主催して

Conference Report as a Vice President: The 27th Annual Meeting of the Japanese Society for Cell Death Research

金井恵理
Eri Iwai-Kanai
天理医療大学医療教育研究センター，京都府立医科大学循環器腎臓内科学
Center for Medical Care Education and Research, Tenri Health Care University
Department of Cardiovascular Medicine, Graduate School of Medicine, Kyoto Prefectural University of Medicine

この度，伝統ある医学生物学系学術集会を主催するという貴重な経験をさせていただいたのでここに報告する。主催したのは**日本Cell Death学会の第27回年次学術集会**で，長く研究室を一緒にさせていただいている京都府立医科大学循環器腎臓内科教授・的場聖明先生とともに，2018年7月27-28日の2日間にわたり京都で開催した（図1）。

日本Cell Death学会は，「細胞死研究」を軸とした学会で，実に30年近くもの歴史がある。会員の半分が臨床医学に従事する医師，半分が基礎研究者で，基礎研究者には医師や歯科医師だけでなく生物学研究者から薬剤師，臨床検査技師，最近では看護師や保健師など様々な基盤を持つ研究者たちがふくまれる。多様な立場の研究者が一堂に

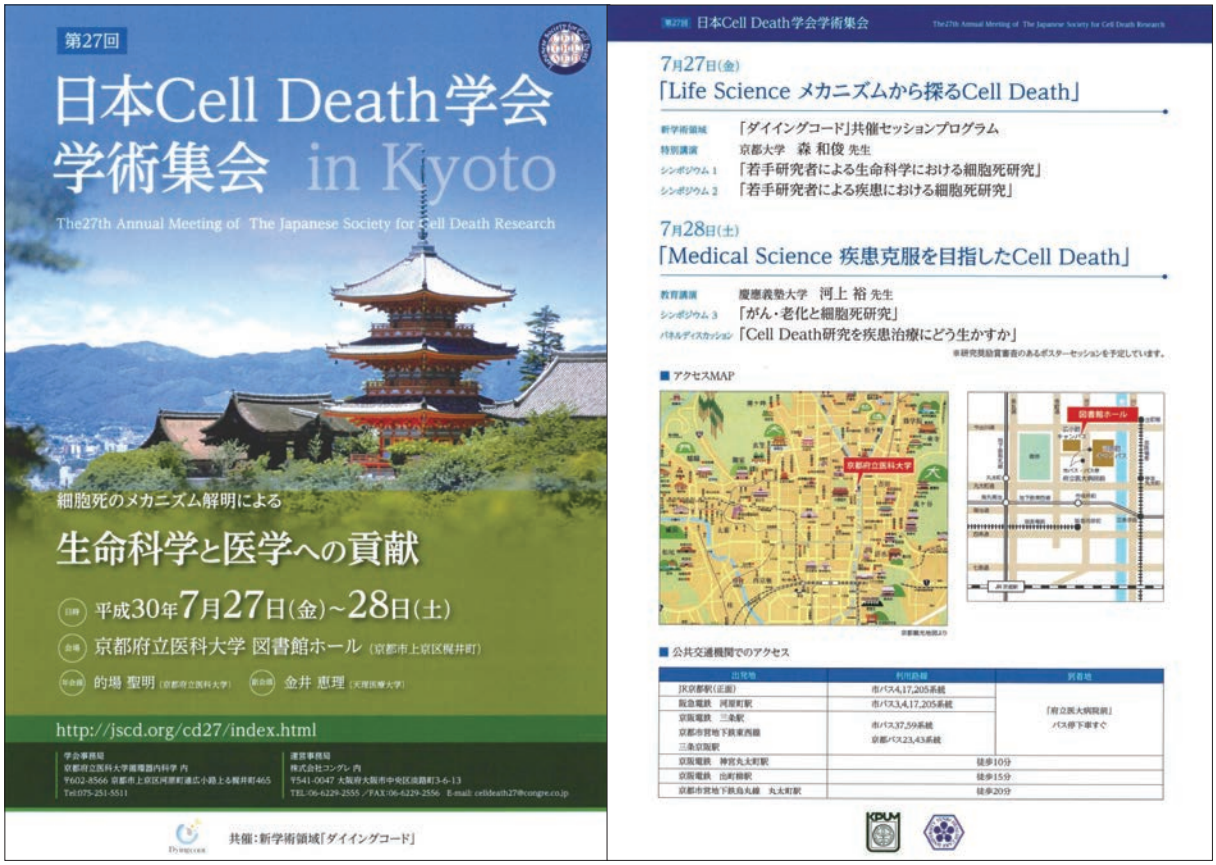


図 1.

集って議論できるこのような会は，学会の乱立する昨今においても稀有な存在である。学術集会を構築するにあたり，最も苦心したことが，この様々な立場の参加者全員に勉強になるプログラム作りであった。

初日は**Life Science Day**として，主に**細胞死の機序や制御機構と中心に構成**し，文部科学省・日本学術振興会採択の新学術領域「ダイイングコード」と共催とした。**特別講演としては，京都大学理学研究科教授・森和俊先生**においでいただき，「小胞体ストレス応答」に関するご講演をお願いした。先生はアルバート・ラスカー賞，日本学士院賞などを受賞され，毎年ノーベル賞発表の時期にニュースや新聞でお名前の挙がる方であるが，難しいお話を非常にわかりやすく，かつ夢のある形でご講演いただいた。

本会では「若い方々により積極的にかつより自由に議論いただく」というコンセプトも掲げた。このため，**若手研究者対象のシンポジウム**という形で「若手研究者による生命科学における細胞死研究」「若手研究者による疾患における細胞死研究」という2つのセッションを組んだ。若い研究者たちがシンポジストとなることで，重鎮の先生方も心なしかいつもより生き生きと議論されていたように感じたのは，気のせいだろうか?

若い研究者が多く発表する**ポスターセッションでは審査**の形を取り，合計26演題のうち1演題に最優秀研究奨励賞，2演題に優秀賞をお贈りした。ここでも多くの方々が熱心な議論が繰り広げられていたのを見ると（図2-4），成果が見えるようになるまで時間のかかる基礎研究は下火と言われて久しいが，基礎研究の将来も明るいのではないかと希望を感じた。

二日目は**Medical Science Day** として，**疾患克服を目指した臨床的な話題を中心に構成**した。まず，現在医療の場で最重要課題の両輪である「**老化**」と「**がん**」**についてシンポジウム**を行った。「老化」では京都大学神経内科学教室山門穂高先生からパーキンソン病，九州大学第三内科教授小川佳宏先生から生活習慣病の話題，「がん」では京都大学皮膚科学教室本田哲也先生から皮膚がん，大阪大学消化器内科学教室牧野祐紀先生から肝がんの発症メカニズムに関するご発表をいただいた。次に，これらの疾患克服にせまる話題に引き続き，「**がん免疫療法**」**に関する教育講演**を日本がん免疫学会理事長・慶應義塾大学教授河上裕先生にお願いした。この分野で京都大学本庶佑博士がノーベル医学生理学賞を受賞されたのは実にこの3か月後であり，きわめてホットな話題について勉強させていただいた。

会頭講演では，私たちの研究室の一貫した研究テーマである心筋におけるミトコンドリアエネルギー代謝について，的場聖明先生がご講演くださった。私たちの研究室は患者の診断・治療を主とする臨床医学教室に所属するが，臨床医が行う基礎研究は，基礎研究者が行う研究とも，臨床医が行う臨床研究とも趣が違う。臨床医の多くは大学院の一時期に基礎研究に携わるが，卒業後は全くの臨床業務に戻ることが多い。しかしその中の何人かでも基礎研究に魅力を感じる人が増えるのではないかと期待できるようなご講演であった。社会に還元できる医学研究を目指すには，様々な立場の人が様々な視点で研究することが必要だろうと思っている。

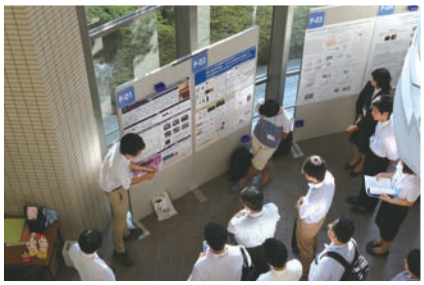


図 2.

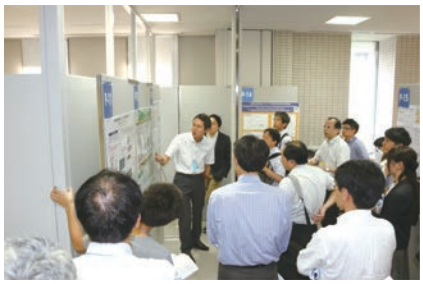


図 3.

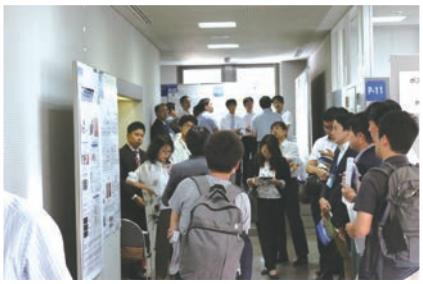


図 4.

さて，研究成果を患者の治療に役立たせることは，医学研究者みんなが目指す最終的な目標である。しかし，その実現には様々なハードルが横たわる。本会の最後には，**パネルデイスカッションとして，「細胞研究を疾患治療にいかに生かすか」**について知見を深めた。まずは個体間の治療感受性の差からこれから無視できないゲノム医療について，京都大学腫瘍内科金井雅史先生からご講演をいただいた。次に基礎研究成果を創薬へと結びつける支援と課題について，東京大学創薬機構小島宏建先生にご発表いただいた。最後に現在実際に基礎研究を臨床展開している造血器腫瘍治療の例を，京都府立医科大学血液内科学教授黒田純也先生にご紹介いただいた。現時点で議論をまとめるには難しい内容ばかりであったが，研究の最終目標に近づくためには，自分の得意分野だけでなく，様々な取り組みを勉強していく必要があると感じた熱いセッションだった（図5）。

図 5.

終わってみれば200名を越す方々にご参加いただいた。暑い盛りでの京都の開催，いかに快適にそれでいていかに活発な議論のできる環境を用意できるか，またせっかくの京都ご来訪，議論の合間には京都らしさも楽しんでいただきたいと懇親会などの趣向も凝らした。しかしながら振り返ると，会場の動線やセッションの並びなど，反省すべきところはいくつも出てきた。願わくば，本学術集会ご参加の様々な立場のみなさん全員が，それぞれの研究に生かせるようなお土産を，一つでも持って帰っていただけていたらなあと思うばかりである（図6）。

図 6.

Next-generation-sequencerを用いた細菌の全ゲノム解析方法

Method for whole genome analysis of bacteria using Next-generation-sequencer

野口延由[1, 2)]，中村彰宏[1)]，小松　方[1)]
Nobuyoshi Noguchi, Akihiro Nakamura, Masaru Komatsu
[1)] 天理医療大学 医療学部 臨床検査学科，[2)] 天理よろづ相談所病院 臨床検査部
[1)] Department of Clinical Laboratory Science, Division of Health Science, Tenri Health Care University, [2)] Department of Laboratory Medicine, Tenri Hospital

Keywords: NGS, *Escherichia coli* ST131, ESBL

【Next-Generation-Sequencerとは】

近年の分子生物学の発展はDNAシーケンサーの技術革新によるものが大きい。2000年半ば，従来より行われてきたサンガー法は，4種類のdNTP（dATP，dGTP，dCTP，dTTP）と1種類のddNTP（ddATP，ddGTP，ddCTP，ddTTPのいずれか）を用いてDNA合成を行ない，それぞれのddNTPを取り込んだ時点で反応が停止し鎖の長さの異なる様々なDNA断片が得られ，これを4種類ごとに行うことで，DNAの塩基配列を解読することができる。しかし上記のサンガー法を原理としたDNAシークエンスとは異なり，塩基配列を高速かつ膨大な量を読み出せる装置「次世代シーケンサー（Next-Generation-Sequencer：NGS)」が開発された。塩基配列を並列に読み出せるDNA断片数が，サンガー法に比べて桁違いに多く，圧倒的な低いコストと短時間で解析することを可能にする。DNAシーケンサーシェア最大手のIllumina社は開発を牽引してきた。次世代シーケンサーの登場以来，ゲノム解析のスループットは半導体における「Mooreの法則;半導体の集積密度は18〜24カ月で倍増し，チップは処理能力が倍になってもさらに小型化が進むという法則」をしのぐペースで高まってきた。ヒトゲノム解読に2003年に成功した国際プロジェクト（Collins FS et al. Nature. 2003）では，塩基配列の解読に13年という時間と，30億米ドルもの費用を費やした。これに対し現在では，1000米ドルほどの費用で数日間で解析可能となってきた。

現在では新たなタイプのシーケンサーの開発も行われている。代表的なものとしてOxford Nanopore Technologies社はナノポア方式のシーケンサーMinIONを開発しており，膜タンパク質に形成したナノサイズの穴（ナノポア）にDNAを通し，その際のイオン電流の変化で塩基配列を読みだす。精度は従来のものと比べて劣るが，機器購入のための初期費用が安く，持ち運び可能（縦3cm，横10.5cm，高さ2cm）であるため発展途上国での応用などが期待されている（Figure 1.)。

Figure 1. MinION（Oxford Nanopore Technologies HPより）

【NGSを用いたゲノム解析】

筆者らの研究テーマは「抗菌薬耐性菌の世界的パンデミッククローン特有の遺伝子の追求」であり，これを行うためにNGSを用いて流行株の全ゲノムデータと非流行株の全ゲノムデータを比較し，解析を行うことにより流行株特有の遺伝子の抽出を行っている。

まずNGSを使用し解析するにあたり，ハイスペックのPCが必要となる。例えば，Macintosh（Mac）で一般的に使用されている内臓メモリが4～8gigabyte（GB）のスペックでは，*Escherichia coli*の全ゲノムデータの解析をするのに必要な時間は1日以上の時間を要する。また，解析ソフトを動かすことすらできないことがある。そのため著者らはデスクトップ型PCのなかでもハイスペックなiMac Pro（Apple社）（3.2GHz Intel Xeon W）を使用し，内臓メモリ数は64GBに増設している。またOSはMacもしくはLinuxを推奨する。理由は解析ソフトはスクリプト言語を用いたソフトであり，使用するにはMacのソフトウェアでいう「ターミナル」を用い，コマンド操作にて使用するからである。変異解析を実施するために行う解析ソフトを用いた手順をFigure 2.に示す。NGSでは，まずリードと呼ぶ100basepairs（bp）程度（設定により変更可能）の塩基配列が5000万本得ることができる。同じ領域の遺伝子配列が何本もリードとして得られるため，読み取りエラーを検出するためのquality checkを行う。その後，参照配列（NCBI：https://blast.ncbi.nlm.nih.gov/Blast.cgiより入手）との同じ遺伝子配列とのマッピングを実施し，変異解析を実施，変異部位のアノテーションを付与する。アノテーションとは遺伝子配列に関連するタンパク質情報を注釈として付与するという意味である。

著者らは，上記の操作を経て得らたデータを元にそれぞれ遺伝子の機能について検討を行うことで，世界的パンデミッククローンである高病原性かつ多剤耐性であるE.coli ST131が流行している要因の追求を行っている。この一連の流れに要する時間としては，これまで使用していたMacbook Proでは約1日ほど要していたが，現在

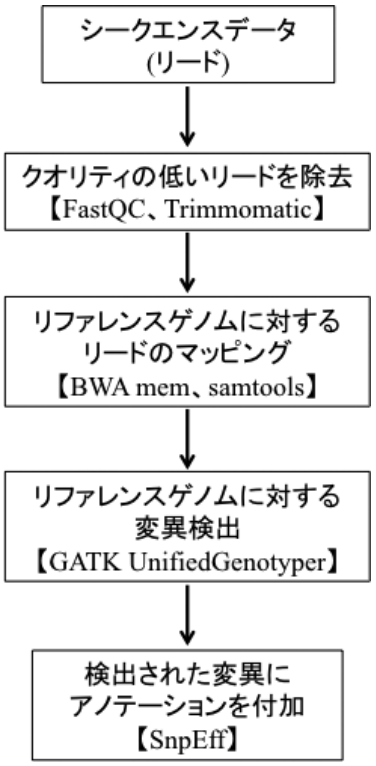


Figure 2. NGS 解析フローチャート

使用しているiMac Proでは約2～3時間ほどで解析は終了する。これらにて得られた膨大なデータはスクリプト言語を作成し，Excel上にコンバートを行いExcel標準の関数を使用することでデータの解析の円滑化を行うことが可能である。

上述した解析法以外に，著者らは薬剤耐性遺伝子がコードされているR-プラスミドの環状化をNGSを使用することで，既知のプラスミド構造との配列との比較を行っている。R-プラスミドは2本鎖の環状DNAであるため，NGSより100bpほどのリードが5000万ほど得られ，これらをアセンブリという操作で環状構造化させることが可能となる。アセンブリとはリードを繋ぎ合わせることにより1本鎖にすることができ（近づけることが可能），解析ソフトはCanuというアプリケーションを使用している。

上記では一部の方法を説明したが，その他にも材料から直接DNA抽出を行いメタゲノム解析を行う方法や，潜在的にあるがん遺伝子の探索等も行われている。先述したとおり，MinIONはこれまでのNGSとは異なった方法でのNGS解析方法を使用しておりデメリットはあるものの比較的安

