

熊本大学医学部保健学科 紀 要

第16号 (2020)

目 次

総説

精巣上体の発生・分化：遺伝子改変マウスを用いたアプローチ

----- 奥野 知世 他 ---- 1

看護師による治療目的でのプラシーボ投与に関する課題—看護師を対象とした実態調査の文献レビューから—

----- 福山 美季 他 ---- 9

原著

発達障害児・者の困り感の見える化を促進するための身体感覚の評価に関する文献レビュー

----- 大河内 彩子 他 -- 19

熊本大学医学部保健学科

総説

精巣上体の発生・分化：遺伝子改変マウスを用いたアプローチ

奥野知世*, 石坂駿行*, 川畑遊星*, 竹田直樹**, 吉信公美子***, 荒木喜美**, 吉永一也****

Development and differentiation of the epididymis: an approach by using transgenic mice

Tomoyo Okuno*, Toshiyuki Ishizaka*, Yusei Kawabata*, Naoki Takeda**, Kumiko Yoshinobu***,
Kimi Araki**, Kazuya Yoshinaga****

Key words: epididymis, wolffian duct, morphogenesis, differentiation, transgenic mice

受付日 2019年10月25日 採択日 2019年11月18日

*熊本大学大学院保健学教育部 検査技術科学コース **熊本大学生命資源研究・支援センター 疾患モデル分野

熊本大学生命資源研究・支援センター ゲノム機能分野 *熊本大学大学院生命科学研究部 構造機能解析学講座

投稿責任者：吉永一也 kyoshina@kumamoto-u.ac.jp

I. はじめに

男性不妊症の患者数は我が国においても年々増加傾向にあり、その発症機序の解明や検査・治療法の開発が急務となっている。その主な原因として、精巣に起因する造精機能（精子形成）障害をはじめ精路通過障害や精巣上体機能異常など多岐にわたるが、特定できるのはむしろ少なく、複数の原因（要因）が複雑に絡み合って男性不妊をもたらすことも分かってきた。しかし、その基盤となる精路系器官とりわけ精巣上体の発生・分化を制御する分子機構はまだよくわかっていない。

精巣上体は、雌雄の形態と機能の違いが顕著に見られるユニークな男性特有の器官であり、内部には著しく迂曲した1本の精巣上体管がぎっしりとパッキングされている（図1, 図2A）。精巣で産生される未熟な精子は、この管を輸送される過程で運動能を獲得し、卵子との受精に必要な能力を備えていく^{1,2,3}。このような精子の成熟や保護、濃縮、貯蔵など妊孕性に関わる機能は、胎生期から生後の発生・

分化の過程で起る一連の形態学的変化と遺伝子発現を経て可能となる。しかし、精巣上体は特定の疾患の原因臓器ではなく、また個体の生命維持に直接関与する臓器でもないこともあり、その発生（形態形成）および分化のメカニズムを解明するための基礎研究は少ない。

近年、精巣上体の形態や機能の異常を引き起こす遺伝子改変マウスが次々と報告されている^{4,5}。本稿では、精巣上体の発生・分化を制御する分子機構を理解するためだけでなく、男性不妊症モデル動物としても有用可能な遺伝子改変マウスについて、筆者らが得た最近の知見を含めて概説する。

II. ウォルフ管／精巣上体管の発生と分化

精巣上体管は、胎生早期すなわちヒトの発生第4週、マウスの胎齢9日に出現する中腎管（ウォルフ管 Wolffian duct, 以下WD）に由来する⁶。WDはその後（ヒト発生第8週、マウス胎齢13-14日）、精巣より産生されるテストステロンの影響により、近位

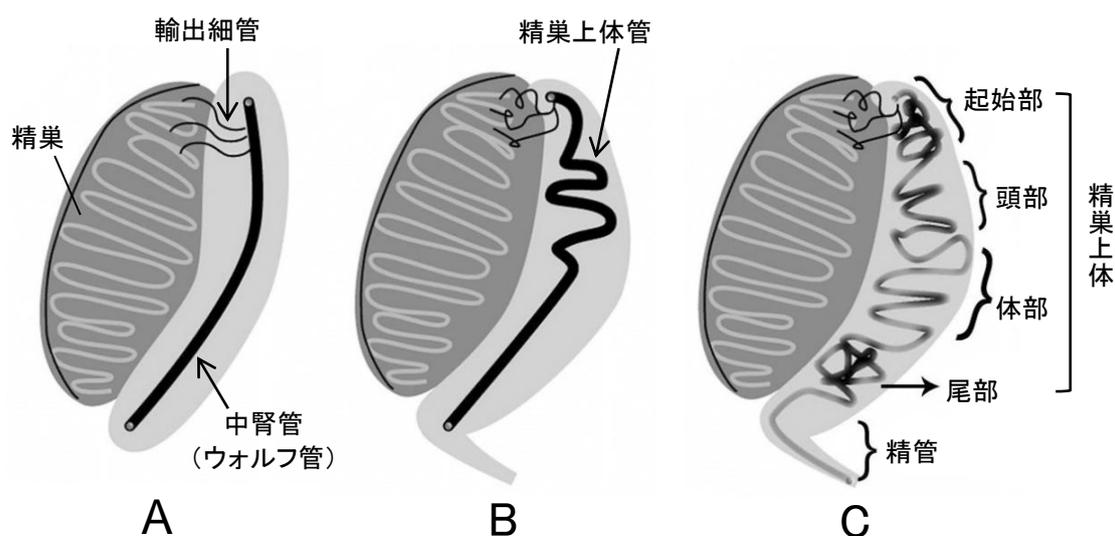


図 1 雄性生殖管（輸出細管、精巢上体管、精管）の発生を示す模式図：(A) マウス胎齢 14 日。ウオルフ管 (WD) の近位部から複数の中腎細管が伸びて精巣と連絡し、輸出細管となる。(B) マウス胎齢 16~18 日。WD の近位部は伸長・屈曲して波状の精巣上体管を形成し、WD の遠位部からは直線状の精管が形成される。(C) マウス胎齢 19 日~生後の幼若期。精巣上体管は全長に亘って伸長・迂曲を繰り返す、圧縮される。精巣上体は最終的に、起始部、頭部、体部、尾部の 4 領域が区分される。(Joseph et al.⁴⁾より一部改変)