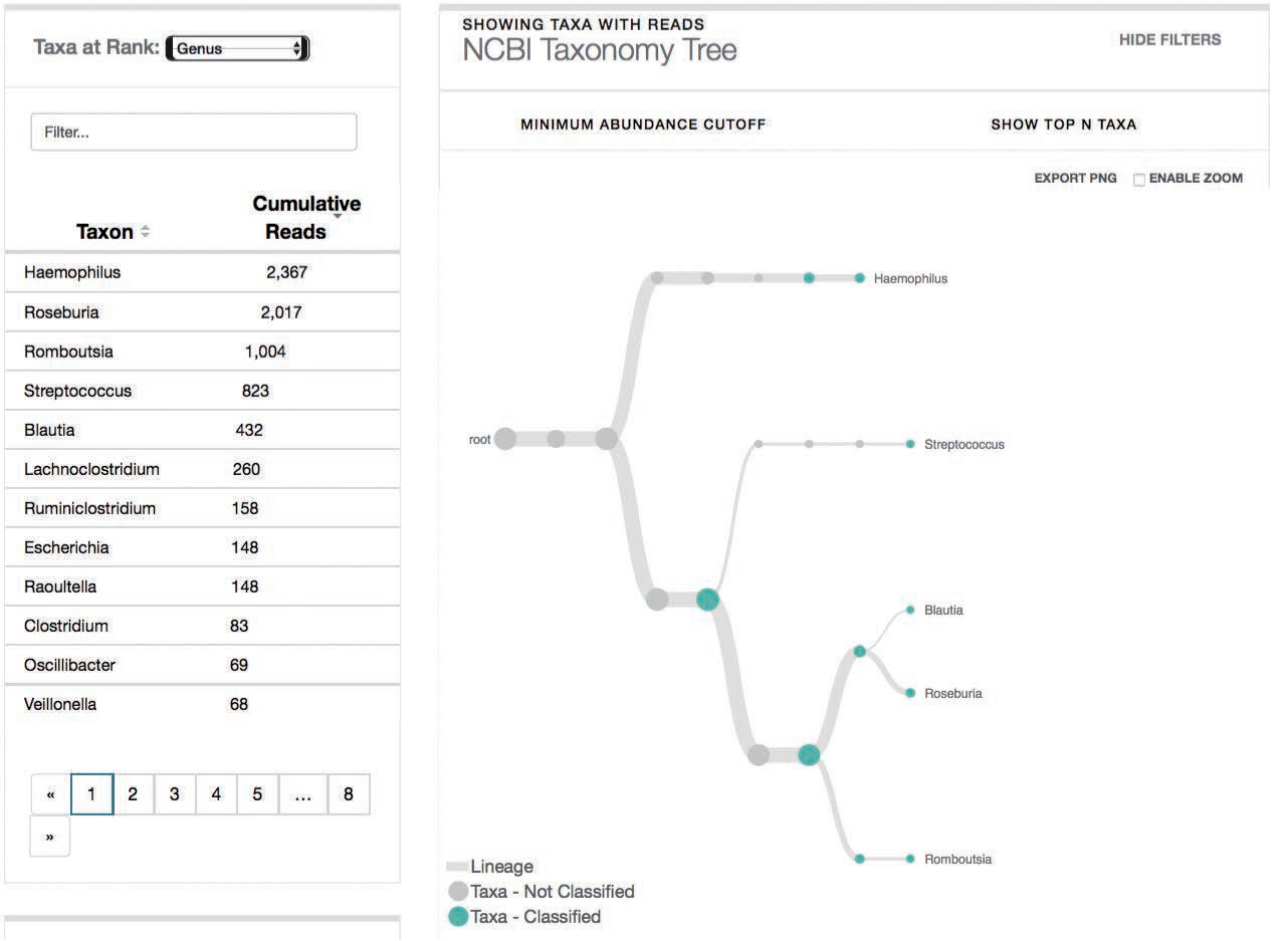


Figure 3. 16S rRNA を用いたメタゲノム解析結果
図左側の Taxon にはリードデータを元にマッチングした菌種が表示されており，その右側にはマッチングしたリードの数が表示されている。図右側には検出された菌種が系統樹様に表示されている。

くシーケンスを行うことができる。また排出されるリードもショートリード（数百 bp）ではなくロングリード（平均1Kbp以上）のためGC比の影響を受けにくく，Illumina社等で使用しているシークエンス原理では読めなかったGCリッチな部分の解析も可能である。G-C間の結合は，A-T間のものよりも水素結合の数が1つ多く，そのため結合力が強くなるため，GCリッチなDNAほど解読が困難となりショートリードでは影響が出やすい。Illumina社で得られたショートリードと組み合わせたHybrid Assembly[1] も可能となってきている。

読み取り精度がIllumina社の反応原理の精度と比較して10%程度のエラーが発生するため，ポイントミューテーションなどのピンポイント変異の解析には向いていないが，ドラフトシークエンス（100%は解読されてはいないが，おおよその全貌は解読できたというシーケンス），プラスミド構造解析および16S rRNAを用いたメタゲノム解析（微生物群集のゲノムを培養に依存することなく網羅的に解析）等では活躍が期待される[2]。実際にも今期の卒業研究にて全容不明のプラスミド解析を行い内容を明らかにしたり卒研[3]，プレ段階ではあるが糞便からの16S rRNAを用いたメタゲノム解析を行い腸内フローラの解析にて使用することができた（Figure 3.）。

【おわりに】

目覚ましい技術革新により，シークエンサーという複雑な装置の利用が，個人の研究者へと広げられている。Mooreの法則になぞらえて語られるシークエンスコスト同様に，シークエンスの技術革新もまだ停滞がみえない速度で進歩している。

各社から様々な原理を使用したNGS装置が開

発されておりそれぞれメリット・デメリットが存在する。ゲノム解析を行うにあたり，目的に適したNGS装置を使用し解析ソフトの種類およびパラメーターを注意して設定する必要がある。

引用文献

1）Antipov D. et al. hybridSPAdes: an algorithm for hybrid assembly of short and long reads. Bioinformatics. 2016 Apr 1;32（7）:1009-15.

2）Mitsuhashi S, et al. A portable system for rapid bacterial composition analysis using a nanopore-based sequencer and laptop computer. Sci Rep. 2017 Jul 18;7（1）:5657.

3）長谷川 幸揮，野口 延由，小松 方 Next-Generation Sequencingを用いたβ−ラクタマーゼ産生腸内細菌科細菌の全ゲノム解析方法の確立 平成29年度 天理医療大学 臨床検査学科 卒業研究論文集. 2017 p58-62

分娩見学実習を行った学生の学び
What students learned from their childbirth observations -from their reports-

田村博美[1)]，塚田桃代[1)]，中村喜代美[2)]，江南宣子[1)]
Hiromi TAMURA, Momoyo TSUKADA, Kiyomi NAKAMURA, Nobuko ENAMI
天理医療大学医療学部看護学科[1)]，開業助産師[2)]
[1)] Faculty of Nursing, Department of Health Care, Tenri Health Care University
[2)] Practicing midwife

Ⅰ．緒　言

母性看護学実習における分娩見学は，学生にとって多くの学びを得ることや学習意欲を高めることができる。また，分娩に対するイメージの肯定的な変化，出産・育児に関する考え方の変化，親への感謝，生命誕生の感動など，分娩見学は看護職としての自己の在り方を考える機会となると報告されている（飯島ら，2016）。

本学の母性看護学実習は4回生の前期で実施している。4回生までに周産期における女性の看護をイメージできるように講義と演習などを行い，試験を経て単位を取得している。そのあとに4回生の母性看護学実習が始まる。学生は，沐浴の実際や分娩見学といった技術の実践や命の誕生場面を共に過ごすことを母性看護学実習に期待している。そこで，教員は，学生の体験や経験が良い影響につながるように，分娩見学の機会を出来るだけもてるよう臨床側と大学が協力をして実習のスケジュールに組み込むように調整をしている。臨床指導者（帝王切開では手術室の管理者にも協力を得ている）と，分娩される妊婦および産婦・家族の承諾と協力を得て，経腟分娩や帝王切開の見学に，学生が立会い分娩に臨むことができるようにしてきた。

臨床指導者側の配慮・協力も得られて続けられてきた。2018年度学生の分娩見学者数は過去二年間よりも増加していることや，分娩見学後の学生のレポート内容から，本学の母性看護学実習における分娩見学の効果を具体的に明らかにしたいと考えた。

Ⅱ．研究の背景

分娩見学をする学生は，「母性性・女性性」「身体の神秘と生命の尊厳」を多く語っており，講義や演習で学んだことを確認するだけでなく，新しい知識やモラル，哲学的な視点も含めて学習していたことから分娩に立ち会う実習が看護学生にとって非常に意義のあることであると述べている（大野，2001）。学生は，分娩に立ち会うことで母性看護学実習の到達目標に近づき達成感を得て，さらに，自己肯定感などが高まると考える。そして，学習意欲と周囲の人たちとの関わりを通して自己の看護感を作り上げていくのではないかと思われる。

一方，学生が持つ母性看護に対するイメージの変化については，「新しい命が生まれる，明るく輝かしい場」「ポジティブにとらえる過程」「短期間で変化する目まぐるしい領域」など母性看護の特徴である急性期，生命誕生の場であることを印象として挙げている（谷野ら，2014）。

このことから，分娩見学実習を行うことは，学生とっては，自分の思いや母性看護の知識と実際がつながり，学習効果が高まりより理解できるのではないかと考えている。

男子学生は，母性看護学実習において自分なりの結婚や出産に対する価値観を深め，看護者に必要な命を大切に思う気持ちを再認識し，男性だからこそ，夫の視点に沿った支援が必要であるといった母性実習での学びを見出していたと述べている（井田ら，2011）。また，男性としての役割として，結婚後，自身の妻や子に対しての支援の枠が広がると考えていることや，妻のパートナー，夫として妻を気遣い女性を理解し，出産・育児に積極的に協力できる存在ではないかと捉えている（尾原ら，2009）。

これらのことから，男子学生の母性看護学においては，男子学生の考え方や看護展開に結び付くような関わりを考えることや，教員は指導者や妊産褥婦との間で，男子学生の受け持ちの承諾や協力頂ける実習内容に関してより充実できるようにしたいと考えているため，レポートの学習内容から，男子学生の意見を抽出することは重要であると考えた。

学生が，実習内容の学びを記録するということは，自己の振り返りをすることで，倫理面，コミュニケーション方法，看護について考察することができる。また本学での実習目的には，「妊娠・分娩・産褥期における母体及び新生児の特性を理解し，母児の正常な経過に起こりやすい健康問題とその看護に必要な能力を養う」ことが挙げられ，さらに，目標は，「自己の父性や母性について考え，生命倫理について理解できる。」ことから，学生の分娩見学の学びは実習目標の到達に向かうための実習とも言える。このことから，分娩見学実習を行うことは，女性や家族のライフスタイルを理解すること，チームの一員としての看護職の役割や，自己の健康管理，責任を持つなど学生にとっては意義のある実習と考えられる。

本学の母性看護学実習は10日間である。その実習中に分娩・帝王切開の機会があれば，見学実習であっても倫理的配慮等含めて，目的を持って行動するように指導を行っている。経腟分娩の見学の実際では，臨床指導者と教員は，学生がこの産婦に看護介入できることは何かを導きながら，指導者と共に産婦へのケアを実践する。

また，帝王切開見学の場合，教員は学生と共に手術室に入り手術の進行状態の説明を行うとともに，医師・助産師・看護師の役割・行動，産婦への配慮，新生児誕生の瞬間，その後の母体と新生児のケアなどについて説明，指導をしている。

そこで，今回4回生の学生が記録した分娩見学のレポートから，学生の分娩見学の学びを分析することで，母性看護学の教育に活かすための資料を得ることを目的とした。

前段階として，実習中に分娩見学をした学生3名のGTA（グラウンデッド・セオリー・アプローチ）を使用した研究方法でまとめた内容を本学の2018年9月の教員の研究発表会の場である「リトリート」で報告をしている。学生は，助産師・看護師または医師が，妊婦に対してコミュニケーションをとりながら，何気ない会話のなかで，妊婦が感じる不安の軽減に努めていることを学んでいた。学生は，この分娩見学を通して「観察をすること」を個々の視点をもって実践していたと思われる。また，母性看護学の看護展開方法として，ウエルネス看護診断の視点で考え・アセスメントをすることである。他領域実習で，学生は，疾患から問題点や異常について看護介入を考えることを行ってきたが，妊産婦のセルフケア能力を高め，健康に過ごすための援助を考えることであるという点に気づいたと考えられた。出生後の新生児と母親の処置は同時進行で進められていることから，帝王切開は急性期の看護が必要であると認識していた。また，早期接触を分娩直後に実施している場面を見て学生は，母親は児に触れることで母子相互作用を通して，愛着形成されていくことを実感し学んでいた。帝王切開の肯定感は，愛着形成促進につながるとアセスメントをしている。そこから帝王切開に臨む妊婦への看護を考えることが必要であると学んでいた。これらから，学生は多方面・多角的に，人とのかかわりや看護師としての役割などを考えていることがわかった。以上のことから，今回，多数のレポートを読み取り，分析することは，さらに信憑性のある結果を得，母性看護学の教育に活かせることができるのではないかと考えた。

Ⅲ．研究目的

母性看護学実習で分娩見学をした学生の思いと学びを明らかにする。

Ⅳ．研究意義

母性看護学実習で分娩見学した学生の思いと学びを明らかにすることで，母性看護学の学習効果を明らかにし，分娩見学の学び方を明らかにする。今後の授業・演習・実習に活かすことができる。

Ⅴ．研究方法

1．研究デザイン

質的研究：KJ法

データ収集機関：天理医療大学　医療学部　看護学科

2．研究対象者：平成30年5月7日から8月10日の看護学実習をした天理医療大学　医療学部看護学科4回生で分娩見学をした56名のうち，承諾を得られた学生56人分のレポートとした。

3．データ分析方法

母性看護学実習における分娩見学後のレポートの内容を分析できる形にデータ化する。得られた意味内容のまとまりごとに分割し，名前・ラベルをつける。類似した意味内容を持つコードを集め，共通の性質に名前をつける。それぞれ名付けた意味の分析・考察を行う。レポート内容から抽出された言葉が文脈の中でどのように使用されていたか適宜，研究者とディスカッションを行いながら，信頼性と真実性の確保に努める。レポートをまとめて検討し報告する。

4．倫理的配慮

1）天理医療大学の倫理審査委員会の承認を受けて（承認番号第123号）実施した。

2）母性看護学実習を終えた時点で，個別面接を実施している。レポートの分析については，口頭で学生に伝え承諾を得ているが，書面に残す必要性があるため，新たに対象者に同意書と研究協力の撤回書を作成し同意を得る。

3）課目のレポートの評価は既に終えているため，評価の変更は不可能であること，同意の撤回は評価に影響しないこと，分娩見学がなかった学生の課目のレポート評価は行わないことを口答で説明する。

4）本研究で得られたデータについては，レポートの名前を隠して，データを男女別に分け，名前の部分は，個人特定ができないように名前を伏せてコピーをする。それらをコピーしナンバリングをする。コピーする際は，研究分析に関係のない人が行う。

5）データは，研究者の部屋の鍵がかかる引き出しに保管する。他の場所には持ち出さず，大学研究室内で作業を行う。

6）論文にまとめた後に，学術誌及び学会などで発表を行う。

7）研究が終了した後は，紙データ，電子データは確実には消去する。

Ⅵ．結　果

同意の得られた56名の学生のレポートから，分娩レポートを通して学生の学びについて記述されている内容を抽出した結果，学びのコードは232の記述であった。これらを分析の対象とし，21のサブカテゴリーと10のカテゴリーを抽出した。

以下に，カテゴリーは【　】，サブカテゴリーは〈　〉，学びのコードを「　」，男子学生のコードは「青字」で示した。

表1.　学生の学びについての【カテゴリー】と〈サブカテゴリー〉

【カテゴリー】	〈サブカテゴリー〉
【母性看護学の理解の確認】	〈身体的・生理学的から見たアセスメント〉
	〈母性特有の知識の必要性〉
【看護の実際からの学び】	〈安心感を与える医療者の看護ケア〉
	〈家族へ情報を伝える〉
	〈周囲の環境調整・情報提供〉
【看護師としての役割と責任の遂行】	〈看護師・医療スタッフの役割・責務〉
	〈分娩・新生児のケア〉
	〈分娩室や手術室の環境〉
【分娩期にある女性のエンパワーメント・意思決定を支える】	〈家族との時間を大切にする〉
	〈助産師や看護師は母親を励ます〉
	〈母親への心理面への配慮とケア〉
【出産は命がけ】	〈生命の危険と隣りあわせ〉
【生命倫理の理解】	〈命の誕生のすばらしさ〉
【愛着形成のためのケアの理解】	〈母子の早期接触をして親子関係を築く〉
【父性・母性を促進するためのケア】	〈夫やパートナーへのかかわり〉
	〈父母の心理面の変化〉
	〈立会い出産の意義〉
【貴重な実習での体験】	〈学生の人間観・看護としての影響〉
	〈帝王切開の見学は貴重な経験〉
【母親への思い】	〈親への感謝〉
	〈母親の強さ〉

カテゴリーを【】、サブカテゴリーを〈〉で表す

１）【母性看護学の理解の確認】

母性看護学実践論Ⅰ・Ⅱの学習内容を取り込んで，分娩見学実習で統合され「産後は経験した分娩の情報収集をし，母体への影響を考慮して関わっていく」，「帝王切開による感染リスクであったり，疼痛コントロールが必要である」「手術後は，低血糖，高血糖を起こさないように血糖コントロールできるところがこの人の看護目標になると考えられる」などから，〈身体的・生理学的から見たアセスメント〉をしていた。〈母性特有の知識の必要性〉を復習しながら実際に「産婦が仰臥位になると膨らんだ子宮により下大静脈が圧迫されて血圧が低下する仰臥位低血圧症候群になることがある」，「新生児の体温が低下する可能性があるので手際よく行い，力加減や物に当たらないか注意して行う必要」等，分娩時の母児の身体的な影響を考えることができていた。

２）【看護の実際からの学び】

分娩中に直接，「助産師や付き添いの旦那さんがみんなで産婦を励ましていたことから，精神的な支えが重要」，「看護師として帝王切開や他の手術に関わる際にも優しく声をかけ，タッチングなどの非言語的コミュニケーションも併用」「生れた後は，赤ちゃんに目が行きがちだが，母親のことも気にかけながら声掛けをすることが忘れがちなので，しっかり声掛けする重要性を学ぶ」から，〈安心感を与える医療者の看護ケア〉の実際を学んでいた。「児の状態を丁寧に説明し，余計な心配をさせないような声掛けが必要」，「助産師は隠したりすることなく情報提供をしており，その言葉が不安緩和につながる」から，〈家族へ情報を伝える〉ことを学んでいた。「妊婦ができるだけ安心して出産できるような環境を作ることが重要」などの具体的な方法を看護師・医療者の行為を観察し，産婦への声掛けや家族との関わりを学んでいた。学生は，産婦，家族を安心させるため，〈周囲の環境調整・情報収集〉をしながら，看護師や医療者たちを観察していた。

３）【看護師としての役割と責任の遂行】

「児の安全や，母児が異常を起こすことなく経過するという医療チームの共通する目的のもとに行われている」，「手術前から小児科医と連携をとることが必要である」，「その人に合った分娩方法を考えて全員が対応できるように情報共有をしておくことが重要」などのことから，分娩室，手術室を問わず，母児の安全を最優先と考える医師や，助産師・看護師たちを見学して，〈看護師・医療スタッフの役割・責務〉があることを学んでいた。〈分娩・新生児のケア〉は，「子宮外での環境にこれから適応していく第一歩の場面がみられ，分娩期は母親にも新生児にも重要」「緊急時の連携の重要性を再確認した」と認識し，「他のスタッフとの連携・協力が必要である」母児共に緊急処置・対応できるように準備をする，「助産師もそれぞれ自分の役割を認識し，母親のサポート，児のケア，記録をするなど，チームで働いていた」などから，〈分娩室や手術室の環境〉を整えることを学んでいた。

４）【分娩期にある女性のエンパワーメント・意思決定を支える】

「長い分娩に寄り添う家族に対する環境つくり」や「育児に対する意欲の増進など，児やお母さんにとってのとても大切な時間である」，「家族にも会わせるという配慮も必要なことだと感じた」などから，〈家族との時間を大切にする〉ことを学んでいた。「助産師や付き添いの旦那さんがみんなで産婦を励ましていたことから，精神的な支えが重要」，「帝王切開中は母親の横で助産師や看護師が励ましているのが印象的であった」ことから，〈助産師や看護師は母親を励ます〉こと，分娩中の声掛けは重要であると考えていた。「良いお産のためにすべてを医療者が行うのではなく夫婦の力を借りることも重要である」，「自分の身と胎児の身に何が起きるかわからないという不安や手術を行うということに対する緊張がある」，「皮膚にメスを入れることは，女性にとってもボディイメージの変化につながる」など，〈母親への心理面への配慮とケア〉を，今後の起こりうる心理変化への影響を考えていた。

5）【出産は命がけ】

緊急性が高い救急処置を施している様子を見学し，「新生児も羊水が肺に残っている影響でうまく呼吸ができておらず，小児科医や助産師が啼泣を促すことを優先していた」，「母子ともに安全に生まれるということはとても大変で難しい」と感じ，〈生命の危険と隣りあわせ〉であること，「産婦が命がけで行う出産を支えるために助産師も全力をかけて関わっている」ことを理解した。

6）【生命倫理の理解】

「出産を経て胎外での生活を行うために新生児は生きる力を獲得している」，「人の誕生から亡くなるまでを看護師は関わることができることが，改めて非常にすごいこと」と感じていた。「お母さんの大変さと命が誕生することのすごさを実感」は，「お母さんと児が一生懸命頑張っている姿は，経腟分娩も帝王切開も全く同じで，帝王切開も立派なお産」と，〈命の誕生のすばらしさ〉と感じていた。

7）【愛着形成のためのケアの理解】

「助産師が新生児を抱いてお母さんの傍に行き，顔を見せると，嬉しそうに新生児の手や頬に触れて，初めて表情が和らいだ」，「母親と新生児はじっと目を見つめており，このeye to eye contactが愛着形成の一助となっていた」，「親子の時間を大切にできるように，産婦と夫，新生児が密に関わることが出来る時間を提供」などが，〈母子の早期接触をして親子関係を築く〉ことを実感した。

「母子がともに，母子相互作用で健康状態が変わってくるのではないか，今後も母子のケアが必要である」，「早期に母子が接触することで母親の母性が膨らみ，母乳の分泌の促進や愛着形成などの良い影響を与えている」などの今後の母児のケアに結びついている。

8）【父性・母性を促進するためのケア】

「妻のサポートを必死に行う夫の姿は愛で溢れていて，お母さんの精神的な支えとなっていた」，「夫が出来そうなことは助産師が実施するのではなくお願いし，参加する関わり」から，〈夫やパートナーへのかかわり〉についてアセスメントをしていた。

「出産中だけでなく出産後の母親や家族の幸せについても考える機会」であり，「児が娩出された時も父親は実感のないような顔をしており，これから母親と共に適応していくのだ」は，〈父母の心理面の変化〉に，親になり適応していく様子を学んでいた。「夫に写真を撮れることを伝えると手を震わせながら動画，写真をとっており，興奮と嬉しさが見て伝わってきた」，「娩出される瞬間に父親が立ち会うことで，子どもが増えるという責任感を持つきっかけになる」という〈立会い出産の意義〉についても考察していた。

9）【貴重な実習での体験】

「児が娩出する際に，児の啼泣を聞き帝王切開で無事に生まれたことを実感し，その啼泣に安心感を得る」，「看護師になった後も命の尊さを考えながら患者を一人の大切な存在であることを意識して看護を行っていきたい」，〈学生の人間観・看護観への影響〉を与えていると考えられえる。〈帝王切開の見学は貴重な経験〉は，「私自身も帝王切開で生まれたので，こんな感じで生まれてきたのかと感じることが出来，いい経験になった」，「帝王切開というあまり見ることができないことを見学させていただき，貴重な経験となった」ことから，学生が見学する帝王切開の分娩は，緊張感と生命について目の当りで体験できる貴重な経験であると考える。

10）【母親への思い】

受け持ちの母親や，学生自身の母親と合わせて，「育児をする不安と葛藤を伴いながら，仕事をしながら育ててくれた母の偉大さを身をもって痛感した」や，「自分がここまで，健康に生活することができ，育つことができたのも，親の支えがあってのことであると感じた」など，総合的に〈親への感謝〉を感じていた。

「疲労や痛みで自分も大変な状況にある中，新生児を心配しており，母親としての強さを感じ

た」,「帝王切開のお産は，母親の命に関わることである。母親は命懸けで子どもを産んでいる」など，特に母親となった時点から更に,〈母親の強さ〉を感じていた。

表 2.　分娩見学をした学生の学びのデータ

カテゴリー	サブカテゴリー	学生の学びのコード
【母性看護学の理解の確認】	〈身体的・生理学的から見たアセスメント〉	「産後は経験した分娩の情報収集をし，母体への影響を考慮して関わっていく」
		「母子ともに健康に退院してもらえるためには，経膣分娩の看護にプラスして急性期の看護が必要」
		「手術を受ける前から，起こりうることを予測して，リスクアセスメントをする」
		「疾患だけでなく，その人の人生の背景も捉えることが大事である」
		「帝王切開による感染リスクであったり，疼痛コントロールが必要である」
		「手術後は，低血糖，高血糖を起こさないように血糖コントロールできるところがこの人の看護目標になると考えられる」
	〈母性特有の知識の必要性〉	「分娩中は，呼気からも水分喪失，体熱産生亢進による温熱性発汗，精神性発汗，不感蒸泄が増加」
		「臍帯は太く，血管も強かったため，捻転が強く手も圧迫が加わりにくかったと考えられる。そのため胎児心音も安定していた」
		「新生児は身体機能が未熟なため低体温などに注意」
		「産婦が仰臥位になると膨らんだ子宮により下大静脈が圧迫されて血圧が低下する仰臥位低血圧症候群になることがある」
		「新生児の体温が低下する可能性があるので手際よく行い，力加減や物に当たらないか注意して行う必要」
【看護の実際からの学び】	〈安心感を与える医療者の看護ケア〉	「一緒に呼吸法を行うことで、不安や恐怖感を軽減することができる」
		「助産師や付き添いの旦那さんがみんなで産婦を励ましていたことから、精神的な支えが重要」
		「看護師として帝王切開や他の手術に関わる際にも優しく声をかけ、タッチングなどの非言語的コミュニケーションも併用」
		「術前から関わっていた助産師の存在や近くで声掛けを行う看護師の存在は大切」
		「家族に情報の提供をすることで安心感を与える」
		「お腹の状況がわからないので随時声に出して処置を行っていたり、母親の気分や不快感などの有無を随時チェックしていた」
		「生れた後は、赤ちゃんに目が行きがちだが、母親のことも気にかけながら声掛けをすることが忘れがちなので、しっかり声掛けする重要性を学ぶ」
	〈家族へ情報を伝える〉	「児の状態を丁寧に説明し、余計な心配をさせないような声掛けが必要」
		「新生児の状態を正確に褥婦に伝え、痛みの中で出産を乗り越えた母親の心の支えになる」
		「助産師は隠したりすることなく情報提供をしており、その言葉が不安緩和につながる」
		「些細なことでも産婦と話し、産婦のそばを離れないように、不安が少しでも増強しないようにする看護」
	〈周囲の環境調整・情報提供〉	「産婦さんの環境を整えたり、家族への情報を伝えたりと母体に限らず、周囲の環境にも目を配ることが良好な分娩をしてもらうには必要」
		「胎児娩出後の観察では根拠をもって胎児を観察したうえでの正常という判断であったことから、産婦に安心感を与えることができていたと考える」
		「最低限の医療者がそばにいることで落ち着いた環境を整える」
		「妊婦ができるだけ安心して出産できるような環境作ることが重要」
【看護師としての役割と責任の遂行】	〈看護師・医療スタッフの役割・責務〉	「お母さんは壮絶な痛みと闘いながら出産を行っていたこと、それを支える助産師の役割について、見学することができた」
		「産婦が命がけで行う出産を支えるために助産師も全力をかけて関わっている」
		「助産師もそれぞれ自分の役割を認識し、母親のサポート、児のケア、記録をするなど、チームで働いていた」
		「母子ともに全身状態が安定していることを確認し、安全を確保すること」
		「児の安全や、母児が異常を起こすことなく経過するという医療チームの共通する目的のもとに行われている」
		「看護師として尊い命を預かることへの責任感」
		「お母さんと新生児に対して並行して処置が行われていた」
		「手術前から小児科医と連携と取ることが必要である」
		「母体の状態が悪化することで新生児の状態の悪化が考えられるため直ぐに蘇生できるように早めに準備」
		「担当でない助産師は、その産婦のある程度分娩の流れを知っていることで、どんな産婦さんにも対応ができる」
		「その人に合った分娩方法を考えて全員が対応できるように情報共有をしておくことが重要」
		「新たな生命の誕生に際し、様々なスタッフが自己の役割を認識し、生命をつないでいくために連携・協同して動いていくことが重要である」
		「新生児の状態が悪かったため、応援を呼ぶことでそれぞれが蘇生役割を担う」
		「それ以外のスタッフが母親に状況を説明するという，一つのチームとして連携して働くことが重要」
	〈分娩・新生児のケア〉	「助産師だけではなく医師と連携して新生児の呼吸状態を何度も評価」
		「胎児にとって安全であるか，母親に負担がないかを助産師が配慮する」
		「分娩直後であるため、母子ともに身体的に注意深い観察が必要な時期」
		「母子のリラックスできる環境を与えながら安全確保に努めることが必要」
		「分娩直後の処置は続行したまま行うが，肌の露出は最小限にしている」
		「母子ともに全身状態が安定していることを確認し，安全を確保すること」
		「出産後は新生児と母親のケアが同時進行で行われていた」
		「新生児期のケアはいかにスムーズに行うことができるかが重要である」
		「子宮外での環境にこれから適応していく第一歩の場面がみられ，分娩期は母親にも新生児にも重要」
		「医療の現場では常に予想外のことが起こりえる」
		「循環動態を観察し，臨機応変に対応できるよう準備しておくべき」
	〈分娩室や手術室の環境〉	「緊急時の連携の重要性を再確認した」
		「清潔区域の人と，それ以外を分けることで感染を防いでいた」
		「産科と小児科の連携」
		「助産師もそれぞれ自分の役割を認識し，母親のサポート、児のケア，記録をするなど，チームで働いていた」
		「看護師が少しでも児の様子が見えるように掛物の位置を調節し，見えるようにすると母親は食い入るように児の処置を見ていた」
		「保温をするなどして新生児の安全管理」
		「赤ちゃんが取り出されたら，医療者は、おめでとう，お疲れ様と声をかけ，手術室内が良い雰囲気となっていた」
【分娩期にある女性のエンパワーメント・意	〈家族との時間を大切にする〉	「お父さんも寄り添いながら，妻と子を見つめていたことから，夫婦と初めて3人の時間を穏やかに過ごすことができた」
		「家族の時間を作るなどの配慮」
		「育児に対する意欲の増進など，児やお母さんにとってとても大切な時間である」
		「夫と相談してお互いの意見を尊重して選択することが必要」
		「長い分娩に寄り添う家族に対する環境つくりも大切」
		「早期の母子接触や授乳の開始は母子間の愛着形成だけでなく夫も含めた家族の愛を深める時間になっている」
		「出産は一生に一度しかないかもしれないため，とても大切にしていると感じた」
		「家族の時間を大切にしながら，分娩のケアや新生児のケアを行わなければならないこと」
		「家族にも会わせるという配慮も必要なことだと感じた」
	〈助産師や看護師は母親を励ます〉	「妊婦さんを勇気つけ，不安の軽減も行うことのできる声かけ」
		「助産師や付き添いの旦那さんがみんなで産婦を励ましていたことから，精神的な支えが重要」
		「いっしょに闘ってくれることは，お母さんの力にもつながる」
		「帝王切開中は母親の横で助産師や看護師が励ましているのが印象的であった」

思決定を支える】	〈母親への心理面への配慮とケア〉	「母親に寄り添いながら痛みを共有する姿勢や声掛け，出産後の母親の頑張りを一緒にねぎらい，喜びを共有する姿勢」 「新生児に異常が見られた場合は，出産後も不安が抜けずに母体の回復にも影響が出る」 「命の誕生に一緒に立ち会うからこそ，その命の安全と健康に正常に育ち促進する支援」 「産婦が主体的に出産できるようにしていた」 「良いお産のためにすべてを医療者が行うのではなく夫婦の力を借りることも重要」 「経腟分娩も帝王切開も同じくらい大きな不安や緊張がある」 「産んだ後も新生児のみでなく親も支えることも大切」 「自分の身と胎児の身に何が起きるかわからないという不安や手術を行うということに対する緊張がある」 「皮膚にメスを入れることは、女性にとってもボディイメージの変化につながる」 「帝王切開では，母が自身を認め，自分が頑張って産んだ自覚できるよう，バースレビューや，産後の助産師のが関わり重要」 「無事に胎児が生まれた際には，「おめでとうございます」という声掛けをすることが重要」
【出産は命がけ】	〈生命の危険との隣りあわせ〉	「母子ともに安全に生まれるということはとても大変で難しい」 「産婦が命がけで行う出産を支えるために助産師も全力をかけて関わっている」 「帝王切開で生まれた児には，十分な換気を促す必要性が高い」 「出産は思っていたよりも，生命の危険と隣り合わせていること」 「新生児も羊水が肺に残っている影響でうまく呼吸ができておらず，小児科医や助産師が啼泣を促すことを優先していた」 「出生直後のアプガースコアなど行うことや啼泣をしていないことで児の身体的危険や母親に不安感を与えることにもなるため丁寧かつ速さが重要」
【生命倫理の理解】	〈命の誕生のすばらしさ〉	「命の誕生は，ほんとに命がけ」 「出産とは本当に奇跡的なことである」 「生命の誕生や産む・生まれる姿の始まりを見学して，心からじわじわとこみ上げるものがあり，人生で貴重な経験をさせて頂いた」 「新たに生まれる我が子に会える瞬間は本当に感動的」 「体力や精神力がいるのだろうか，新しい命の尊さを感じた」 「出産を経て胎外での生活を行うために新生児は生きる力を獲得している」 「祝福されない命はないことを分娩の見学をして，より感じる」 「命の誕生に一緒に立ち会うからこそ，その命の安全と健康に正常に育て促進する支援」 「お母さんと児が一生懸命頑張っている姿は，経腟分娩も帝王切開も全く同じで，帝王切開も立派なお産」 「児の誕生は，とても尊いものである」 「子どもの尊い命の誕生に対する喜びや感動，健康に生まれてくることは当たり前ではないことを知ることができた」 「人の誕生から亡くなるまでを看護師は関わることができることが，改めて非常にすごいことだ」 「新たな命の誕生は、産婦だけでなく、家族にとっても大きなライフイベントである」 「生命の誕生が，いかに素晴らしいことかに感動する」 「お母さんの大変さと命が誕生することのすごさを実感」
【愛着形成のためのケアの理解】	〈母子の早期接触をして親子関係を築く〉	「母子がともに、母子相互作用で健康状態が変わってくるのではないか、今後も母子のケアが必要である」 「カンガルーケア，早期接触，声掛けなどの援助は母子の愛着形成にもつながる」 「母親と新生児はじっと目を見つめており，このeye to eye contactが愛着形成の一助となっていた」 「母子接触の積み重ねが愛着形成を促進し，帝王切開での出産の肯定感へとつながる」 「早期に母子が接触することで母親の母性が膨らみ，母乳の分泌の促進や愛着形成などの良い影響を与えている」 「児が娩出した後も児のアプガースコアの評価の後，早期母子接触を促していた」 「産婦は児の頬を笑顔で撫で，児の啼泣も収まり，母子相互作用における効果が促進」 「ふれあいが今後の母と子のきずなを強める重要な行為」 「助産師が新生児を抱いてお母さんの傍に行き，顔を見せると，嬉しそうに新生児の手や頬に触れて，初めて表情が和らいだ」 「出産後も母子の早期接触をすることで出産直後の親子関係を築くことができるように関わっていた」 「親子の時間を大切にできるように，産婦と夫，新生児が密に関わることが出来る時間を提供」
【父性・母性を促進するためのケア】	〈夫やパートナーへのかかわり〉	「夫へ子どもを見てもらうようにすることで，子どもへの愛着形成を促すことができる」 「父さんの様子を見て，その家族の人生において良いお産となったのだなあと感じた」 「夫に対して，声掛けを行っており，夫の出産に対する満足感もあげておられる」 「夫自身の出産による喜びを表出しやすい環境を作っていた。環境つくりそのものが看護である」 「夫が落ち着いて妻を支えることができる環境作りが行われていた」 「妻のサポートを必死に行う夫の姿は愛で溢れていて，お母さんの精神的な支えとなっていた」 「産婦だけでなく立会いしている夫に対しても声掛けが重要」 「周りの様子も見るようにして夫が分娩に参加できているかを確認する必要がある」 「夫が出来そうなことは助産師が実施するのではなくお願いし，参加する関わり」
	〈父母の心理面の変化〉	「立会いの夫も産婦と話したりするが，生れてきた子のことがやはり気になる」 「出産中だけでなく出産後の母親や家族の幸せについても考える機会」 「児が娩出された時も父親は実感のないような顔をしており、これから母親と共に適応していくのだ」 「母親の傍で状況を伝えたり、しっかりと声掛けを続けておられ、母親の心理的ケアをされていた」
	〈立会い出産の意義〉	「娩出される瞬間に父親が立ち会うことで，子どもが増えるという責任感を持つきっかけになる」 「夫に写真を撮れることを伝えると手を震わせながら動画、写真をとっており、興奮と嬉しさが見て伝わってきた」 「立会いは母にとっても父にとっても，効果的である」 「旦那さんにも子どもが生まれたことが実感していた」
【貴重な実習での体験】	〈学生の人間観・看護観への影響〉	「看護師になった後も命の尊さを考えながら患者を一人の大切な存在であることを意識して看護を行っていきたい」 「新生児が健康に生まれることは痛みにも代えがたいくらいうれしいことである」 「分娩終了後に産婦から「ありがとう」と笑顔で言われることがすごくうれしく，このような産婦からの一言が助産師のやりがいになる」 「妊婦の状態や医療者の動きなどその場にいなければ学ぶことができないことをたくさん学ぶことができた」 「児が娩出する際に、児の啼泣を聞き帝王切開で無事に生まれたことを実感し，その啼泣に安心感を得る」 「看護師になった後も命の尊さを考えながら患者を一人の大切な存在であることを意識して看護を行っていきたい」 「看護師がお母さんや新生児と関わるのは本当に一瞬。関わりの中で，看護師ができること，求められていることを考えていきたい」 「生れた瞬間に大きな啼泣があったことや，アプガースコア1分で9点と分かった時，すごくうれしくて感動した」 「新生児と関わっていくうちに，その子がすごく愛おしいと思うようになる」
	〈帝王切開の見学は貴重な経験〉	「帝王切開というあまり見ることができないことを見学させていただき，着重な経験となった」 「私自身も帝王切開で生まれたので，こんな感じで生まれてきたのかと感じることが出来いい経験になった」
【母親への思い】	〈親への感謝〉	「家族の物語のスタート地点に立ち会わせて頂いたことは一生忘れない」 「お母さんに産んでくれてありがとうと思い，Aさんにも感謝したいと思った」 「育児をする不安と葛藤を伴いながら、仕事をしながら育ててくれた母の偉大さを身をもって痛感した」 「自分がここまで，健康に生活することができ，育つことができたのも，親の支えがあってのことであると感じた」 「親に感謝し，これから看護師になって少しずつ親孝行していきたい」
	〈母親の強さ〉	「疲労や痛みで自分も大変な状況にある中、新生児を心配しており，母親としての強さを感じた」 「生命誕生は、様々なリスクがある中、頑張っていた母親は強いと感じた」 「帝王切開のでお産は母親の命に関わることである。母親は命懸けで子どもを産んでいる」 「疲労や痛みで自分も大変な状況にあるなか，新生児を心配しており，母親としての強さを感じた」