部は伸長かつ迂曲して波状の精巣上体管を形成し、遠位部は直線的な精管を形成する (図 1)。また、WD の近位部からは複数の細管 (中腎細管) が伸びて精巣と連絡し、輸出細管となる。なお、女性では WD は退化消失し、中腎傍管 (ミュラー管) が発達して卵管や子宮を形成する。

成熟した精巣上体管の全長は、ヒトで 6m、ラットで 3m、マウスで 1m にも達する。マウスでは、胎齢 14 日の WD が 1mm 程度なので、成熟期の精巣上体には 1,000 倍以上に伸長した精巣上体管が収まることになる。このため、精巣上体管は著しく迂曲するので、切片標本ではさまざまな断面が多数観察される (図 2A)。こうした精巣上体は、幼若期の分化過程で 4 つの領域 (起始部・頭部・体部・尾部) が区画化され (図 1C)、各領域は特異な形態と機能をもつようになる。

精巣上体の発生 (形態形成) と分化のプロセスは便宜上、以下の 3 つの段階に分けられる。第一段階は、(1) 胎生早期、WD の原基を構成する未分化間

葉細胞から 1 本の真っ直ぐな上皮性の WD が形成される過程 (図 1A)。次に、(2) 胎生中期~幼若期、WD/精巣上体管が広範な形態形成を受けて、伸長かつ迂曲する過程 (図 1B)。最終段階は、(3) 出生後 (幼若期~思春期) における精巣上体の分化すなわち、精巣上体管の区画化および管上皮の主細胞・明細胞・基底細胞への分化が起る過程である (図 1C)。表 1 に示すように、各段階で WD/精巣上体管の形態異常を呈する遺伝子改変マウスが報告されているが^{4,5)}、詳細はそれぞれの文献を参照されたい。

1. ウオルフ管の形成メカニズム

神経系の発生に重要な *Pax2*、*Pax2/Pax8* および *Gata3* の各遺伝子欠損マウスでは、WD の形成開始期に異常が引き起こされて形成不全となった。この結果から、各遺伝子産物は WD の初期形成誘導因子であることが明らかとなった^{7,8,9)}。また、*Lim1* および *Emx2* は WD の伸長に必須であることがそれぞれの遺伝子欠損マウスの解析から示された^{10,11,12)}。こ

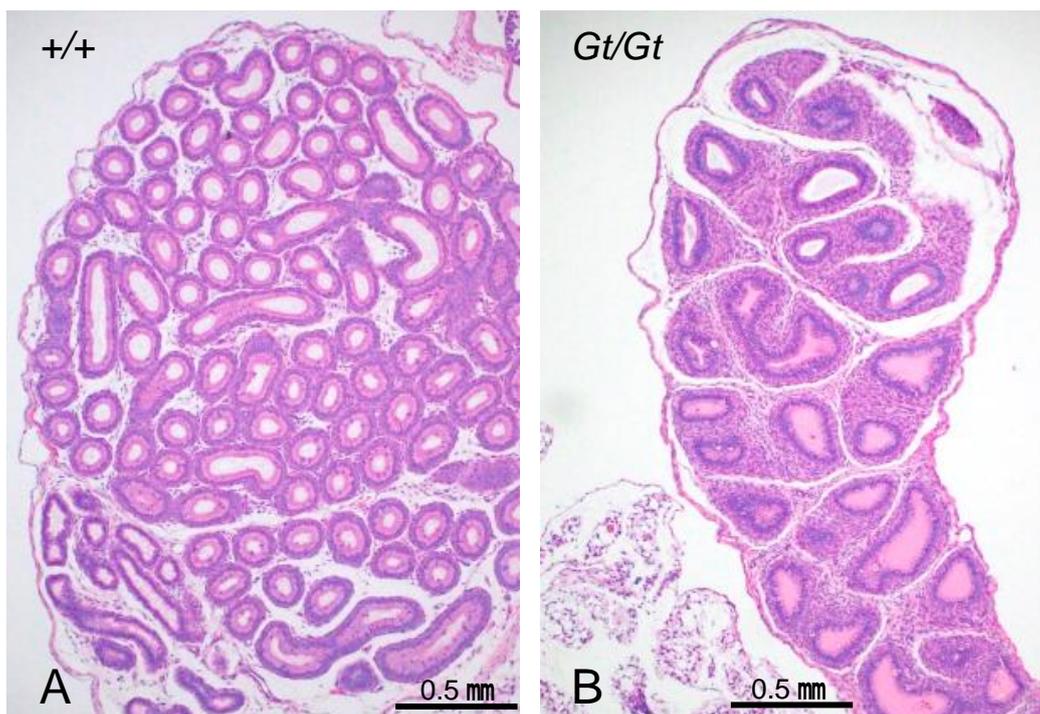


図 2 3 週齢マウス精巣上体 (頭部) 断面の光学顕微鏡像 : (A) 野生型マウス ($Lgr4^{+/+}$) の精巣上体管は幼若期に著しく伸長・迂曲した結果、管のさまざまな断面が多数観察される。(B) $Lgr4$ 変異マウス ($Lgr4^{Gt/Gt}$) の精巣上体は矮小化し、精巣上体管は幼若期の伸長・迂曲が阻害された結果、その断面数が少ない。(ヘマトキシリン・エオジン染色)