カテゴリーを【 】，サブカテゴリー，「 」学びのコード，「青枠」男子学生のコードを表す

＊（コードは全231であるが，代表的なコードを抜粋した）

Ⅶ. 考　察

学生は，分娩見学ができるのであれば，見学をしたいことを望んでいることがわかった。

講義や演習の学習では，産婦の看護として，「分娩の生理を理解する」，「分娩経過と胎児の健康状態をアセスメントできる」，「産婦および家族のニーズを理解し，ケアについて述べることができる」が学習目標としている。学生は，その一つ一つの講義・演習学習の後，母性看護学実習の必修科目をこなしている。しかし，現状では，実習前には統合して考えることのイメージが付きにくい状況であると考えられた。したがって，母性看護学実習の直前に，状況設定・事例展開などの実践ができることや具体的なイメージを見出せるように講義・演習を進めることは重要である。学生には，それぞれシーン別を作成し，看護介入を考えることや，学生自身の看護の視点をもって臨むために，実習直前オリエンテーションで提示して考えることも必要であると考える。

男子学生の学びの特徴として，分娩見学そのものを全体的に観察し，ウエルネス思考で看護を考えようとしていることがわかった。帝王切開の見学は，合併症を起こさないための術後管理を考えること，母子や家族への関わりなど，スタッフ間との連携をすることの重要性を考えながら，母子の安心感につながるための心構えをつかもうとしているのではないかと考えられた。これらのことから，「母性看護について学習し，広く知識の習得・実習経験から男子学生の視野が拡大し，それぞれの対象に寄り添う質の高い看護実践能力が獲得できると考えられる。」（尾原2009）と，同様の結果であった。したがって，男子学生の母性看護学を学ぶ意義と分娩見学をすることは，学習効果を高め，さらに幅広く対象の理解ができると考える。

分娩は，日本の周産期死亡率（厚生労働省2018）から見ると，現在の母体死亡率，新生児死亡率はかなり低い。しかし，分娩時の生命の危険性は，母児ともに一気に高まり救命処置が行われていることをも知ることができた。分娩は正常に生理的に経過するものであるが，正常から逸脱しやすい分娩期であることを認識することができたのではないかと考える。

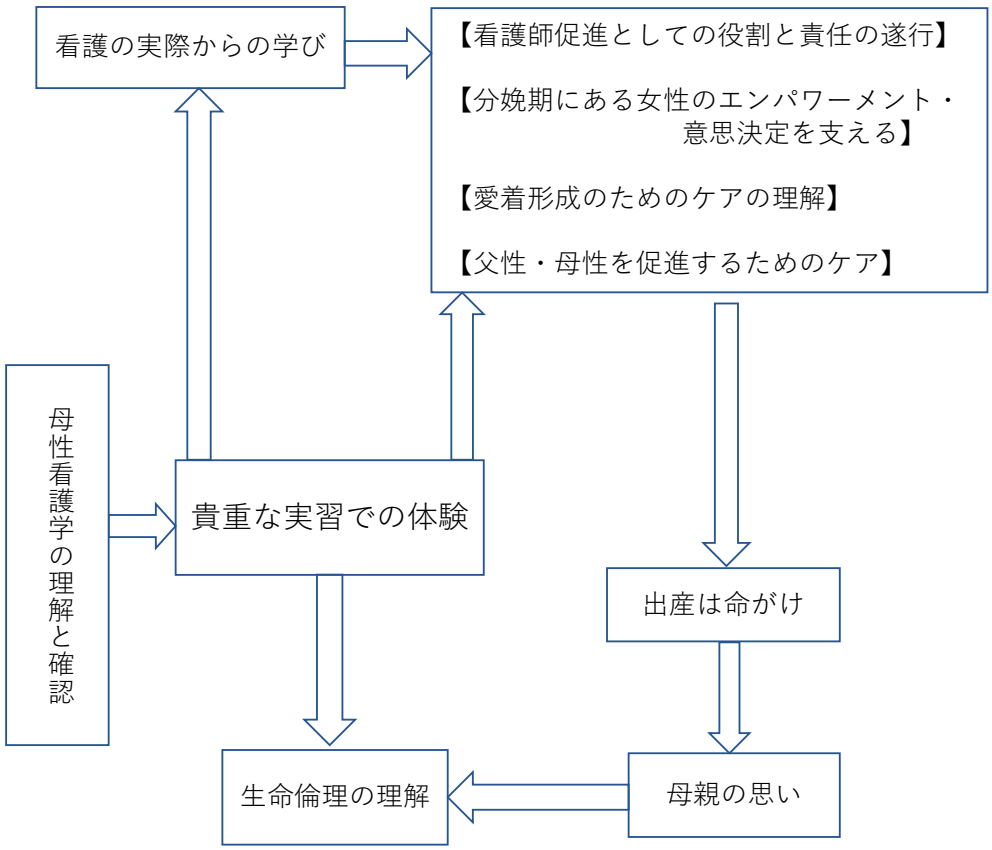


図１.　学生学びのカテゴリー関連図

Ⅷ. 結　語

①学生のレポート内容は，前向きな感想の内容であり，負の思いなどを綴った記録はなかった。

②講義や演習など，机上での学習は，すべての学生に十分な分娩イメージを持つにことに至りにくいが，分娩見学をすることで，ウエルネス看護の視点をもって援助の内容の理解が出来ていた。

③男子学生が見る実際の分娩の場面では，母子への看護介入の必要性を総合的に捉えていることがわかった。

④学生は，生命や人について考えると共に，分娩は急変することがあるため，経腟分娩および帝王切開の分娩は，母子の生命の危険が伴っていることを理解した。

Ⅸ. 今後の課題

今後は，学生に実習直前オリエンテーションで，講義・演習の復習をして実習がスムーズに臨める内容を取り入れること。分娩の事例を作成し，紙上事例を具体的に分娩見学の視点を提示して，学生がアセスメント・考察につなげられるように工夫する。学生の感想や看護の視点を伝えて，母性看護学実習に臨めるように工夫をしていきたい。また，今回は，経腟分娩と帝王切開の分娩を見学の内容を一緒に分析したが，別々で分析をした場合，それぞれの特徴や違いが見いだされることも考えられるため，今後検討する必要がある。そして，分娩見学の方法，授業・演習・実習の取り組み方に変化をもたらすことができるのではないかと考える。

引用文献・参考文献

飯島亜樹，宮澤純子．分娩見学が看護学部学生に与える影響　－早期体験学習としての分娩見学―．城西国際大学紀要．2016，31-43.

井田あゆみ，斎藤早苗．母性看護学実習における学生の学びと実習目標との関連性．ヒューマンケア研究学会誌．2011，（２），36-40.

伊東美智子，島内敦子．母性看護学実習における学びに関する研究　―分娩見学を終えた学生たちによるグループインタビューの分析―　．神戸常磐大学紀要．2018，（11），57-66.

梅﨑みどり，富岡美佳，井上理絵．母性看護学実習における教育方法に関する文献の検討．山陽論叢．2014，（21），11-18.

大野知代．母性看護学における学生の分娩見学の重要性について．藍野学院紀要．2001，（15），7-16.

尾原喜美子，高橋永子，橋本和子，岡田久子,他．看護学生が捉えた男子学生が母性看護を学ぶ意義．全国看護管理・教育・地域ケアシステム学会．2009，１，（９），51-60.

厚生労働省のホームページ．（2018.12.06）http://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/jinkou/geppo/nengai15/index.ht

谷野宏美，木下照子．学生が持つ母性看護に対するイメージの変化．新見公立大学紀要．2014，（35），61-65.

山口雅子，山内栄子．母性看護学実習．大学教育実践ジャーナル．2007，（５），27-33.

リトリート2018　研究発表一覧

医療教育・研究センター

稲本　　俊	1	乳酸菌のチオレドキシン高発現株の開発と臨床応用への基礎研究
大西　郁子	1	motivationを高める英語の授業―試行とその成果― “How to break up with your phone : The 30-day Plan to Take Back Your Life” (2018年2月出版) 著者Catherine Price へのインタビューを使ってMalala Yousafzai Nobel Peace Prize Speech との比較検討
奥村　和夫	誌	Study of the second generation antipsychotics―therapy for post-operative delirium in elderly patients
金井　恵理	1	がん化学療法における免疫障害と心毒性予測
鎌田　道彦	2	セルフカウンセリングとしてのバッチフラワー療法の効果の検討
曽山　奉教	1	酸化ストレスが赤血球内抗酸化物質に与える影響
次橋　幸男	2	職員の働き方に配慮した病院マネジメント研修：病院課題の見える化プロジェクト
都築　英明	2	職員の働き方に配慮した病院マネジメント研修：病院課題の見える化プロジェクト
山本佳世子	1	非信者に対する宗教的ケアに関する一考察～天理よろづ相談所病院事情部講師の実践から～

臨床検査学科

大野　　歩	誌	軟部腫瘍に対する超音波検査－特徴と役割－
小松　　方	2	Panton valentine leukocidin-producing CA-MRSAの市中への拡散状況調査成績
近藤　　明	1	血漿から精製したプロトロンビンの糖鎖構造解析法の検討
谷口真理子	1	Possibility of Brain Activity Measurement with Emotional Stimulation using Wearable NIRS
戸田　好信	2	アルツハイマー病リスク因子としてのATP-binding cassette A7(ABCA7)遺伝子多型に関する検討
中村　彰宏	1	ESBL産生Escherichia coli ST131における特異的タンパク質同定とそのタンパク質間相互作用予測～ST131クレード別解析を含む～
能浦　三奈	1	Autonomous feedback loop of RUNX1-p53-CBFB in acute myeloid leukemia cells.
野口　延由	1	小型Next-Generation Sequencing装置MinIONの読み取り性能の評価
畑中　徳子	1	大学教育のReversed CPC（R-CPC）演習にウェブ学修システムを用いることの試み
Cristiane Lumi Hirata	1	Thioredoxin interacting protein (Txnip) forms high molecular weight ribonucleoprotein complexes in cancer cells
堀江　　修	2	制御性Ｔ細胞は細胞傷害性を維持しているのか
増谷　　弘	1	アルファアレスチンファミリーによる癌診断法開発
松本　智子	1	病態を反映する包括的凝固機能評価法の創出
山西　八郎	2	多変量回帰分析から見える尿一般検査成績の底力
山本　慶和	1	臨床検査値の高齢者における加齢変化および年齢別基準範囲の推定

※「１」…第１回リトリートでの発表　「２」…第２回リトリートでの発表　「誌」…第２回リトリートにて誌上発表のみ

看護学科

石橋かず代	2	インクルーシブ保育における医療保育間の連携の実際（仮）
伊藤　咲	2	実習指導者の声掛けが看護学生に与える影響
井上　莉沙	2	インクルーシブ保育における医療保育間の連携の実際（仮）
岩本　淳子	誌	窓側病床への入院が病院内転倒率に及ぼす影響
江南　宣子	2	在宅医療ケアを必要とする子どもをもつ家族の生活上の工夫と困難
岡本　響子	1	精神の病を抱える当事者と支援者が共同授業に参加して学んでいること - 相互作用性に着目して -
小川　朋子	2	新人看護師の学習意欲に影響を与える因子に関する研究（経過報告）
奥田眞紀子	2	全国訪問看護ステーションにおける看護診断使用に関する実態調査
川喜田恵美	2	高齢女性の老いの受けとめと要介護期および終末期の医療と生活に関する意思形成－老いの認識についての語り合いから－
菊本　由里	2	A 町介護予防教室に参加する地域高齢者の参加ニーズと今後の課題
國井由加利	1	精神科訪問看護師によるがんに罹患した統合失調症患者に対する意思決定支援の実態調査
齋藤　洋子	2	成人看護学慢性期実習における学生の学びレポートの内容分析
高橋　晶	2	救急外来看護師の高齢患者への退院支援の実際
高橋　里沙	誌	Determinants of utilisation of antenatal care and skilled birth attendant at delivery in South West Shoa Zone, Ethiopia: a cross sectional study
橘　美保子	誌	発達に課題をもつ子どもの「学ぶ力」の育成支援と協働の実態
田村　博美	1	分娩見学をした学生の学びの分析
塚田　桃代	誌	分娩期の学びを高めるための試み～分娩シミュレーション演習を中心に
塚原　節子	2	非管理職ベテラン看護師が描くキャリア後期におけるキャリアデザイン
林　みよ子	誌	Stroke Care Unit における脳卒中患者の在宅移行に向けた家族看護実践
舩瀬　孝子	2	高齢者のライフヒストリー・インタビューによる看護学生の学び
松井　利江	1	卵巣がん患者の前診断から術後補助療法終了までの体験
三毛美恵子	2	卒後３年未満のの看護師によるグリセリン浣腸実施の現状からみた看護技術教育内容の検討
森　知美	2	がん患者の母親が子供に病気を伝えるために必要な援助
森嶋　道子	2	役職を持たない看護師のワーク・エンゲイジメント －看護職継続意思と職場適応感による比較－
森本　茜	誌	認知症早期発見のための訪問看護師によるアセスメント能力の実態
山中　政子	1	A Concept Analysis of Self-Management of Cancer Pain

※「１」…第１回リトリートでの発表　「２」…第２回リトリートでの発表　「誌」…第２回リトリートにて誌上発表のみ

平成29年度天理医療大学　共同研究助成最終報告書

乳酸菌のチオレドキシン高発現株の開発と臨床応用への基礎研究
稲本　俊 …… 54

精神の病を抱える当事者と支援者が共同授業に参加して学んでいること
-相互作用性に着目して-
岡本響子 …… 56

がん化学療法における免疫障害と心毒性予測
金井恵理 …… 58

がんに罹患した統合失調症患者に対し精神科訪問看護師が行う意思決定支援の実態調査
國井由加利 …… 60

血漿・尿・気道内分泌および赤血球内のThioredoxinの動態からみた体外循の酸化ストレスが生体に及ぼす病態の解析
曽山奉教 …… 62

多剤耐性大腸菌ST131パンデミッククローン特異的バイオマーカープロテインの単離精製と同定
中村彰宏 …… 64

Next-Generation　Sequencingを用いたβ-ラクタマーゼ産生腸内細菌科細菌のパンデミック要因に関する解析
野口延由 …… 66

アルファアレスチンファミリーによる癌診断法開発
増谷　弘 …… 68

婦人科がん患者が初期治療を完遂するプロセス
松井利江 …… 70

非信者に対する「宗教的ケア」の可能性～天理よろづ相談所病院事情部講師の実践から～
山本佳世子 …… 72

臨床検査値の高齢者における加齢変化および年齢別基準範囲の推定
山本慶和 …… 74

平成２９年度　天理医療大学共同研究助成最終報告書

１．研究課題名：乳酸菌のチオレドキシン高発現株の開発と臨床応用への基礎研究

２．研究代表者　稲本　俊　　所属　天理医療大学（教授）

３．共同研究者名

１）松尾　禎之　　所属　関西医科大学（講師）

２）増谷　弘　　所属　天理医療大学（「教授）

３）淀井　淳司　　所属　天理医療大学（特別研究員）

４．助成金額　400,000 円

５．報告内容

【研究の背景】

血清のチオレドキシン（thioredoxin: TRX）は喫煙、高血圧、高脂血症で増加することが示されており、我々も喫煙者で上昇することを確認している。急性の変化としては、130ｋｍ耐久レースで血清 TRX が約 4 倍に増加することが報告されており、我々も、乳癌の術前化学療法直後では増加し、適度の運動や食事、計算負荷などの適度のストレスでは減少することを観察している。唾液には血清に比較して 10 から 100 倍の濃度の TRX が存在し、唾液腺の疾患であるシェーグレン症候群で、血清も唾液中のチオレドキシンが増加する[1]。我々は適度な運動負荷や食事などでは唾液中の TRX が減少することを明らかにしている。