これらの転写因子は、WD 原基を構成する間葉細胞が上皮細胞へ分化する際に重要な役割を果たすと考えられるが、上皮-間葉相互作用を制御する分子機構は明らかにされていない。線維芽細胞増殖因子 FGF (Fibroblast growth factors) 遺伝子群の $Fgf8$ と FGF の受容体 $Fgfr2$ はそれぞれ WD 原基の間葉と上皮で発現しているが、それぞれの欠損マウスの解析から、 $Fgf8$ は WD 近位部の形成に関与し、 $Fgfr2$ は WD 遠位部の維持に関与することが明らかとなった^{13, 14}。WD の形成は腎臓の発生にも影響を及ぼすので、WD の初期形成過程に異常を示す変異マウスの多くは泌尿器系の発生異常も伴っている。

2. ウォルフ管/精巣上体管の伸長と迂曲のメカニズム

WD の伸長と迂曲は、生後の精巣上体管においても継続する。こうした管の形態形成は、この時期の精巣で産生されるアンドロゲンに依存することが古

くから知られている¹⁵⁻¹⁹。村嶋らは、アンドロゲンの作用が WD 上皮周囲の間葉細胞で発現するアンドロゲン受容体を介することを組織特異的 Ar (Androgen receptor) 遺伝子欠損マウスの解析から明らかにした¹⁰。この作用には FGF や上皮成長因子の関与も示唆されているが²¹⁻²³、生体内における分子機構はわかっていない。Tomaszewski らは、WD 近位部の屈曲を制御する局所因子としてインヒビンとアクチビンのサブユニットが必須であることを遺伝子欠損マウスの解析から明らかにした²⁴。多発性嚢胞腎の原因遺伝子 $PKD1$ (Polycystic kidney disease 1) の欠損マウスでは、WD の迂曲が起こらず、上皮細胞の増殖も減少していた²⁵。最近、さまざまな遺伝子改変マウスを用いた薬剤等による阻害実験の結果から、 Wnt/β カテニンシグナルが WD 上皮の細胞増殖を制御し、WD および精巣上体管の屈曲に重要であることが報告された^{26, 27}。また、 Wnt シグナル伝達を抑制する $Sfrp1/Sfrp2$ 遺伝子のダブル欠損マウス、

表1 ウォルフ管/精巣上体管の発生・分化の形態異常を示す遺伝子改変マウス

遺伝子	変異マウスの表現型	文献
ウォルフ管(WD)形成の異常		
<i>Pax2</i>	WDの形成不全	7
<i>Pax2/Pax8</i>	WDの形成不全	8
<i>Lim1</i>	WDの形成不全	11
<i>Gata3</i>	WDの形成不全	9
<i>Emx2</i>	WDの退行	12
<i>Fgf8</i>	WD近位部の退行	13
<i>Fgfr1/2</i>	WDの形成不全	13
<i>Fgfr2</i>	WD遠位部の退行	14
ウォルフ管(WD)/精巣上体管の伸長または屈曲の異常		
<i>Ar</i>	WDの退行	16,17
<i>Inhba</i>	精巣上体管の屈曲の低形成	24
<i>Sfrp1/2</i>	WD遠位部および精管の短縮	28
<i>Vagl2</i>	WD遠位部および精管の短縮	28
<i>Wnt5a</i>	WD遠位部および精管の短縮	28
<i>Pkd1</i>	精巣上体管の屈曲の低形成、輸出細管の拡張	25
出生後における精巣上体分化の異常		
<i>PTEN</i>	起始部の分化異常	35
<i>Ros1</i>	起始部の分化異常	34
<i>Dusp6</i>	頭部および体部の拡大	37
<i>Frs2</i>	精巣上体の異常な形状	38
<i>Ar</i>	上皮細胞の分化異常	20
	起始部の欠如、上皮細胞の分化異常	40
	起始部の欠如、上皮細胞の分化異常	41
	小さな精巣上体	39
<i>Dicer</i>	上皮細胞の分化異常	42
<i>miR-29a</i>	低形成性精巣上体	44
<i>Lgr4</i>	輸出細管の閉塞	45
	短く拡張した単調な精巣上体管	46
<i>SHP-1</i>	精巣上体の区画化異常	36

(Murashima et al.⁵⁾より一部改変)

*Wnt5a*遺伝子欠損マウスおよび*Vagl2*変異マウスは、いずれもWD遠位部および生後における精管の短縮を示した²⁸⁾。

一方、平島らは数理モデル解析から、精巣上体管の形態形成(迂曲または座曲)は管上皮の細胞増殖と管周囲組織の機械的抵抗に依存することを示して

いる²⁹⁾。しかし、この細胞の力学的応答を支える分子の実体はわかっていない。

3. 生後における精巣上体の分化(区画化と管上皮細胞の分化)のメカニズム

マウスの精巣上体では4つの領域が区画化される

が、各領域は特定の mRNA やタンパク質の発現および細胞化学的特性を有する^{30,31)}。輸出細管の結紮実験から、精巣上体の区画化障害や管上皮の分化障害は、雄性不妊を招くことが知られている^{32,33)}。受容体型チロシンキナーゼ *Ros1* や Cowden 症候群の原因遺伝子 *PTEN* (*Phosphatase and tensin homolog deleted from chromosome 10*) の欠損マウスおよびチロシンホスファターゼ *SHP-1* (*Src homology region 2 domain-containing phosphatase-1*) 変異マウスでは、精巣上体の起始部の分化障害が起るため、精巣上体における精子成熟が障害されて不妊となる³⁴⁻³⁶⁾。また、MAPK (Mitogen-activated protein kinase) シグナル伝達調節因子 *Dusp6* や線維芽細胞成長因子受容体 *FRS2* (*Fibroblast growth factor receptor substrate 2*) の各遺伝子欠損マウスの解析から、両遺伝子が精巣上体の頭部および体部における上皮細胞の増殖と生存に必要であることが明らかにされた^{37,38)}。アンドロゲン受容体 *Ar* 遺伝子の欠損マウスでは、精巣上体の区画化および管上皮の分化が障害されるため、不妊となる^{20,39-41)}。こうした区画化や上皮分化の調節は、microRNA のプロセッシングに必要な *Dicer1* 遺伝子がアンドロゲンの作用を介して関与することが示唆されている⁴²⁻⁴⁴⁾。

Wnt シグナル制御関連分泌タンパク質 R-spondin の受容体 LGR4 (Leucine-rich repeat-containing G-protein-coupled receptor 4) の欠損マウス (*Lgr4*^{-/-}) および遺伝子トラップ法を用いて *Lgr4* の発現を著しく低下させた変異マウス (*Lgr4*^{Gt/Gt}) は、それぞれ輸出細管の閉塞や精巣上体管の低形成 (図 2) を伴った雄性不妊を示した^{45,46)}。これらの結果から、*Lgr4* は精巣上体管の形態形成や上皮の区画化に重要な役割を果たしている可能性が示された⁴⁶⁾。しかし、その分子機構はわかっていない。筆者らは最近、胎生期～幼若期の *Lgr4*^{Gt/Gt} マウスにおいて、WD/精巣上体管上皮および周囲間葉細胞の増殖障害が引き起こされていることを確認している (未発表)。

嚢胞性線維症の原因遺伝子 *CFTR* (*Cystic fibrosis*

transmembrane conductance regulator) は精巣上体管上皮に発現しており、その欠損マウスは不妊の症状を示すが、精路の形態異常は認められていない^{47,48)}。一方、この遺伝子変異はヒトで精巣上体の形態異常や先天性両側精管欠損を起こす結果、男性不妊となる⁴⁹⁻⁵¹⁾。

III. おわりに

以上、本稿で紹介した主に遺伝子改変マウスを用いた精力的な基礎研究により、精巣上体の発生・分化を制御する分子機構の一端が次第に明らかになってきた。この全体像を理解するためには、今後も上皮-間葉相互作用の視点から、精巣上体をはじめ精路系器官で発現する遺伝子/分子の生体内における機能解析を進める必要がある。

マウスの遺伝子異常が、ヒトの生殖能力に影響を及ぼすかどうかは不明である。しかし、遺伝子改変マウスを用いた精路系の発生・分化の研究は、リソースとして蓄積された樹立済みの系統を有効利用しつつ、さらに最新のゲノム編集技術を駆使して男性不妊症モデル動物のさらなる開発に繋がることが期待される。

精巣上体は管腔構造を有する臓器の代表例である。こうした器官形成の制御機構に関する基礎研究は、ヒトの先天異常やさまざまな臓器の上皮の形態形成異常を伴う疾患の原因解明にも繋がる。今後、生体内分子の活性動態を明らかにするための高速ライブイメージング顕微鏡を利用した実験系の開発などにより、器官形成に関与する機能分子の新たな制御機構への関与と機能解明が進展することが期待される。

謝 辞

本稿で紹介した研究の一部は JSPS 科研費 JP17K08493 の助成を受けたものです。

参考文献

- 1) Bedford, J.M.: Maturation, transport and fate of spermatozoa in the epididymis. In *Handbook of physiology*. Greep, R.O., Astwood, E.B. (eds) Vol. 5, pp. 303-317, American Physiological Society, Washington D.C., 1975.
- 2) Cooper, T.J.: Role of the epididymis in mediating changes in the male gamete during maturation. *Adv Exp Med Biol*, 377: 87-101, 1995.
- 3) 吉永一也：受精能賦与と受精. In：永遠の不死, 精子形成細胞の生物学 (小路武彦 編著) pp. 83-96, サイエンス社, 東京, 2009.
- 4) Joseph, A., et al: Development and morphogenesis of the Wolffian/Epididymal Duct, More Twists and Turns. *Dev Biol*, 325: 6-14, 2009.
- 5) Murashima, A., et al: Understanding normal and abnormal development of the Wolffian/epididymal duct by using transgenic mice. *Asian J Androl*, 17: 749-755, 2015.
- 6) Rodriguez, C.M., et al: The development of the epididymis. In: *The Epididymis. From Molecules to Clinical Practice*. Robaire B., Hinton B.T. (eds) pp. 251-267, Kluwer Academic/Plenum Publishers, New York, 2002.
- 7) Torres, M., et al: Pax-2 controls multiple steps of urogenital development. *Development*, 121: 4057-4065, 1995.
- 8) Bouchard, M., et al: Nephric lineage specification by Pax2 and Pax8. *Genes Dev*, 16: 2958-2970, 2002.
- 9) Grote, D., et al: Pax2/8-regulated Gata 3 expression is necessary for morphogenesis and guidance of the nephric duct in the developing kidney. *Development*, 133: 53-61, 2006.
- 10) Pedersen, A., et al: Lim 1 is required for nephric duct extension and ureteric bud morphogenesis. *Dev Biol*, 288: 571-581, 2005.
- 11) Kobayashi, A., et al: Requirement of Lim1 for female reproductive tract development. *Development*, 131: 539-549, 2004.
- 12) Miyamoto, N., et al: Defects of urogenital development in mice lacking Emx2. *Development*, 124: 1653-1664, 1997.
- 13) Kitagaki, J., et al: FGF8 is essential for formation of the ductal system in the male reproductive tract. *Development*, 138: 5369-5378, 2011.
- 14) Okazawa, M., et al: Region-specific regulation of cell proliferation by FGF receptor signaling during the Wolffian duct development. *Dev Biol*, 400: 139-147, 2015.
- 15) Jost, A.: Recherches sur la differenciation sexuelle de l'embryon de Lapin. *Arch Anat Microsc Morphol Exp*, 36: 151-315, 1947.
- 16) Lyon, M.F., et al: X-linked gene for testicular feminization in the mouse. *Nature*, 227: 1217-1219, 1970.
- 17) Matsumoto, T., et al: Androgen receptor functions from reverse genetic models. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 85: 95-99, 2003.
- 18) Welsh, M., et al: New insights into the role of androgens in Wolffian duct stabilization in male and female rodents. *Endocrinology*, 150: 2472-2480, 2009.
- 19) Jost, A.: Problems of fetal endocrinology: the gonadal and hypophyseal hormones. *Recent Prog Horm Res*, 8: 379-418, 1953.
- 20) Murashima, A., et al: Essential roles of androgen signaling in Wolffian duct stabilization and epididymal cell differentiation. *Endocrinology*, 152: 1640-1651, 2011.
- 21) Donjacour, A.A., et al: FGF-10 plays an essential role in the growth of the fetal prostate. *Dev Biol*, 261: 39-54, 2003.
- 22) Gupta, C.: The role of epidermal growth factor receptor (EGFR) in male reproductive tract differentiation: stimulation of EGFR expression and inhibition of Wolffian duct differentiation with anti-EGFR antibody. *Endocrinology*, 137: 905-910, 1996.
- 23) Gupta, C., et al: The role of EGF in testosterone-induced reproductive tract