【目的】

本研究の目的は、口臭の原因となる菌に対する拮抗作用を有する乳酸菌の様々な培養環境下におけるチオレドキシン発現状態の変化を解析し、その変化と TRX の分泌量、口臭の原因となる菌への静菌作用との関連について明らかにする。

本年度は乳酸菌チオレドキシン活性の定量化のため、インスリンを基質とした還元活性測定法の改良を試みた。

【方法】

１）データベース上に登録されている Lactobacillus gasseri のチオレドキシンとヒトチオレドキシンのアミノ酸配列の比較

２）蛍光基質を用いたチオレドキシン還元アッセイ

ヒト組換えチオレドキシンタンパク質を標準物質に用い、fluorescein isothiocyanate (FITC) で標識されたインスリンの還元を指標に感度評価を行った。チオレドキシン還元酵素および NADPH を含む反応液に組換えチオレドキシンタンパク質を添加し、FITC-インスリンの還元による蛍光シグナル変化を測定した。

【結果】

１）データベース上に登録されている Lactobacillus gasseri のチオレドキシンのアミノ酸配列をヒトチオレドキシンと比較したところ、全領域を対象とした相同性は 36%程度に留まっていたものの、ジスルフィド結合の還元に必要な２つのシステインを含む活性中心配列（CXXC モチーフ）付近の領域は高度に保存されていた（図１）。

図 1　Protein sequence alignment of TRXs

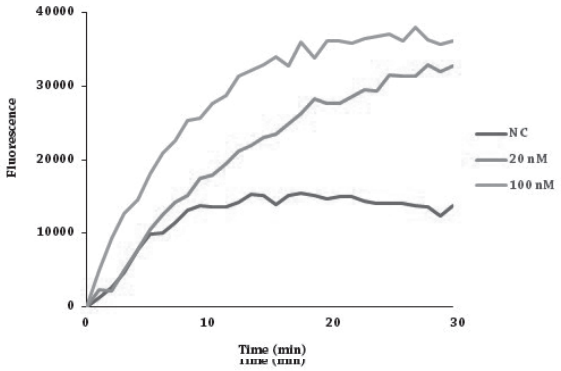
```
human              MVKQIESKTAFQEALDAAGDKLVVVDFSATWCGPCKMIKPFFHSLSEKYSNVIFLEVDVD
Lactobacillus      MVDEITDATFEDETSEG----VVLTDFWATWCGPCKMQSPVIDQLSEEMDDIKFTKMDVD
                   **.:* . *  :*: :.    :*:.** ********* .*.:..***: .:: * ::***

human              DCQDVASECEVKCMPTFQFFKKGQKVGEFSGAN-KEKLEATINELV-
Lactobacillus      QNQETARNLGIMAIPTLLIKKDGKIVDRLTGYTPKEKLEQILDQYTD
                   : *:.* :  : .:**: : *.*: *..::* . *****  ::: .
```

2）蛍光基質を用いたチオレドキシン還元アッセイ

20 nM のチオレドキシンタンパク質を含むサンプルでは、インスリン添加後 30 分に渡り蛍光シグナルの継続的な上昇が認められた（図２）。さらに高濃度（100 nM）のチオレドキシンを用いたアッセイでは、測定途中におけるシグナルの飽和が観察された。

図 2　Thioredoxin activity assay



【考察】

チオレドキシンの酵素活性測定には組換えヒトインスリンタンパク質を基質として、ジスルフィド結合の還元開裂を指標とした手法が頻用される。データベース上に登録されている Lactobacillus gasseri のチオレドキシンのアミノ酸配列をヒトチオレドキシンと比較したところ、Lactobacillus gasseri においてもジスルフィド結合の還元に必要な２つのシステインを含む活性中心配列（CXXC モチーフ）が保存されており、大腸菌や酵母等の他の微生物と同様、ヒトインスリンを基質とした酵素活性測定法を適用できる可能性が高いことが予想された。

従来の吸光度測定に基づくアッセイの多くが数 μM 程度のチオレオドキシンを必要とするのに対し、蛍光標識インスリン基質は高感度測定に適しており、より低濃度のチオレドキシンサンプルを用いたアッセイが可能であることが示唆された。

乳酸菌の細胞抽出液や培養上清を用いたアッセイでは、夾雑物や培地成分等による反応阻害・感度低下が問題となる。高感度蛍光基質を用いた本測定法を用いることにより、タンパク質の精製など煩雑なステップを経ることなく内在性または細胞外のチオレドキシンの活性測定法が確立できれば、研究の効率的な遂行に大きく貢献することが期待される。

【発表実績（助成研究課題に関するもののみ）】

なし

平成２９年度　天理医療大学共同研究助成最終報告書

1.　研究課題名：　精神の病を抱える当事者と支援者が共同授業に参加して学んでいること
　　-相互作用性に着目して-
2.　研究代表者：岡本　響子
3.　共同研究者：松浦　美晴　　所属　山陽学園大学総合人間学部
4.　助成金額　　270,000　円
5.　報告内容（図，表を含む）

【研究の背景】当事者参加型授業とは当事者が看護の学校に赴き、精神看護学の授業の一環として自らの体験を語るという講演形式の授業（小澤，2006）を言う。精神障がい者の内的世界への共感、当事者の視点から捉えるという機会を提供すると言われ、精神障がい者へのイメージ、態度が肯定的に変化する、偏見が減少するという効果が実証されている（2017,田中他；2014,小坂；2011,福永；2010,龍澤)。また当事者参加型授業は、自らの体験を語ることにより自己効力感が高まり、生活の質が向上するという当事者側の効果も認められている（矢野他,2017；小澤,2010)。

筆者は対象理解をより深める教育方法にはどのようなものがあるのかと試行錯誤した結果、経験学習論（kolb & Kolb,2006）の視点に立ち、精神科領域で実施されているオープンダイアローグ（Seikkula and Olson，2003；高木ら，2016）の対話の形式に則り、学生たちの学びのプロセスを支援する共同授業を構築するに至った。しかしながら、このような当事者・支援者との共同授業は全国初の試みであり、従って先行研究もない。そこで、精神の病を抱える当事者と支援者との共同授業が、参加した個人（当事者・支援者）にどのような効果を及ぼすのかについて検証を行う必要があると考えた。なお、学生を対象とした検証に関しては、授業評価の一環として実施するため本研究からは除外している。

【目的】本研究では、精神の病を抱える当事者と支援者との共同授業に参加した人々（当事者・支援者）にどのような影響がおきているのかを探索することを目的とする。

【方法】対象者の同意を得て半構成的面接を実施した。インタビュー内容は、授業に期待したこと，授業に参加しての気づき，学生の印象，学生から学んだこと，支援者から学んだことなどである。対象者に IC レコーダーへの録音の許可を得、得られたデータを逐語録におこした。次に逐語録を繰り返し読み、文脈から「共同授業に参加しての気づき」が述べられてる文章に着目して文脈を反映するようにコード化した。複数のコードを比較し、類似性と相違性を検討しながら分類しサブカテゴリを、さらに抽象度をあげカテゴリを生成した。分析に当たっては共同研究者と内容の検討を重ねることで真実性の確保に努めた。本研究では当事者５名（40 歳代，男性４名女性１名・統合失調症など）支援者５名（40 歳代，男性１名女性４名・精神保健福祉士）のデータを報告する。なお本研究は天理医療大学倫理審査委員会の承認（通知番号 116 号）を得て開始した。開示すべき利益相反はない。

【結果】当事者の学びと支援者の学びそれぞれについて説明する。カテゴリを【　】で示す。当事者の学びは【学生のレディネスに気づく】【対話には安全安心が必要であると気づく】【自己開示して安全安心な環境を創っていると気づく】【学生・支援者との相互作用を通して対話の深まりに気づく】【自分が授業する意味に気づく】【当事者自身の成長につながると気づく】の６カテゴリが抽出された。支援者の学びは【学生のレディネスに気づく】【支援者が入ることで当事者の安心感に

つながることに気づく】【当事者が学生を支えていることに気づく】【学生と当事者との相互作用を通して生きた学びの重要性に気づく】【ファシリテーターとしての意識変容に気づく】【支援者自身の成長につながると気づく】【共同授業はリカバリーにつながる】の 7 カテゴリが抽出された。

【考察】当事者の学びについて　精神病は人間関係の破綻から生じる。普通のコミュニケーションの世界から疎外され孤立した状態こそが問題であるといわれる（Whitaker,2010；野口，2016)。共同授業は対話を通してのコミュニケーションを作ろうとする場である。語りには聴く人の存在が必要であり、学生が聴く人として存在することで具体的な対人関係の修復の場の１つとして機能した可能性がある。当事者にとって共同授業に参加するとは、自分が精神障がい者であることを自己開示し、その病的体験や日常生活をさらけ出すことを意味する（矢野，2017)。授業に参加するまでは、不安や葛藤、抵抗感から精神的に調子を崩す可能性が予測された。しかし予測された心配は生じなかった。逆に緊張して応答できない学生を前に、なんでも聞いてくださいと自ら自己開示し学生と対話を持っていった。対話は経験であり、対話の経験によって、それ以前には生き抜くことが不可能であった事態を生き抜くことができるようになるといわれる（Seikkla&Arnkil,2016)。当事者は、自らの否定的体験が学生に受容されたことで、自らの言葉の力を信じることができた。すなわち、否定的な体験の意味づけが肯定的に変容したことで、自己の成長につながった可能性がある。

支援者の学びについて　支援者は、学生と当事者との対話を俯瞰する立場に自らを置いていた。学生が緊張して対話に行き詰ると、当事者に言葉の意味を具体的に促すなどして場の力を高めようとしていた。支援者には自分の立場に戸惑いながらもファシリテーターとしての役割を担うという、俯瞰する立場からファシリテーターとしての役割への意識変容（嶋津，2014）が生じていたと考えられる。支援者自身が、共同授業を積極的にとらえ、対話を促進していく姿勢は、従来の「指導」するという立場からの脱却を意味している。当事者や学生と水平性を保ち、授業の場に存在したことは、ともに学ぶものとしての経験学習（kolb & Kolb,2006）であると考えられる。

当事者と支援者の相互作用性（interaction）について　授業開始時、学生の緊張に気づいた当事者は、伝えたいと思っていたことを伝えることができなかった。支援者は当事者の様子を察知し、学生の緊張をほぐしたり、質問を投げかけたりしてサポートした。学生は，ちゃんと対話しなければならないと身構えてしまい、不安や緊張が高まった可能性がある。当事者は支援者のサポートを得て、自ら自己開示した。同時に「リラックスして自然体でいていいんだよ」というメッセージが送られた。三者（学生・当事者・支援者）の相互作用を通して、安全安心が生まれ、対話が深まっていったといえる。結果、学生の対象理解が進んだ。対話を最も求めていたのはほかならぬ学生自身であったと推察される。

共同授業はリカバリーのプロセスに位置づけられる　支援者は共同授業の中で、当事者が語りながら人生の意味づけを肯定的に変化させていることに気づいていた。向谷地（2015）は精神障害の回復（リカバリー）は、症状からの回復ではなく、仲間とつながり、自分の病気の経験を活かし、楽しめることと位置づけ、生活の質の部分を重要視している。支援者が共同授業をリカバリーのプロセスと位置づけ、積極的な意味を見出したのも、このような観点からであると考えられる。

【発表実績】本授業の地域精神保健に対する貢献意義について　本授業には当事者と地域の公的な精神保健医療関係者が多数参画している。地域精神保健ネットワークの中に位置づけられた安定したシステムがあって成り立っている。本授業をリカバリーのプロセスに位置づけることで、地域精神保健への貢献につなげることができる。今後はデータ数を増やし、学会発表で他大学の教員と意見交流していく予定である。

平成２９年度　天理医療大学共同研究助成最終報告書

１．研究課題名　　**がん化学療法における免疫障害と心毒性予測**

２．研究代表者：　**金井恵理[1,5]**

３．共同研究者：　**稲本　俊[1,3]　山本慶和[2]　内堀恵美[2]　曽山奉教[1]　山城大泰[3]**
中川義久[4]、的場聖明[5]

所属：1 天理医療大学医療教育・研究センター　2 天理医療大学臨床検査学科
3 天理よろづ相談所病院乳腺外科　4 天理よろづ相談所病院循環器内科
5 京都府立医科大学循環器内科

４．助成金額：440,000 円

５．報告内容

【研究の背景・目的】

近年のがん化学療法における科学の進歩は目覚ましく、抗がん剤の選択についてもより効果がありかつ毒性の低いものが考えられるようになってきた。しかしながら、特定のがんでは、いまだ Anthracycline 系抗がん剤など心毒性が明らかな薬剤を使わざるを得ず、これらは抗がん剤の容量規制因子となり、患者の予後を左右している。

我々はこれまでに Anthracycline 系抗がん剤で治療するがん患者につき観察研究を実施し、抗がん剤によって急性期の酸化ストレスが増加することや、明らかな心毒性が現れる前の早期に軽微なバイオマーカーの変化が現れることを確認してきた。また、動物実験において、顕性心不全に先んじた心変化には心筋ミトコンドリアの機能不全が関与することも報告してきた(J Exp.Cardiol 2015 ;5:9:1000337)。しかしながら、抗がん剤の心毒性出現を予測するに十分な、心筋にダメージを与える詳細なメカニズム、あるいは心保護に働くメカニズムはまだ十分にわかっていない。

そこで、本研究では、心毒性出現に至るメカニズムの解明を酸化ストレスの観点から探ることを目的とした。最終的には、有害事象発現の抑制につながる新たながん化学療法の開発をめざす。

【方法】

次の 2 点につき研究を計画した。

① 心筋障害と免疫異常に焦点をあてたがん患者観察型臨床研究
② 酸化ストレスに焦点をあてた心不全進展阻止を目的とする動物実験による基礎研究

①観察研究については、昨年度までに、本学研究倫理委員会および天理よろづ病院医の倫理委員会で承認を得て、天理よろづ病院乳腺外科にて外来化学療法を受ける乳がん患者に対し観察型臨床研究を実施した。しかしながら今年度は対象を同じくアントラサイクリン系抗がん剤を用いる血液がんまで拡げるべく、準備を行った状態である。

②基礎研究については、次の手順で動物実験を実施した。

in vivo では、マウスの大動脈結紮によって心不全モデルを作成し、Microarray と Proteomics を実施した。その結果を解析し、酸化ストレスの観点から心不全の進展に関与するターゲットを絞り、transgenic mice を作成した。この transgenic mice に同じく大動脈結紮によって心

負荷をかけ、心機能とともに酸化ストレス、細胞死、エネルギー代謝の変化を検討した。in vitro では、アデノウイルスを使ってターゲットとする遺伝子の過剰発現培養心筋細胞を用意し、解析を行った。

【結果】

動物実験を用いた基礎研究につき次の結果を得た。

大動脈結紮後 8 週間で Microarray と Proteomics を実施したところ、心不全モデルマウスでは、ケトン体の酸化に関わる Bdh1(D-β hidroxybutyrate dehydrogenase)が 2.5-2.8 倍亢進した。これは real-time PCR や Western blotting でも確認した。そこで次に、Bdh1 を過剰発現する transgenic mice を作製した。このマウスはコントロールに比べ心筋におけるケトン体の酸化が 1.7 倍亢進していたが、基礎状態で心機能や大きさ、行動に大きな変化を認めなかった。しかしながら、大動脈結紮による心負荷をかけると、心エコーや BNP などの解析から、心不全の進展が有意に抑制されることがわかり、また 8-OHdG による免疫染色から、同時に酸化ストレスが抑制されることがわかった。さらに mRNA の解析によって、このマウスでは metallothionein 2 、catalase、forknead box O3A などの抗酸化因子が亢進することがわかった。培養心筋細胞でも、Bdh1 を過剰発現させると、酸化ストレスが抑制され、心筋細胞アポトーシスが減少することを確認し、in vivo の結果を支持する結果を得た。以上から、Bdh1 は不全心におけるケトン体の酸化を促し心筋における酸化ストレスを抑制することによって心保護に働くことがわかった。

【考察】

Bdh1 はミトコンドリアのマトリックスに存在するケトン体酸化に関わる因子である。本研究では、Bdh1 が不全心で亢進し、かつ酸化ストレスを抑制することによって心保護に働くことを示した。我々はこれまでにも心不全の進展にはミトコンドリアのエネルギー代謝が大きく関与することを報告してきたが、本研究ではその中でも心筋における脂質代謝の重要性を示した。最近、脂質代謝と Anthracycline 系抗がん剤の代謝に関して米国国立がん研究所等から報告されている。この分野の研究を進めることによって、現在よりも心毒性を軽減する形での化学療法が可能になるかもしれない。また、現在、Anthracycline 系抗がん剤で治療実施する乳がん患者と血液がん患者を対象とした観察型臨床研究を準備中であるが、心負荷の指標やチオレドキシンを用いた酸化ストレス評価とともに生化学指標を解析することによって、臨床と基礎の両方から、有害事象の抑制につながるがん化学療法の提案へつなげていきたい。

最後に、本研究につき助成いただきましたことに感謝申し上げます。

【発表実績】

本研究に関連して、American Heart Association Scientific Sessions、第 82 回日本循環器学会学術集会、第 27 回日本 Cell Death 学会等で発表し、次の形で英文雑誌掲載に至った。

Circ Heart Fail. 2017;10:e004417. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.117.004417

平成２９年度　天理医療大学共同研究助成最終報告書

１．研究課題名：がんに罹患した統合失調症患者に対し精神科訪問看護師が行う意思決定支援の実態調査

２．研究代表者：國井由加利　　所属　天理医療大学

３．共同研究者名

１）多田希　　所属　社会医療法人平和会吉田病院　精神科訪問看護ステーション道

４．助成金額　　80,000 円

５．報告内容

【研究の背景】

成人の死亡原因第１位は悪性新生物であるが、医療の進歩にともない早期発見、適切な治療が行われれば病気と付き合いながら長く生活していくことも可能となってきた。その中で、インフオームドコンセントの普及により、医療の専門的知識を持たない患者・家族が治療や療養場所の選択といった意思決定をしなければならない現状がある。患者個々の価値観や希望が尊重された意思決定がなされるためには看護師による支援は重要となってくる。

近年、精神疾患患者の高齢化や偏った生活習慣からメタボリックシンドローム有病率が高くなっており、がんの罹患も増えてきている。なかでも、統合失調症患者におけるがん死亡率は一般の人に比べて高いと言われている。これは、身体症状の訴えの少なさ、精神症状との判別が困難、がん検診受診の低さなどからがんと診断された時には進行している場合が多かったためではないかと推測される。

本来、がんと診断されれば早期治療が望まれるが、統合失調症患者の場合、患者や家族の拒否にあうことも少なくない。それは、患者の精神症状や認知機能低下だけでなく、精神状態の悪化を懸念した医師や家族が告知をためらうことで本人の病状や治療の理解が得られない、身体症状の自覚が乏しいため受療意思に繋がらない、対人関係の苦手さや社会の偏見などから身近に相談相手がいない、自己表出の弱さといったさまざまな要因が関係していると考えられる。また、家族が拒否を示す要因としては、今まで以上の金銭的、身体的負担が増えることに抵抗を感じたためではないかと考える。

以上のことから、地域で生活する統合失調症患者のがん治療には様々な問題が生じている。

厚生労働省が「入院医療主体から地域生活中心としたあり方の転換」を打ち出して以降、地域で生活する統合失調症患者は年々増えてきており、その生活基盤を訪問看護師が中核となって多職種連携をとりながら支えている。このように治療環境が移行したことで、地域で生活する統合失調症患者のがん罹患が増えてくる可能性があり、訪問看護師による意思決定支援が求められてくることが予測される。

精神科訪問看護師は、統合失調症患者の精神症状や認知機能低下、対人関係の苦手さ、自己表現の未熟さ、低い自尊心といった特性を踏まえたコミュニケーション技術や信頼関係の構築、焦らず待つという姿勢、患者の言動・生活状況から精神状態を把握する、患者のストレングスに目を向ける、また、患者の思いや感情を共有し共に考える姿勢といった専門的

関わりを行っており、それは意思決定支援にも活かされていると考える。しかし、実際に意思決定支援を経験したことがあるのか、経験しているのであれば具体的にどのように実践しているのかについての報告はみられない。先行研究では、患者の意思決定には消極的な姿勢が示されていたが、支援の実際についての語りはなかった。また、精神科・身体科の医師の連携が不十分で情報が共有されず、意思決定に関わる機会が少ない、もしくは治療方針が決定された後のため意思決定というよりは患者の意思を尊重した関わりへと変化した可能性があった。

地域で生活する統合失調症患者のがん告知は、一般の人と同じように行われ、治療方針に賛同できなくても医師の指示に従う患者は一般の人より高いと言われていることから、治療に同意することは多いと考えるが、治療内容のイメージは難しく、その不安感から拒否へと繋がることも考えられる。

これらのことから、訪問看護師における意思決定支援は重要であり、今後必要性が増すと考えられるがその実態は明らかになっていない。

【目的】

がん（初発もしくは再発）に罹患した統合失調症患者に対し精神科に特化した訪問看護ステーション（以下、訪問看護ステーションとする）の看護師が経験するがん診断期から看取りの時期までの意思決定支援に関する実態を明らかにすることを目的とし、それは、精神科訪問看護師だからこそできること、課題となることを検討することに繋がり、今後、精神科だけでなく一般科の訪問看護師が積極的に意思決定支援に取り組む一助になると考える。

【進捗状況】

現在、研究計画書に沿って遂行できるように準備をしている段階であり、次年度に向けて、調査の実施、結果に基づいて考察を深めたいと考えている。

平成２９年度　天理医療大学共同研究助成最終報告書

1. 研究課題名：　血漿・尿・気道内分泌および赤血球内の Thioredoxin の動態からみた体外循環の酸化ストレスが生体に及ぼす病態の解析
2. 研究代表者　　曽山奉教　　天理医療大学　医療教育・研究センター
3. 共同研究者名
   １）増谷　弘　　天理医療大学　医療学部　臨床検査学科
   ２）稲本　俊　　天理医療大学　医療教育・研究センター
   ３）金井恵理　　天理医療大学　医療教育・研究センター
   ４）石井久成　　天理よろづ相談所病院　麻酔科
   ５）山中一朗　　天理よろづ相談所病院　心臓血管外科
   ６）小林靖雄　　天理よろづ相談所病院　臨床検査部　CE 部門
   ７）清水貞則　　天理よろづ相談所病院　臨床検査部　CE 部門
4. 助成金額　　380,000　円
5. 報告内容

【研究の背景・目的】

体外循環では人工肺に高流量の酸素を吹送するため、血液は過度の酸化ストレスに曝される。また、体外循環を使用した心臓手術では術後急性腎障害(acute kidney injury; AKI)の発症率が非常に高く（2〜3 割）、その原因の一つに酸化ストレスが挙げられる（Thiele RH et al. Clin J Am Soc Nephrol 2015）。しかし、術中に AKI の前兆を予測する有用なバイオマーカーはない（Kasuno et al. Am J Physiol Renal Physiol 2014）。一方、酸化ストレスのバイオマーカーとされるチオレドキシン(Thioredoxin; TRX)は、抗酸化作用を有することが知られているが（Nakamura. Schneller 2009）、赤血球内 TRX の機能はあまり知られていない。本研究では体外循環における酸化ストレスマーカーに赤血球内の TRX を用いる前段階として、in vitro で酸化ストレスが赤血球内抗酸化物質に与える影響を検討した。なお、研究課題に挙げた検体材料のうち、血漿・尿・気道内分泌の分析は引き続き継続する予定である。

【方法】

非喫煙者 10 名（男子 5 名、女子 5 名、平均年齢 21.2 歳、被験者 A〜J）を対象にヘパリン採血管で採血を行った。血球分離溶液（Polymorphprep；比重 1.113）に全血を添加し、低速遠心することで赤血球を分離した。分離した赤血球は、終濃度 0μM、100μM、1000μM となる過酸化水素溶液と 1:1 の比率で混和し、37℃で 30 分静置することで過酸化水素に曝露した。5%スルホサリチル酸溶液（還元型グルタチオン ; GSH と酸化型グルタチオン ; GSSG の測定用の溶血液）および塩化アンモニウム（TRX 測定用の溶血液）で赤血球を溶血後、高速遠心で得られた上清を用い GSH / GSSG の算出、赤血球内 TRX index の算出（TRX 濃度 ÷ 総蛋白濃度）、および TRX の SDS PAGE・Western Blotting を実施した。なお、TRX は過酸化水素濃度の上昇に伴う TRX index の変化を t 検定で比較した。

【結果】

・GSH / GSSG

被験者 A-J のうち被験者 A、B、D で過酸化水素濃度の上昇に伴う GSH / GSSG の顕著な低下を認めた(表 1)。

表 1．GSH / GSSG

	被験者A	被験者B	被験者D
0μM	90.6	40.7	26.5
100μM	7.8	10.3	9.0
1000μM	1.9	6.6	3.0

・赤血球内 TRX index

GSH / GSSG の顕著な低下を認めた被験者 A、B、D は、いずれも過酸化水素濃度の上昇に伴う赤血球内 TRX index に有意な変化を認めなかった（ p >0.05）(図 1)。

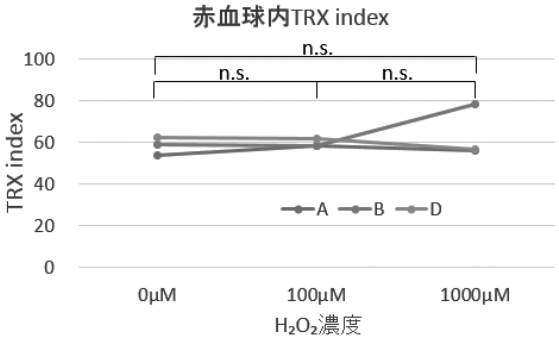


図 1　赤血球内 TRX index

・TRX の SDS PAGE・Western Blotting

GSH / GSSG の顕著な低下を認めた被験者 A において、過酸化水素濃度 1000μM に曝露させた試料の TRX Band は、0μM、100μM と比較し、+2ME、-2ME 共に発現が低下した（図 2)。

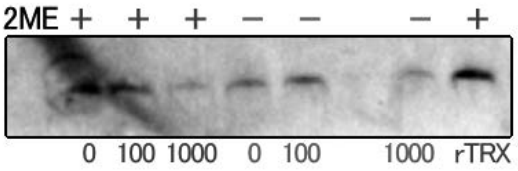


図 2　被験者 A の Western Blotting

【考察】

赤血球内の GSH / GSSG 変化を確認した実験では、被験者 A、B、D で過酸化水素濃度の上昇に伴う GSH / GSSG の顕著な低下を認めた（表 1)。また今回は結果の記載を省略したが全 10 例中 7 例で GSH / GSSG の低下を確認している。よって、本実験系は赤血球内に十分な酸化ストレスを与えているものと考える。

次に、GSH / GSSG の顕著な低下を認めた被験者 A、B、D において、過酸化水素濃度の上昇に伴う赤血球内 TRX index に有意な変化を認めなかった（ p >0.05）(図 1)。一方で、被験者 A の SDS PAGE・Western Blotting では過酸化水素濃度 1000μM に曝露させた試料の TRX Band は、0μM、100μM と比較し、+2ME、-2ME 共に発現の低下を認めた（図 2)。これらの結果は、SDS によって還元した試料のうち、1000μM に曝露した TRX は 0μM、100μM に曝露した TRX と比較し、酸化修飾による構造変化で抗原性が低下した可能性を示唆している。これは同時に、TRX の酸化修飾がその活性（還元能）も低下させる可能性も示唆している（Sawa et al. Adv Microb Physiol 2018)。

よって、体外循環では人工肺から吹送される高流量の酸素（酸化ストレス）に起因し、赤血球内 TRX の還元能が低下し、AKI を発症する可能性があるものと考える。

平成２９年度　天理医療大学 共同研究助成最終報告書

1.　研究課題名：多剤耐性大腸菌 ST131 パンデミッククローン特異的バイオマーカープロテインの単離精製と同定

2.　研究代表者　中村　彰宏　　所属　天理医療大学　医療学部　臨床検査学科

3.　共同研究者名

１）氏名　小松　方　　所属　天理医療大学　医療学部　臨床検査学科

２）氏名　近藤　明　　所属　天理医療大学　医療学部　臨床検査学科

３）氏名　野口　延由　　所属　天理医療大学　医療学部　臨床検査学科／天理よろづ相談所病院　臨床検査部

４）氏名　大野　裕貴　　所属　天理よろづ相談所病院　臨床検査部

4.　助成金額　　400,000　　円

5.　報告内容

【研究の背景および目的】

ESBL やカルバペネマーゼを産生する多剤耐性腸内細菌科細菌は，2002 年以降 *Escherichia coli* の菌種を中心に病院内のみならず市中においても急増している。この原因は ST131 クローンの世界的パンデミックであり，その原因追及が求められている。われわれは 2015 年に本クローンに特有の機能不明な YahO protein E34A アミノ酸置換を発見した（Nakamura A, et al. Diagn Microbiol Infect Dis 2015; 83: 237-44.）。さらにわれわれは，この YahO E34A 以外に 9 つの特異的タンパク質アミノ酸置換を発見しているが，まだその全てのタンパク質を同定できていない。本研究は、その未同定である ST131 特異的タンパク質を同定し，そのタンパク質機能を追求することにより，ST131 クローンが世界的蔓延を遂げた原因を追究することを目的とする。

【方法】

われわれは以前の MALDI-TOF MS 解析によって得られた未同定の 9 つの ST131 特異的タンパク質を HPLC によって単離精製し，LC-MS/MS によるアミノ酸配列解析からそのタンパク質同定およびアミノ酸配列を解析した。また、同定されたタンパク質に対して目的遺伝子をターゲットとしたプライマーを設計し、DNA 配列解析を実施した。

【結果】

本研究において同定された ST131 特異的タンパク質の同定結果およびそのタンパク質の特徴を Table に示す。7655 *m/z* は Uncharacterized protein YahO、8351 *m/z* は UPF0337 protein YjbJ、8448 *m/z* は Uncharacterized protein YnfD、9710 *m/z* は Acid stress chaperon HdeA、11783 *m/z* は Soluble cytochrome b562 と同定された。3236 *m/z*、4176 *m/z* および 4857 *m/z* はそれぞれ同定されたタンパク質の多価イオンピークであった。一方、5381 *m/z* および 6827 *m/z* は本研究では同定できなかった。同定されたタンパク質 5 つのうち現在のところ機能が明らかとなっているタンパク質は酸耐性ストレス応答関連タンパク質である HdeA のみであった。また、同定されたタンパク質について *in silico* による相互作用解析結果を Figure 1 および 2 に示す。YahO および YjbJ はバイオフィルム形成関連タンパク質である可能性が示唆された。

Table. ST131-specific proteins identified using LC-MS/MS and their characteristics based on the Uniprot database

Specific peaks (*m/z*)	Protein name	Predicted protein main localization[a]	Coding gene[a]	Family and Domains[a]	Function[a]
3236	Acid stress chaperone HdeA (trivalent ion of 9710 *m/z*)	-	-		-
4176	UPF0337 protein YjbJ (divalent ion of 8351 *m/z*)	-	-		-
4857	Acid stress chaperone HdeA (divalent ion of 9710 *m/z*)	-	-		-
5381	Not identified	s/o cytosol[b]	-		-
6827	Not identified	s/o cytosol[b]	-		-
7655	Uncharacterized protein YahO	Periplasm	*yahO*	BhsA/McbA family, DUF1471	Unknown
8351	UPF0337 protein YjbJ	Cytosol	*yjbJ*	UPF0337 (CsbD) family, CsbD	Unknown (predicted stress-induced protein)
8448	Uncharacterized protein YnfD	s/o periplasm[b]	*ynfD*	Unknown, DUF1161	Unknown
9710	Acid stress chaperone HdeA	Periplasm	*hdeA*	HdeA family, HdeA	Stress response protein acid-resistance protein
11783	Soluble cytochrome b562	Periplasm	*cybC*	Cytochrome b562 family, cytochrome_B562	Electron-transport protein of unknown function

[a] The proteins were investigated for protein name, localization, coding gene, family and domain, and currently known function using the Uniprot database (http://www.uniprot.org)

[b] Unknown due to protein unidentified or not registered in the Uniprot database. Estimated from the fraction from which the proteins were extracted in this study.

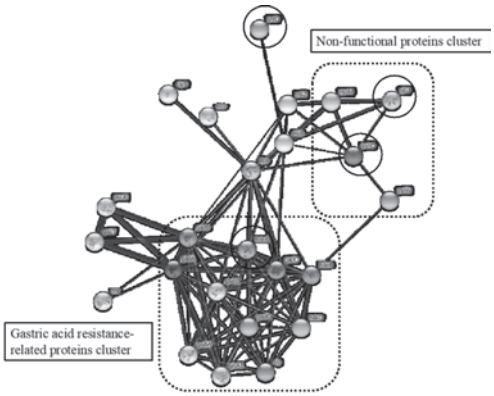


Figure1. Protein-protein interaction of various proteins predicted using the STRING database (https://string-db.org). The organism database used *Escherichia coli* K12 MG1655. The STRING interaction map was generated using default settings (medium confidence of 0.400; criteria for linkages are neighbourhood, gene fusion, co-occurrence, co-expression, experiments, databases and text mining). The circles indicate the coding genes of proteins identified in this study.

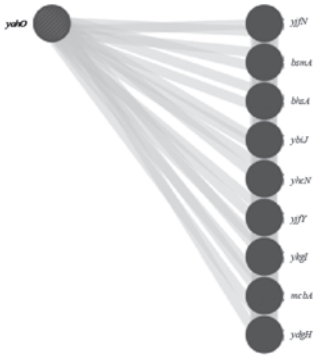


Figure 2. The results of the protein search with a domain structure common to YahO DUF1471 using GeneMANIA (https://genemania.org). The *bsmA* and *bhsA* are the coding genes of biofilm related proteins, and *mcbA* is the coding gene of colonic acid mucoidy stimulation protein. The *yjfN*, *ybiJ*, *yhcN*, *yjfT*, *ykgI* and *ydgH* are the coding genes of hypothetical proteins.