- differentiation. *Dev Biol*, 146: 106-116, 1991.
- 24) Tomaszewski, J., et al: Essential roles of inhibin beta A in mouse epididymal coiling. *Proc Natl Acad Sci USA*, 104: 11322-11327, 2007.
 - 25) Nie, X., et al: Pkd1 is required for male reproductive tract development. *Mech Dev*, 130: 567-576, 2013.
 - 26) Kumar, M., et al: Epithelial Wnt/ β catenin signalling is essential for epididymal coiling. *Dev Biol*, 412: 234-249, 2016.
 - 27) Kumar, M., et al: Canonical Wnt/ β -catenin signaling regulates postnatal mouse epididymal development but does not affect epithelial cell differentiation. *Endocrinology*, 158: 4286-4299, 2017.
 - 28) Warr, N., et al: Sfrp1 and Sfrp2 are required for normal male sexual development in mice. *Dev Biol*, 326: 273-284, 2009.
 - 29) Hirashima, T.: Pattern formation of an epithelial tubule by mechanical instability during epididymal development. *Cell Rep*, 9: 866-873, 2014.
 - 30) Johnston, D.S., et al: The mouse epididymal transcriptome: transcriptional profiling of segmental gene expression in the epididymis. *Biol Reprod*, 73: 404-413, 2005.
 - 31) Abou-Haila, A., et al: Regional differences of the proximal part of mouse epididymis: morphological and histochemical characterization. *Anat Rec*, 209: 197-208, 1984.
 - 32) Turner, T.T., et al: p53 independent, region-specific epithelial apoptosis is induced in the rat epididymis by deprivation of luminal factors. *Mol Reprod Dev*, 53: 188-197, 1999.
 - 33) Xu, B., et al: Testicular lumicrine factors regulate ERK, STAT, and NF κ B pathways in the initial segment of the rat epididymis to prevent apoptosis. *Biol Reprod*, 84: 1282-1291, 2011.
 - 34) Sonnenberg-Riethmacher, E., et al: The c-ros tyrosine kinase receptor controls regionalization and differentiation of epithelial cells in the epididymis. *Genes Dev*. 10: 1184-1193, 1996.
 - 35) Xu, B., et al: PTEN signaling through RAF1 proto-oncogene serine/threonine kinase (RAF1)/ERK in the epididymis is essential for male fertility. *Proc Natl Acad Sci USA*, 111: 18643-18648, 2014.
 - 36) Keilhack, H., et al: Negative regulation of Ros receptor tyrosine kinase signaling. An epithelial function of the SH2 domain protein tyrosine phosphatase SHP-1. *J Cell Biol*, 152: 325-334, 2001.
 - 37) Xu, B., et al: p-MAPK1/3 and DUSP6 regulate epididymal cell proliferation and survival in a region-specific manner in mice. *Biol Reprod*, 83: 807-817, 2010.
 - 38) Xu, B., et al: The role of fibroblast growth factor receptor substrate 2 (FRS2) in the regulation of two activity levels of the components of the extracellular signal-regulated kinase (ERK) pathway in the mouse epididymis. *Biol Reprod*, 89: 1-13, 2013.
 - 39) Simanainen, U., et al: Severe subfertility in mice with androgen receptor inactivation in sex accessory organs but not in testis. *Endocrinology*, 149: 3330-3338, 2008.
 - 40) Krutskikh, A., et al: Targeted inactivation of the androgen receptor gene in murine proximal epididymis causes epithelial hypotrophy and obstructive azoospermia. *Endocrinology*, 152: 689-696, 2011.
 - 41) O'Hara, L., et al: Androgen receptor expression in the caput epididymal epithelium is essential for development of the initial segment and epididymal spermatozoa transit. *Endocrinology*, 152: 718-729, 2011.
 - 42) Bjorkgren, I., et al: Dicer1 ablation in the mouse epididymis causes dedifferentiation of the epithelium and imbalance in sex steroid signaling. *PLoS One*, 7: e38457, 2012.
 - 43) Ma, W., et al: MicroRNA-29a inhibited epididymal epithelial cell proliferation by targeting nuclear autoantigenic sperm protein (NASP). *J Biol Chem*,

- 287: 10189-10199, 2012.
- 44) Ma, W., et al: An androgen receptor-microrna-29a regulatory circuitry in mouse epididymis. *J Biol Chem*, 288: 29369-29381, 2013.
- 45) Mendive, F., et al: Defective postnatal development of the male reproductive tract in LGR4 knockout mice. *Dev Biol*, 290: 421-434, 2006.
- 46) Hoshii, T., et al: LGR4 regulates the postnatal development and integrity of male reproductive tracts in mice. *Biol Reprod*, 76: 303-313, 2007.
- 47) Reynaert, I, et al: Morphological changes in the vas deferens and expression of the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) in control, deltaF508 and knock-out CFTR mice during postnatal life. *Mol Reprod Dev*, 55: 125-135, 2000.
- 48) Xu, W.M., et al: Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator is vital to sperm fertilizing capacity and male fertility. *Proc Natl Acad Sci USA*, 104: 9816-9821, 2007.
- 49) Claustres, M.: Molecular pathology of the CFTR locus in male infertility. *Reprod Biomed Online*, 10: 14-41, 2005.
- 50) Radpour, R., et al: Genetic investigations of CFTR mutations in congenital absence of vas deferens, uterus, and vagina as a cause of infertility. *J Androl*, 29: 506-513, 2008.
- 51) Ruan, Y.C., et al: CFTR interacts with ZO-1 to regulate tight junction assembly and epithelial differentiation through the ZONAB pathway. *J Cell Sci*, 127: 4396-4408, 2014.