【考察】

われわれは MALDI-TOF MS を用いて多剤耐性 *E. coli* のパンデミッククローンである ST131 に特異的なタンパク質を 5 つ同定し、そのうち 1 つは酸耐性ストレス応答関連タンパク質であった。また、現在のところ機能不明である YahO および YjbJ は *in silico* によるタンパク質間相互作用解析においてバイオフィルム形成に関与するタンパク質である可能性が示唆された。以上より、ST131 がヒトの腸管内に長期間定着するメカニズムとして、これらの因子が関与している可能性が示唆された。

【主な発表実績】

1. Nakamura A. Proteomics approach to identify the specific proteins of multiple drug-resistant E. coli ST131 by MALDI-TOF MS. 21th General meeting the Korean society of clinical microbiology 2018. Symposium oral presentation. Busan. ［依頼有り］

平成２９年度　天理医療大学共同研究助成最終報告書

1.　研究課題名：Next-Generation Sequencing を用いた β-ラクタマーゼ産生腸内細菌科細菌のパンデミック要因に関する解析

2.　研究代表者　野口 延由　　所属　天理医療大学　臨床検査学科

3.　共同研究者名

１）氏名　松尾収二　　所属　天理よろづ相談所病院　臨床検査部

２）氏名　小松　方　　所属　天理医療大学　臨床検査学科

３）氏名　中村彰宏　　所属　天理医療大学　臨床検査学科

4.　助成金額　　150,000 円

5.　報告内容（図，表を含む）

【研究の背景】

Escherichia coli ST131 は他の大腸菌と比較して各種病原因子を保有する高病原性大腸菌として位置づけられており，世界的に蔓延しているがその原因は明らかではない．（Nakamura A, et al. J Infect Chemother. 2016 ; 22: 102-7.）これらの遺伝子は R プラスミド上にコードされ，菌株を越えて高頻度に接合伝達する．わが国で検出されている ESBL 遺伝子は CTX-M 系，カルバペネマーゼは IMP 系であり他国とは異なる疫学的背景があるが，その理由も不明である．したがって，本研究において ST131 の蔓延や ESBL やカルバペネマーゼをコードする R プラスミドがどのような根拠をもって広く蔓延しているかについて解析することは，学問的にも意義がある．

NGS が開発されて以来，微生物学分野において細菌や真菌に関する研究が飛躍的に発展した．全ゲノム配列を決定することにより，各微生物のゲノムにコードされている全遺伝子セットを明らかにすることができる．（Kayama S, et al. Antimicrob Agents Chemother. 2015 ; 59: 1356-9.）NGS 解析を行うことにより，様々な微生物細胞の中で働いている遺伝子・タンパク質・代謝産物が構成する機能ネットワークを解明し，微生物の様々な細胞機能をシステム的に理解することが可能になりつつある．

【目的】

Next-Generation Sequencing(NGS)を用いた全ゲノム解析が盛んに行われているが，本研究では本学で保有している小型 NGS 装置である MinION（Oxford Nanopore Technologies 社）の解析能力を検討し、有効活用できる方法を探索した．

【方法】

本学で保存している臨床分離株 *E. coli* THUN614（ST131、$bla_{\text{CTX-M9}}$ 保有）を使用し解析を行った．リファレンスゲノムとして NCBI データベースより無作為に取得した *E. coli* の全ゲノム配列を使用した．使用機器は HiSeq (Illumina)，MinION を使用し，解析には iMac Pro を使用した．

1. HiSeq および MinION における変異の比較

まず，QIAamp DNA Mini Kit (QIAGEN)を用いて DNA の抽出を行った．解析条件は，HiSeq では 250bp の paired-end 法にて行い，MinION での解析では Rapid Sequence Kit に付属する試薬を用いて前処理を行った後にシーケンス時間は 1 時間とした．NGS から得られたリー

ドは FastQC を用いて quality check を行い, エラーリードに関しては Trimmomatic で削除した．リファレンスゲノムへのマッピングに関しては BWA mem を使用し，ファイル変換は SAMtools を用いた．重複リードの削除に Picard を使用し変位検出として GATK UnifiedGenotyper を用いて検出を行った．検出された変異に関するアノテーションとして SnpEff を使用し情報の付加操作を行い, Variant Type および Variant Impact の数を比較した．

2．マッピング箇所の比較

BWA mem にてマッピングされたデータを IGV(Integrative Genomics Viewer)を用いて、リファレンスゲノムに対するマッピング箇所の比較を行った。

【結果】

1. HiSeq および MinION における変異の比較

Variant Type および Variant Impact の比較を行った．Variant Type では SNP,INS,DEL の３項目，Variant Impact では HIGH,MODERATED,LOW として抽出された遺伝子数を Table 1.に示した。

2．マッピング箇所の比較

IGV を用いてリファレンスゲノムに対するマッピング性能を比較したところ，ショートリードにおける HiSeq に対し，ロングリードである MinION では GC 比の影響を受けにくい為，GC リッチな部分においてもマッピングが行われていた．

	Variant Type			Variant Impact		
	SNP	INS	DEL	HIGH	MODERATE	LOW
HiSeq	9740	133	76	297	6369	2054
MinION	7160	0	0	70	3621	2508

Table 1. HiSeq および MinION における変異の比較

【考察】

今回，MinION の性能評価を行うためにゴールドスタンダードに最も近いとされる Hiseq を用いて比較を行った．塩基レベルでの変異数では，MinION の読み取りエラーが多い結果となった．またマッピング結果の比較では，リファレンス配列の内 GC 比が高い領域のシーケンスが HiSeq は読み取りが困難であったが，MinION ではシーケンスが行われていた．MinION の活用方法として読み取りエラーは多いものの，シーケンス時間の調整，ドラフトシーケンスによるプラスミド構造解析，常在菌叢のマイクロビオーム解析，および HiSeq で解析できない GC リッチな遺伝子配列において有用な使用ができるものと判断した．

平成２９年度　天理医療大学共同研究助成最終報告書

1.　研究課題名：　アルファアレスチンファミリーによる癌診断法開発

2.　研究代表者　増谷　弘　　所属　天理医療大学臨床検査学科

3.　共同研究者名

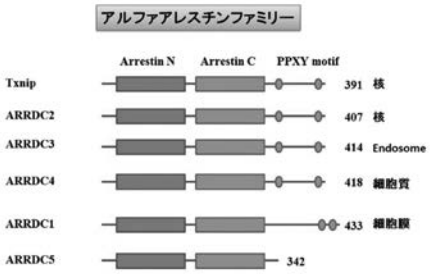
１）氏名　稲本　俊　　所属　天理医療大学、天理よろづ相談所病院乳腺外科

２）氏名　戸田好信　　所属　天理医療大学

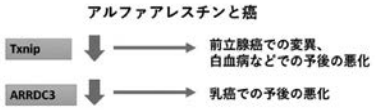
4.　助成金額　　440,000　円

5.　報告内容（図，表を含む）

【研究の背景】



研究代表者らは、これまでアルファアレスチンファミリーに属する thioredoxin interacting protein (Txnip)やARRDC3 の研究を行ってきた（**右上図**）。Txnip は多くの癌でエピジェネティク機構により発現が低下しており、膀胱癌発癌モデルでのノックアウトマウスでの解析では Txnip の欠損により癌の悪性度が上昇していた(Nishizawa et al.2011)。加えて、膀胱癌において Txnip の変異が 7%の患者で見られることが報告されており(Nature, 2014)、Txnip の発現低下や変異は実際の発癌に関与している。一方、研究代表者らが初めて報告した arrestin domain containing 3 (ARRDC3)も発癌に関して重要な分子として注目されつつある。ARRDC4 は肝臓癌の進展に関与する分子(Yamamoto et al., 2001)として報告された。また、ARRDC1 と ARRDC4 は細胞外小胞に存在することが示唆されている(Rauch S and Martin-Serrano J. 2011)。癌細胞では Txnip, ARRDC3, ARRDC4 の発現低下がみられ（**右下図**）、その計測により癌の診断・治療法判定に資すると考えられる。



【目的】

癌抑制因子 Txnip を含めてアルファアレスチンファミリー蛋白質を血清中、細胞外小胞中、組織で測定することが可能かどうかを検討し、乳癌をはじめとした癌の診断に応用できるかどうかについての予備的検討を行う。

【方法】

①　健常人血清、細胞株上清中の細胞外小胞中にアルファアレスチンファミリー分子を検出できるかどうかを検討する。

健常人ボランティアの血清を、限外濾過、アルブミン・グロブリン除去、ショ糖密度勾配超遠心、サイズ exclusion カラムなどにより細胞外小胞の単離を試み、Flag, Txnip, ARRDC1, ARRDC3, ARRDC4 に対する抗体を用いて Western 法で検討する。また、細胞株上清中の細胞外小胞中に ARRDC1, ARRDC4 が検出できるかを検討するために、Myc-ARRDC1, Flag-ARRDC4, pmCherryC1-ARRDC1, pEGFP-ARRDC4 発現ベクターを作成する。牛胎仔血清中よりの細胞外小胞のコンタミネーションを避けるために 293 細胞の無血清培地への適応を行う。

②　Txnip、ARRDC3 の免疫組織染色法の条件検討

乳癌細胞株 MCF7 Txnip stable transfectant を抗 Txnip モノクローナル抗体(Yat 818, Yat315)およびポリクローナル抗体(Invitrogen)、および抗 ARRDC3 ポリクローナル抗体(Santa-Cruz, Abcam)で組織染色を行い、ABC 法により免疫組織染色法の条件を検討する。

【結果】

①　健常人血清中、細胞株上清中にアルファアレスチンファミリー分子を検出できるかどうかを検討する。

1)　ヒト健常人血清を Blue Sepharose および Protein G でアルブミンやグロブリンを除去する前処理を行った後、超遠心により Wang Q and Lu Q らの方法(Nature Commun. 2017)で細胞外小胞を含むフラクションを採取し、Txnip, ARRDC1, ARRDC3, ARRDC4 およびエクソソームマーカーである CD9 の発現を検討したが、検出することが出来なかった(Sumi, 平成 30 年度臨床検査学科卒業論文集掲載予定)。

2)　無血清培地に 293 細胞を適応させることができた(Sumi, 平成 30 年度臨床検査学科卒業論文集掲載予定)。

3)　293 細胞 pmCherry-C1-ARRDC1 および pEGFP-C1-ARRDC4 transfectant を蛍光顕微鏡で観察すると、ARRDC1 と ARRDC4 は、細胞質にドット状に発現し、似た局在を示したが、その局在は完全に一致しなかった。また、ARDDC4 は細胞膜にも発現が認められた(Sumi, 平成 30 年度臨床検査学科卒業論文集掲載予定)。

4)　MCF7 Txnip stable transfectant を抗 Txnip モノクローナル抗体(Yat 818, Yat315) 10 μg/ml、ポリクローナル抗体(Invitrogen) 2μg/ml および ARRDC3 ポリクローナル抗体(Abcam) 2μg/ml で免疫組織染色を行うと、Txnip は核に、ARRDC3 は細胞質での発現が確認できた。

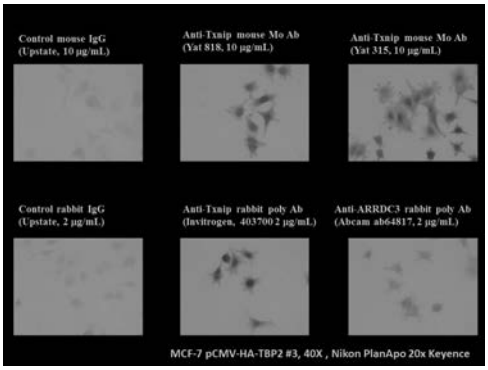


図　Txnip モノクローナル（Yat 818, Yat315）、ポリクローナル抗体、ARRDC3 ポリクローナル抗体による免疫組織染色像

【考察】

1, 2) ヒト健常人血清より細胞外小胞の単離を試みたが、Txnip, ARRDC1, ARRDC3, ARRDC4 およびエクソソームマーカーである CD9 の検出は出来なかった。これまで細胞外小胞の解析は細胞株上清から行われることが多く、血清中からの単離は必ずしも容易ではないと考えられる。今後は細胞外小胞膜のホスファチジルセリンをアフィニティ精製する磁気ビーズを組み合わせるなどの手法を用いて、単離を試みる。今年度でベクターの作成など細胞株での解析をする準備が整ったので、まず細胞株上清からの単離により条件検討を行う。

3) 今回、ARDDC4 は細胞膜にも発現が認められ、ARRDC4 も細胞外小胞形成に関与している可能性が考えられる。また、ARRDC1 と ARRDC4 の局在は完全に一致しない像が得られた。従って、ARRDC4 は ARRDC1 と細胞外小胞の形成過程で異なる役割を果たす可能性が考えられるので、今後ゲノム編集などの手法を用いて解析を行う。

4) 我々が独自に作成した抗 Txnip 抗体モノクローナル抗体(Nishinaka et al. JBC, 2004)を免疫組織染色に利用できる可能性が得られた。今後はホルマリン固定パラフィン切片での条件設定や、臨床応用を目指して、乳癌前癌病変などでの解析を行う必要がある。

【発表実績】

1)　Masutani H and Hirata CL. 癌・病態における Thioredoxin, Txnip, ARRDC3 研究の最近の展開, 天理医療大学紀要 (Review), 2018, 6, 14-26.

平成２９年度　天理医療大学共同研究助成最終報告書

1.　研究課題名：婦人科がん患者が初回治療を完遂するプロセス

2.　研究代表者　松井　利江　　所属　天理医療大学　医療学部　看護学科

3.　共同研究者名

１）氏名　林　みよ子　　所属　天理医療大学　医療学部　看護学科

２）氏名　森　知美　　所属　天理医療大学　医療学部　看護学科

３）氏名　木村　智美　　所属　天理よろづ相談所病院　看護部

4.　助成金額　220,000　円

5.　報告内容

本年度の成果として「卵巣がん患者が初回治療を完遂するプロセス」を報告する。

【研究の背景】

わが国では、年間約３万４千人の女性が子宮あるいは卵巣、いわゆる女性生殖器のがん（以下、婦人科がん）と診断されている[1)]。進行した婦人科がんに対しては、初回治療として、女性生殖器と周辺組織の摘出術、その後化学療法・放射線療法などの補助療法が行われる。患者は、術前に医師から、治療による有害事象の説明を受けて納得して治療に臨むが、術後になると変化した身体との付き合い方に戸惑い、気持ちが揺れ動く[2)]、性的自己価値を喪失する[3)]と報告されている。婦人科がんの中でも、卵巣がんは初期症状がないために発見が難しく、進行がんで診断されることが多い。また、術前に確定診断の手段がなく、術後の確定診断で治療方針が決定される。そのために卵巣がんを疑われた患者は、不安や恐怖などのネガティブな感情を抱えて手術を受け[4)]、術後の回復が不十分なまま術後の化学療法の有害事象に苦しむ[5)]。卵巣がん患者の多くは、このように継続的な心身の苦痛を体験しながらも初回治療を完遂させているが、その体験がどのようなプロセスであるのかは明らかではない。最近では、術後補助療法は外来で行われることが多く、卵巣がん患者の心身の苦痛に適時に対応するためには、看護師が患者の前診断から補助療法終了までの主観的体験の全容を理解する必要があると考えた。

【研究目的】卵巣がん患者の前診断から術後補助療法終了までの体験を明らかにし、外来における看護支援を検討する。

【研究方法】産婦人科外来に通院する、初回治療を終了して２年以内の卵巣がん患者を対象に、半構造化面接法を用いてデータを収集し、質的帰納的に分析した。

【倫理的配慮】研究者の所属機関と、調査施設の倫理審査委員会の承認を受け、研究を実行した。参加者に対し、研究への参加および途中辞退の自由、データの保管方法と匿名化、結果の公表などについて口頭と文書で説明し、同意を得た。

【結果】参加者は、卵巣がん患者５名（Ⅰ期４名、Ⅲ期１名）、平均年齢 56 歳（42～64 歳）であった。分析の結果、10 カテゴリーが抽出され、以下のような体験が明らかとなった。

卵巣がん患者は、前診断から手術までの間、手術をしなければ良性か悪性か分からないと説明を受け、＜手術で腫瘍の正体を明らかにする＞必要性を認識する。その中でも、悪性の可能性が高いと告げられた患者は、＜女性機能よりも命が優先＞と考え、＜手術での完結を期待＞して手術を決意する。術後に卵巣がんと確定診断された患者は、＜卵巣がん患者であることを思い知＞り、再発や転移を避けるためにやむなく化学療法に同意する。化学療法中は、増強す

る副作用の辛さに＜これ以上続けられない＞と治療継続に限界を感じるようになるが、＜前を向くしかない＞と自分に言いきかせ、＜気力で押し切る＞ことで毎回の治療をこなし、治療を中断した患者も＜絶対に生きなければと立ち上がる＞。治療終了のカウントダウンが始まると＜最後までいける見通し＞を立て、そのまま初回治療を完遂させていた。このプロセスのどの時点でも、家族や医療者が常に傍に居る＜ひとりではない安心感＞が患者を支えていた。

【考察】初回治療が開始されるまでの患者は、卵巣がんに対するネガティブな感情を抱えながらも、＜手術で腫瘍の正体を明らかにする＞ために、手術は診断のために必須な処置であると捉えて治療に向かっていた。Seibaek ら[6]は、卵巣がん患者が、手術待機期間に手術やその後の治療を想定した準備を行うことで、希望や自信を維持して初回治療を乗り越えることができると報告している。このことから、看護師は、患者の前向きな姿勢を維持し、その後の治療を乗り越えるために、術前からその後の治療準備ができる支援を行う必要があると考える。

次に、本研究では、患者は、確定診断を受けたことで初めて事の重大さを認識し、＜卵巣がん患者であることを思い知る＞という体験をしている。これは、本参加者のほとんどが卵巣がんⅠ期で、顕著な自覚症状がなかったことに加え、術前に良性腫瘍との鑑別ができず、医師の説明が曖昧にならざるをえないことが影響していると推測される。このことから、今回の結果は卵巣がん患者に共通する体験とは言い難く、看護師は、患者の病期や症状を捉えて援助を検討する必要があると考える。

また、本研究では、患者は化学療法の必要性を告げられて初めて、自分が初回治療の第一段階を終えたばかりで、もはや化学療法以外の選択肢はない状況に置かれたと追い込まれながら、＜前を向くしかない＞という認識が、＜気力で押し切る＞＜絶対に生きなければと立ち上がる＞気持ちを引き出し、化学療法の完遂を後押ししたと考えられる。このことから、この時期は、看護師が患者の生に対する強い思いや気力の持続を支援することが重要であると示唆される。

文献

１）国立がん研究センター. がん登録・統計. https://ganjoho.jp/reg_stat/statistics/stat/summary.html, (9 月 1 日閲覧)

２）川原風砂子ほか．広汎子宮全摘術を受けた患者が変化したと捉えた自己概念，日本がん看護学会誌，27(2)，74-82，2013

３）黒澤やよいほか．子宮摘出術を受けたがん患者が配偶者との関係を再構築するプロセス，がん看護学会誌，24(1)，3-12，2010

４）新井敦美ほか．診断が不確定なまま手術を受ける卵巣がん患者の苦痛と対処，群馬保健学紀要，35，81-92，2014.

５）Guenther, J.et al. The lived experience of ovarian cancer: A phenomenological approach. Journal of the American Academy of Nurse Practitioners, 24(10), 595-603.2012

６）Seibaek, L.et al. Hoping for the best, preparing for the worst: The lived experiences of women undergoing ovarian cancer surgery. European Journal of Cancer Care, 21(3), 360-371.2012

【発表実績】本研究成果は、平成 30 年度天理医療大学第 1 回リトリートで報告した。第 38 回日本看護科学学会学術集会（平成 30 年 12 月愛媛県開催）示説発表予定（採択済み。演題登録番号 10651)、平成 30 年度憩の家看護発表会（平成 31 年 2 月）示説発表予定である。

平成２９年度　天理医療大学 共同研究助成最終報告書

1. 研究課題名：非信者に対する「宗教的ケア」の可能性〜天理よろづ相談所病院事情部講師の実践から〜
2. 研究代表者　山本　佳世子　　所属　医療教育・研究センター
3. 共同研究者名
   １）氏名　永尾　信雄　　所属　天理よろづ相談所病院事情部
4. 助成金額　　265,000　円
5. 報告内容

【研究の背景】

1980 年代以降、主に終末期医療の文脈でスピリチュアルケアを含む全人的医療が提唱されるようになって以降、病院で活動する宗教者による心のケアが注目されている。日本におけるスピリチュアルケアの特徴として、宗教的ケアとスピリチュアルケアを別個のものとして考えることがあり（窪寺 2017）、宗教者による宗教的ケアには慎重な態度が取られてきた（谷山 2016）。しかし、天理よろづ相談所病院では設立以来、事情部講師による信仰に基づいた対話と「おさづけの取り次ぎ」という病気平癒を願う宗教行為が、了解を得た上で全入院患者に対して行われている。なぜ、非信者の患者は「おさづけの取り次ぎ」という非常に宗教的な行為を受け入れるのであろうか。

【目的】

本研究では、天理よろづ相談所病院事情部講師に対してインタビュー調査を行い、非信者との関わりを中心とした事情部講師によってなされている宗教的ケアの一端を明らかにする。さらに、非信者に対する必ずしも教化目的ではない宗教的ケアの意義・可能性や、なぜそれがケアになるのか示唆をえる。

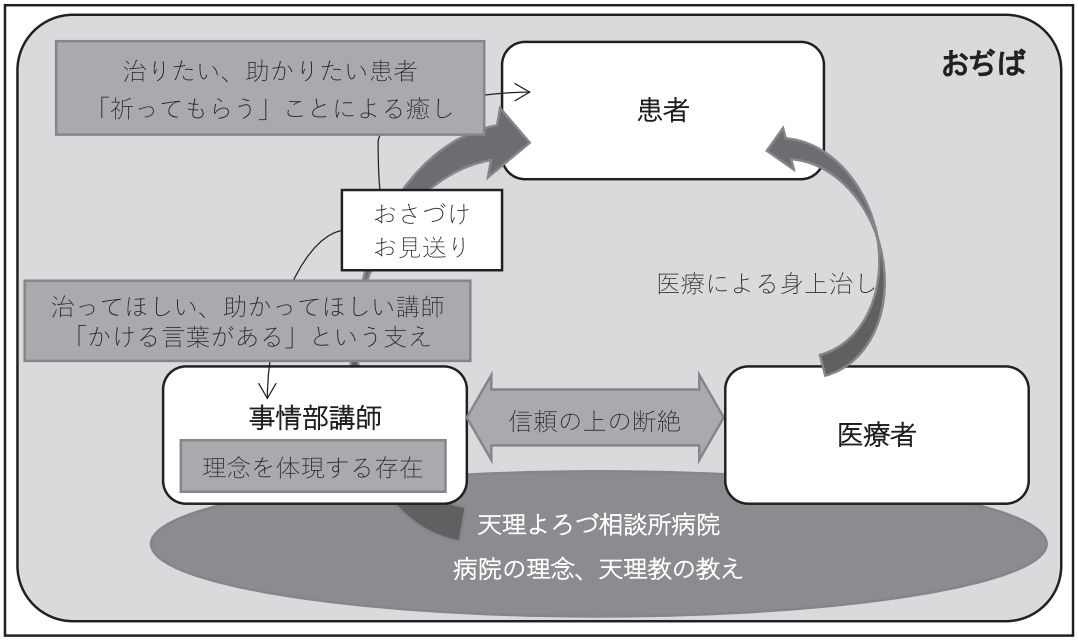
【方法】

2017 年 11 月から 12 月にかけて、活動年数 5 年以上 70 歳未満の事情部講師 17 名（男性 11 名、女性 6 名）に対して 90 分〜120 分程度の半構造化面接を行なった。主な質問項目は講師となった経緯、活動の実際、活動の課題である。なお、本研究は天理医療大学研究倫理審査委員会の審査を経て実施した。

【結果】

事情部講師による宗教的ケアについて、調査から見えてきたことを図に示した（図 1）。病院の理念、天理教の教えをベースに、事情部講師も医療者も患者のケアを行っているが、この両者は「信頼の上の断絶」と言う関係にある。事情部講師はおさづけ、お見送りという行為を通して患者に関わるが、それはまさに病院の理念を体現する存在であった。患者は「治りたい、助かりたい」という思いの中、「おさづけの取り次ぎ」や講師によるお見送りを受け、「祈ってもらう」ことによる癒しを得ているようであった。また、事情部講師は「治って欲しい、助かってほしい」という思いを持って患者に関わるわけだが、「おさづけの取り次ぎ」やお見送りの場面では、まさに天理教の教理に従って「かける言葉がある」「ここはおぢばである」ということが彼らを支えていた。

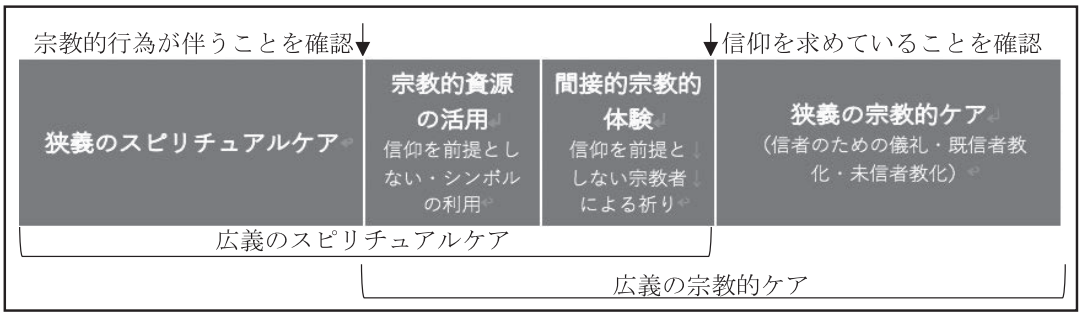
図 1　事情部講師による宗教的ケアの構造（事情部講師への聞き取りから）



【考察】

谷山（2016）は、宗教的ケアのあり方として、広義のスピリチュアルケアと広義の宗教的ケアの重なり合うところに「宗教的資源の活用」があると言う。事情部講師の「おさづけの取り次ぎ」は内容としては谷山の言うところの「狭義の宗教的ケア」に限りなく近いが、対象者が信仰を求めているわけではないと言う点から、「狭義の宗教的ケア」に当てはまらない。しかし、「宗教的資源の活用」と表現するのは必ずしも適切ではなく、広義のスピリチュアルケアと広義の宗教的ケアの重なり合うところに、「宗教的資源の活用」とは別に、「宗教的体験（信仰を前提としない宗教者による祈り）」があることが示唆された（図 2）

図 2　宗教的ケアとスピリチュアルケアにおける宗教的資源の活用と間接的宗教的体験



【参考文献】

窪寺俊之 2017『スピリチュアルケア研究』聖学院大学出版会.

谷山洋三 2016『医療者と宗教者のためのスピリチュアルケア』中外医学社

【発表実績（助成研究課題に関するもののみ）】

山本佳世子「非信者に対する宗教的ケアに関する一考察」「宗教と社会」学会第 26 回学術大会個人発表（2018 年 6 月 9 日、帝京科学大学）

山本佳世子「非信者に対する宗教的ケアのあり方を巡って」日本スピリチュアルケア学会第 11 回学術大会個人研究発表（2018 年 9 月 30 日、藤女子大学）

平成２９年度　天理医療大学共同研究助成最終報告書

1.　研究課題名：　臨床検査値の高齢者における加齢変化および年齢別基準範囲の推定

2.　研究代表者：山本　慶和　　天理医療大学

3.　共同研究者名

１）長谷川　正行　　天理よろづ相談所病院・臨床検査部

２）嶋田　昌司　　天理よろづ相談所病院・臨床検査部

３）松尾　収二　　天理よろづ相談所病院・臨床検査部

４）種田　和清　　天理よろづ相談所病院・健康管理室

５）畑中　徳子　　天理医療大学

4.　助成金額　　65,000 円

5.　報告内容

【研究の背景】日本国内で共有できる基準範囲の研究が技師会[1)]で行われ、それを契機に、日本臨床検査標準協議会のもとで他の２つ研究と統合して 20～60 歳代の基準範囲が設定[2)]、公開され、徐々に普及しつつある。また、末梢血の WBC 分類の基準範囲が設定され公開されてきた。我々はこの３の研究に関わって来たが、高齢者に対する基準範囲が必要であると指摘を受けてきた。

医療施設を受診する患者は 65 歳以上の高齢者が多くこの基準範囲（20～60 歳）では有用性が半減している。質の高い患者ケアーのためには高齢者用の適切な基準値が不可欠である。基準値を設定するための「健常な」集団を定義する基準は様々である。非常に厳しい基準が高齢者集団で使用された場合、集団は限られ小さくなり、高齢者全集団をあまり代表しないこととなる。また、高齢者の場合、長期間にわたるフォローを必要とすることが多く、加齢によりデータの変動パターンの把握は経過の判断に有益である。

【目的】臨床検査の高齢者における健常人の定義が難しくいわゆる基準範囲というものはない。70 歳を超えると受診率が増加する。質の高いケアーをするためには適切な基準が不可欠である。そこで、職員健診および外来受診者を対象に、個人の加齢によるデータの変動パターン（個体内変動）および 60～90 歳以上における年齢別の基準範囲を推定し診療の目安となるものを提供する。

【方法】　対象は、天理よろづ相談所病院・職員健診：平成 5～28 年、健診者 2186（年齢 35～85 歳、男性：851、女性 1335）とした。患者データは、天理よろづ相談所・外来患者：平成 24～28 年、20～59 歳の 2934、60～102 歳の 4351（男性：1754、女性：2597）の初回受診データとした。ここまでの研究では職員健診者における基準個体として 20～60 歳；BMI（18～26、飲酒＞25g/日、喫煙＞20/日および服薬に除外を除外した）および個体内変動 CVi、個体間変動 CVg を算出した。予備調査の段階ではあるが外来患者における性別年齢別基準範囲、その中央値の変動を調査した。

対象項目は血液検査 6 項目、化学検査 25 項目とした。

統計処理は Stata14,StatFlex および基準範囲の計算は潜在異常値除外法（latent abnormal values exclusion method：LAVE method）の RI-master を用いた。

性別、年齢別および時系列間のサブグループの差の解析には 2 枝分かれ分散分析（2N-ANOVA）によるサブグループのＳＤと残差ＳＤ比（ＳＤＲ）を用いた。

【結果】　職員健診の平成 5～28 年間において時系列データを使うことができるか, 年毎の平均値、ＳＤからＳＤＲyear を評価した。その結果は次にあげる項目以外は 0.30 未満と有意差を認めなかった。CRE は SDR year 0.67 と有意な差を認め、Na 0.47、Cl 0.38,および Ca 0.32 であった。

職員健診における個体内生理的変動 CVi および個体間生理的変動 CVg をまとめた。LAVE method による性別職員健診（20～59 歳）の基準範囲を設定した。次に、外来患者群おける加齢変動の予備調査は、外来受診者の性別、年齢別基準範囲を年齢 20～59、60～69、70～79、80～84、85～89 および 90～100 歳のサブクラスに分け、基準範囲、中央値、上下限値を算出し、20～59 歳群を基準に 85 歳以上の経年変動を調査した。

表 1　外来患者群の経年変化パターン

下限値	中央値	上限値	項目
⬆	⬆	⬆	CRP, UN
↑	↑	⬆	Glu
↓	⬆	⬆	CRE
～	～	～	WBC, TP, TC ,HDL, UA
			Na, K, Cl, Ca, P
⬇	⬇	↓	RBC, Hb, Plt, Alb
⬇	⬇	⬇	ALT, γGT, ChE
⬇	⬇	⬆	Amy, CK, LDL

【考察】職員健診データの経年変動の評価に SDR year を用いたところ、CRE, Na, Cl および Ca 以外は 0.3 未満よりこれらの項目は経年変化に有意差がないものと判断した。CRE の SDR year 0.67 はヤッフェ法から酵素法への測定法の変更が要因であることが判明し、ヤッフェ法の測定値を補正した。また、Na, Cl および Ca は年間 SD が個体内変動より小さいことより時系列データとして使用できるものと判断した。

職員健診の CVi, CVg は Westgard のそれと比較して、いずれの項目も変動の大きさは職員健診のほうが小さい傾向であった。

職員健診（20～59 歳・性別）の基準範囲は LAVE1、3 に差が生じた項目は WBC, CRP, γGT, ChE, AST および ALT であった、その他の項目には差を認めなかった。このことは、それぞれの対象項目において他の項目が 1 項目のみ異常値（上下限 ±2.6SD 以上）群と 3 項目まで異常値群とに中央値を含む 95%の上下限値に差がないことが示唆された。

予備調査としての加齢変動は表 1 に示すようなタイプに分類することができた。 血球系および肝臓における蛋白合成能の低下、および CRE、UN の高値傾向は腎機能（糸球体濾過機能）および循環血漿量の低下が示唆された。

【発表実績】なし

【今後の課題】　本研究は「外来患者における加齢変化、年齢別基準範囲の推定のタイトル」に「加齢によりデータ変動パターンおよび参考値に関する検討」を副タイトルに加え、平成 30 年度共同研究として次年度も継続することが認められた。予備調査より加齢による変動のタイプ分けができ、その加齢による変化の時期、変化のパターンを個体内変動として推定する。これによって、年齢別の参考値の設定および参考値を読み取る背景のベースとなることが期待できる。

文献

1.　Yamamoto Y, Ichihara K, et al. Clin Chem Lab Med 2013;51:1663-72.
2.　Ichihara K, Yamamoto Y, et al. Ann Clin Biochem .2015; 53:347-56.

天理医療大学紀要　投稿規定

編 集 方 針：本誌は，天理医療大学の機関誌として年1回以上発行し，医学に関する基礎的・臨床的研究論文を掲載するものである．

論文投稿資格：論文投稿者は，医学・医療に関わる者であれば所属施設・職種・身分等は問わない．

医の倫理規定：臨床試験等の医の倫理に関係する研究は，厚生労働省の最新の「臨床研究に関する倫理指針」，「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」，「遺伝子治療臨床研究に関する倫理指針」を遵守し，当該施設の倫理委員会の承認を得たものであること．また，その旨を論文中に明記する．

論文執筆倫理：投稿論文は未発表のものに限る．二重投稿や類似投稿は認めない．すでに学会等で発表したものであればその旨を記載する．総説等で，著者自身が他誌に発表した原著論文の図表などを用いる場合は著作権者の許可を得ること．他者の著作物等を論文中で使用する場合は，許諾を得たものであることを本文中に明記する．他者の著作物等を引用する場合は，論文執筆者の倫理に基づいて適正に行うこと．

論 文 の 採 否：論文の採否は，査読者（原則2名）によるpeer reviewの結果に基づいて編集委員会で最終決定する．

著作権（copyright）：本誌に掲載された論文の著作権は，天理医療大学に帰属する．また，論文は編集委員会が承認した電子ジャーナルシステムにより電子化し公開する．著者が自身のホームページや所属施設のリポジトリに掲載したい場合は編集委員会にその旨を申し出て許可を得ること．

論 文 の 種 類：［紀要構成］

・原著論文　Original Article
・短報　Brief Communication
・報告　Report
　実践報告　Practice Report；教育の現状等の報告
　技術報告　Technical Report；検査技術の改良，修正、工夫等の報告
　学会報告　Conference Report；学会参加報告
・総説　Review
・論報　Commentary；本雑誌掲載論文に対するコメントやレター
・Supplement
　天理医療大学リトリート抄録集
　　Abstracts from Research Retreat of Tenri Health Care University
　天理医療大学共同研究助成報告書
　　Reports from Tenri Hearth Care University Grant-in-aid for Collaborative Research

投 稿 窓 口：執筆要項に準じて論文を作成し、下記の投稿窓口へ投稿すること
天理医療大学紀要編集室 thcu-kiyou@tenriyorozu-u.ac.jp

天理医療大学紀要　執筆要項

論文の作成要領：

使用する言語は和文または英文を問わない．いずれの原稿もA4版の用紙に上下3cm，左右2.5cmの余白をとり，12ポイントの文字の大きさで，ダブルスペースにて印字する．標準的なフォントを用いたMicrosoft 社のWord での作成を推奨する．

和文原稿の原著と総説は，各16,000字以内，症例報告は8,000字以内とする．ただし欧文文字は半角文字として扱い，図と表は1個につき400字とみなす．英文原稿はそれぞれ4,000語と2,000語以内とし，図と表は1個につき100語とみなす．

論文は以下のセクションに分ける．

1）表紙: 表題，著者名，所属，表題の欄外見出し（ランニングタイトル），代表者の連絡先住所，電話番号，ファックス番号，Eメールアドレス，論文の種類，表題から文献までの総文字数（英文の場合は総語数）を記載する．

2）抄録（サマリー）: 和文は800字以内，英文は300語以内とする．3〜5個のキーワード・keywords を付ける．原著論文の抄録には，背景または目的，方法，結果，結論を含める．

3）本文: 原著論文では原則として，緒言，方法，結果，考察，謝辞など．英文原稿ではIntroduction, Materials and Methods, Results, Discussion, Acknowledgementsなど．結論・Conclusionを追加してもよい．謝辞・Acknowledgementsには研究資金の提供先を記載する．

4）C.O.I.（conflict of interest）申告開示．

5）文献 References

6）図，表の説明　Figure Legends

7）図，表

本分とは独立したフォーマットで提出する．

図，表には番号（図1またはFigure 1、表1またはTable 1）をつける．図はDOC（X），XLS（X），PPT（X），JPG，TIFF，GIF，AI，EPS およびPSD フォーマットなどが受理可能である．印刷原稿の解像度として，300 dpi を必要とする．表は標準的なフォントを用いたMicrosoft 社のWordまたはExcel での作成を推奨する．

図，表の中で略語を使用する場合にはその右肩に順次a, b, cの添字を付け，それぞれの説明は本文中とは別に説明を要する．

8）論文が和文の場合は英文抄録とkeywords，英文の場合は和文抄録とキーワードを要する．

投稿窓口アドレスは次のとおり

thcu-kiyou@tenriyorozu-u.ac.jp

天理医療大学紀要

Bulletin of Tenri Health Care University

編集委員長
金井　恵理

Editor-in-Chief
Eri Iwai-Kanai

編 集 委 員
江南　宣子
岡本　響子
小 松　 方
石橋かず代
山中　政子
松本　智子
谷口真理子

Editorial Board
Nobuko Enami
Kyoko Okamoto
Masaru Komatsu
Kazuyo Ishibashi
Masako Yamanaka
Tomoko Matsumoto
Mariko Taniguchi

編　集　部
小森　智明

Managing Editor
Chiaki Komori

天理医療大学紀要　第 7 巻第 1 号
Bulletin of Tenri Health Care University Vol.7 No.1
2019年3月発行
発行者　〒632−0018　奈良県天理市別所町80番地−1
学校法人天理よろづ相談所学園　天理医療大学
TEL：0743−63−7811
代　表　吉田　修

ISSN 2187-6126