総説

看護師による治療目的でのプラシーボ投与に関する課題
—看護師を対象とした実態調査の文献レビューから—

福山美季*, 小濱京子*, 樋口有紀*, 浅井篤**

Issues related to placebo administration by nurses for therapeutic purposes
— a literature review of empirical studies targeting nurses —

Miki Fukuyama*, Kyoko Obama*, Yuki Higuchi*, Atsushi Asai**

Key words: placebos, nurse, empirical studies, literature review, issues

受付日 2019 年 10 月 25 日 採択日 2019 年 12 月 20 日

*熊本大学大学院生命科学研究部 **東北大学大学院医学系研究科

投稿責任者: 福山美季 fukumk29@kumamoto-u.ac.jp

I. 緒言

治療目的で患者に投与されるプラシーボ（以下、プラシーボ）、すなわち、「偽薬」¹⁾は、患者本人に知られると意味を失う処置であるという理由から、嘘や情報の不完全な開示という条件の下で実施されてきた²⁾。このことから、プラシーボについては、その効果の有無³⁾⁻⁵⁾やメカニズム⁶⁾⁻⁸⁾に関する研究と共に、倫理的立場から活発な議論が展開されてきた。Hrobjartsson は、副作用のリスク・欺瞞と医師の便宜的使用の内包による医師—患者関係への大きなダメージ・効果がない・共感的な相談戦略によって代替可能という理由からプラシーボ投与に否定の立場をとっている⁹⁾。また、浅井らも、効果の証拠の不十分さ・情報の全面開示の必要性・医療従事者の恣意性・患者の尊厳の尊重の観点からプラシーボの投与に反対の立場を主張している¹⁰⁾。一方で、Lichtenberg らは¹¹⁾、「私はあなた

の苦痛を減らすことができると私が信じる薬をあなたに提供したいと思います。この薬がどのように機能するのか正確にはわかりません。」という説明でプラシーボの投与は可能と述べている。また、プラシーボの投与が、患者の well-being や患者の苦痛を軽減する目的であること、効果がない場合には使用を中止するなどのガイドラインを示し、ガイドラインに則って、プラシーボは投与されるべきと主張している。Foddy は¹²⁾、患者に薬の内容が開示された場合にプラシーボの効果が減弱したという報告はあるが、開示された場合の効果に関するデータはほとんどないという理由から嘘の状態での投与を支持している。また、プラシーボが、治療方法の選択肢がもはやない状態や、一時的な症状の軽減の資源として投与されるならば、患者の選択を妨げないため、患者の自律性は尊重されると主張している。さらに、プラシーボの投与は、

治療ではなく、励ましの言葉や安心感と同じように、提案の 1 つであるとも主張している。

もっとも患者の近くで、診療上の補助や日常生活の援助に関わる看護師にとっても、プラシーボの投与は、看護師が直面する倫理的葛藤の 1 つといわれてきた¹³⁾。看護師は、医師の指示の下、プラシーボの投与の最終施行者になる機会も多く、看護師は、看護の倫理原則の中で、特に、患者の自律性の尊重や患者に対して正直であるという誠実の原則において葛藤を抱えることになる¹⁴⁾。プラシーボの処方 は 医師の権限であるが、専門職としての自律性、患者の権利擁護者を自認する看護師にとって、プラシーボについての立場を明らかにしていくことは重要であると考えられる。これまで、プラシーボについては、Oncology Nursing Society (ONS)¹⁵⁾、American Society for Pain Management Nursing (ASPMN)¹⁶⁾ が、疼痛を評価・管理するための方法として、プラシーボを使用すべきではないという立場を表明している。しかし、筆者ら調べる限りにおいては、米国以外で治療目的でのプラシーボに関する立場を表明している国は確認できていない。また、日本では、教育課程や臨床における看護倫理教育において、プラシーボの投与は取り上げられていない傾向にある¹⁷⁾¹⁸⁾。このような状況を受けて、筆者らは、看護師が、個々の患者への投与について熟慮していくための教育プログラムが必要ではないかと考えた。そこで、本稿では、教育プログラムの開発のために、これまで報告された看護師を対象としたプラシーボに関する実態調査を概観し、その課題を明らかにすることを目的とした。

II. 研究方法

1. 文献検索方法

看護師を対象としたプラシーボの投与の実態調査に関する論文の検索は、PubMed と 医学中央雑誌を用いた。PubMed での Screening は、表 1 に示した検索式で行った。2010 年以降に限定した理由は、2010 年以前の文献の検索結果は、2010 年に発表された Fassler ら¹⁹⁾ のプラシーボに関する文献レビューの対象論文と重複していたためである。そこで、2010 年以前の論文は、Fassler ら¹⁹⁾ の看護師を対象とした論文を本稿のレビューの対象論文に含めた。検索によって抽出した論文は、以下の選択要件に照らしてレビューの対象論文に含めるか検討を行った。選択要件は、Fassler ら¹⁹⁾ を参考にした。

- 1) 原著論文であること (横断調査・縦断的研究・質的研究)
- 2) 研究対象者が看護師・看護師長 (他の対象者との調査を含む)
- 3) 少なくとも以下の内容の 1 つを調査に含む
投与経験・知識・倫理的態度・インフォームドコンセントの実際・看護師の関わり方

表 1 Screening

	キーワード	文献数
# 1	“placebo”	219786
# 2	“survey” or “interview” or “questionnaires”	1473602
# 3	# 1 and # 2	20097
# 4	“nurse” or “nursing”	863341
# 5	# 3 and # 4	499
# 6	2010 年以降	294
# 7	English	290

英語論文は、PubMed を用いて表 1 の検索式で検索を行い、290 編の論文を抽出した。次に、特定の薬物に関する臨床研究 142 編・非薬理学療法に関する臨床研究 73 編・論考等 8 編・関連性が低い論文 65 編、計 288 編を除外し、2 編の論文を選択し

た。この2編の論文に、Fasslerら¹⁹⁾のレビュー論文から6編を合わせた8編を対象論文とした。日本語論文は、医学中央雑誌を用いて、「プラシーボ」and「調査」and「看護師」の検索式で検索を行い、8編の論文を抽出した。次に、会議録2編及

2. 分析方法

文献レビューは、大木²⁰⁾や Garrard²¹⁾の書籍を参考に行った。まず、各論文の基本的情報(著者名・発行年・タイトル・調査国・研究目的・研究対象・研究方法)について整理を行った。次に、各論文を読み、内容の検討を行い、各論文の主要な結果を、Fasslerら¹⁹⁾を参考にし、プラシーボの投与状況(投与薬剤・投与経験・投与理由)・有効性の評価・知識・倫理的態度・インフォームドコンセントの実際・看護師の関わり方に分けて整理し、要約表を作成した。基本的情報と要約表は筆頭筆者が作成したが、文献統合での整理内容の妥当性の検討とその解釈は他の研究者と共同で実施した。

III. 結果

1. 対象論文の概要(表2)

本稿の対象論文11編は、1979年から2013年に発表され、8カ国で調査が行われていた。臨床看護系の論文7編²²⁾⁻²⁷⁾³⁰⁾、倫理系の論文4編²⁾¹³⁾²⁸⁾²⁹⁾であった。看護師単独の研究7編²⁾¹³⁾²³⁾²⁵⁾²⁸⁾²⁹⁾³⁰⁾、医師・研修医・患者など他の対象者と合同の研究4編²²⁾²⁴⁾²⁶⁾²⁷⁾であった。対象者数は、35人~511人であり、看護師・看護師長が対象者であった。研究のフィールドは病院であり、所属病棟は、一般・内科・外科・集中治療室・救急室・婦人科・精神科・血液透析室であった。全ての研究がアンケート調査であった。また、対象選定方法は、Fasslerら¹⁹⁾を参考に分類を行った。その結果、便宜的サンプリングが8件²⁾¹³⁾²²⁾²⁴⁾⁻²⁷⁾³⁰⁾、ローカルサンプリングが1件²³⁾、無作為抽出法が2件²⁸⁾²⁹⁾で

び一般演題の中での実践/調査報告1編・関連性が低い論文2編を除外し、3編の論文を選択した。最終的に、本稿では、英語論文8編と日本語論文3編を合わせた11編の論文をレビューの対象論文とした。

あった。回答率は、便宜的サンプリング67.6%~100%²⁾¹³⁾²⁴⁾²⁵⁾²⁷⁾、ローカルサンプリング68%²³⁾、無作為抽出法18.4%、21.4%²⁸⁾²⁹⁾であり、不明が3件²²⁾²⁶⁾³⁰⁾であった。さらに、多くが記述的統計の調査であり、田中ら・小松らの研究²⁸⁾²⁹⁾においてプラシーボの有効性の評価と倫理的態度との関連等で統計的な分析が行われていた。

2. 投与状況

投与薬剤については、多くが生理食塩水や滅菌水であったが¹³⁾²²⁾⁻²⁴⁾³⁰⁾、糖やパラセタモール・ビタミンC・整腸剤・緩下剤・利尿剤・胃薬といった薬剤も²⁷⁾⁻²⁹⁾使用されていた。

プラシーボの投与経験については、11編中10編の論文で報告されていた²⁾¹³⁾²²⁾⁻²⁵⁾²⁷⁾⁻³⁰⁾。これらの論文の中で、看護師のみを対象とした6編の論文では、過去に投与経験ありと回答した看護師の割合は、1編が51%であり²³⁾、残りの5編の論文では、70~100%と高い割合を示していた²⁾²⁵⁾²⁸⁾⁻³⁰⁾。海外論文の多くが¹³⁾²²⁾⁻²⁴⁾³⁰⁾、生理食塩水や滅菌水の投与経験を調査していたが、田中ら・小松らの研究では²⁸⁾²⁹⁾、生理食塩水や滅菌水の他に、整腸剤などの薬剤や偽処置も調査対象に含んでいた。また、大規模の病院より小規模の病院の看護師の投与経験率が高いことが報告されていた²⁸⁾。さらに、投与経験については、投与頻度や²⁵⁾²⁹⁾、病棟の種類による違い²⁴⁾³⁰⁾について報告されていた。

プラシーボは、疼痛・睡眠障害・不安・動揺・めまい・喘息・分娩中の収縮・レクレーシオンドラッグからの離脱・狭心症など多岐にわたる症状の管理のために投与されていた²⁾¹³⁾²³⁾⁻²⁵⁾²⁷⁾⁻³⁰⁾。終末期

患者の疼痛に対しても投与されていた²⁴⁾。また、プラシーボを投与される患者の特徴として、症状の訴えが頻回・あいまい・信憑性がない、薬物への依存傾向があった²⁾¹³⁾²²⁾⁻²⁵⁾²⁷⁾²⁸⁾。看護師は、訴えている症状が本物かどうか確かめる診断ツールとしてプラシーボを投与していた¹³⁾²²⁾⁻²⁵⁾²⁷⁾。また、患

者の訴えに対する看護師のフラストレーションの解消や²⁾²⁴⁾、患者の依存症の回避を目的にプラシーボを投与していた¹³⁾²³⁾。

表 2 分析対象論文の概要

筆頭筆者 (発表年)	国	対象者数・属性	他対象者	研究フィールド	選定方法	回答率
Goodwin J.S. (1979) ²²⁾	USA	39 看護師	研修医 准看護師 エイド	大学教育病院 2 施設 一般病棟、外科専門病棟、冠状動脈/内科/外科集中治療室、熱傷/外傷治療室、救急室	convenience	不明
Richard J. G (1979) ²³⁾	USA	102 看護師長		医療機関 11 施設 全臨床治療ユニット	local	68%
Gray G. (1981) ²⁴⁾	CAN	230 看護師 35 看護師長 5 年目以上	医師	総合病院 1 施設 手術室、一般、婦人科、精神科、緊急室、集中治療	convenience	82%*
Saupe R (1986) ²⁵⁾	GER	56 看護師		精神科大学病院 1 施設	convenience	80%
Berthelot J.M. (2001) ²⁶⁾	FRA	100 看護師	患者	病院 1 施設 医療部門 42% 外科部門 58%	convenience	不明
Nitzan U. (2004) ²⁷⁾	ISR	31 看護師長	医師	病院と地域診療所 (地域病院は医師のみ) 病院の医療部門、外科部門	convenience	100%*
田中美穂 (2008) ²⁾	JPN	96 看護師		都内の 300 床の中規模病院 1 施設 内科、外科	convenience	67.6%
小松明 (2010) ²⁸⁾	JPN	511 病棟看護 責任者		全国 300 床以上の病院 954 施設 東京都内 20-299 床の病院 337 施設 内科、外科	random	21.4%
田中美穂 (2011) ²⁹⁾	JPN	352 看護師		全国 300 床以上の病院 954 施設 内科、外科	random	18.4%
Baghcheghi N(2011) ¹³⁾	IRN	221 看護師		大学病院 1 施設	convenience	75%
Ünver S. (2013) ³⁰⁾	TUR	202 看護師		血液透析 52.5% 医療部門、外科部門 45.5%	convenience	不明

*対象者全体の回答率

3. 有効性の評価

プラシーボの有効性の評価については、11 編中 9 編の論文で報告されていた¹³⁾²²⁾⁻²⁴⁾²⁶⁾⁻³⁰⁾。Goodwin らは、看護師がプラシーボの効果を低く見積もっていたと報告していたが²²⁾、看護師のみを対象とした 5 編の論文では、48%~93%の看護師が、プラシーボの有効性を認めていた¹³⁾²³⁾²⁶⁾²⁹⁾³⁰⁾。田中らは、投与経験のある看護師のうち 93.1%が、プラシーボ投与後の患者に「症状が軽くなった」と言われた経験あることを報告していた²⁹⁾。有効性の詳細については病棟の種類による違い³⁰⁾等が報告されていた。

4. 知識

プラシーボに関する知識については、11 編中 10 編の論文で報告されていた²⁾¹³⁾²²⁾⁻²⁶⁾²⁸⁾⁻³⁰⁾。Baghcheghi らは、プラシーボについて、74%の看護師が、心理的なメカニズムを回答し、20%の看護師が、心理的影響と生化学的影響の組み合わせを回答したことを報告していた¹³⁾。プラシーボについて知った時期について、田中らは、基礎教育と就職後の臨床が半数ずつと報告していた²⁹⁾。看護師は、プラシーボは診断目的で用いることができると考えており、プラシーボの投与後に、患者の症状が消失・軽減した場合、その症状は嘘であると判断していた¹³⁾²²⁾²³⁾²⁵⁾。また、看護師の中には、プラシーボには、副作用はないと考えている者もいた²⁵⁾²⁶⁾。さらに、看護師は、プラシーボの効果に影響を与える要因について、痛みに関するストレスの度合い・精神疾患の患者・高齢者・女性・患者の性格・患者の心理的脆さ・患者の疾患の症状等の患者側の要因と、医師の性格・治療に対する信頼・医師に対する信頼・包装・プラシーボの数等の医療者側の要因の認識を持っていた²⁴⁾。

5. 倫理的態度

プラシーボに対する倫理的態度については、11 編中 9 編の論文で報告されていた²⁾¹³⁾²³⁾⁻²⁹⁾。これらの論文の中で、看護師のみを対象とした 5 編の論文では、50%~60%の看護師が、プラシーボの投与は倫理的と考えていた²³⁾²⁵⁾²⁶⁾²⁸⁾²⁹⁾。容認する理由については、「効果があるなら良い」「効果があれば真実を告げなくても許される」等が挙げられていた²⁸⁾²⁹⁾。容認派の中には、困難な状況下で何らかの制御が得られるため、いつでもプラシーボの投与を望むといった積極的容認の立場を示す看護師や²⁵⁾、過去の経験・薬の内容の患者への通知・プラシーボが有効という研究結果といった、条件付き容認の立場を示す看護師がいた¹³⁾。また、田中らは、看護師の中で、プラシーボの効果を認める者の 7 割以上、投与経験がある者の 6 割以上が、プラシーボを容認する傾向にあることを報告していた²⁹⁾。一方で、非倫理的な立場を示した看護師の割合は、34%、41%など少数であることが明らかとなった²³⁾²⁹⁾。また、プラシーボを完全に廃止した方がよいという態度を示した看護師の割合は Baghcheghi の論文では 20%であったが¹³⁾、その他は 5%以下であった²³⁾²⁵⁾。田中らは²⁹⁾、全国調査において、非倫理的な立場の理由として「患者の訴えに真剣に向き合っていない」「嘘をつくのは良くない」「患者の人格や尊厳を守ることと反している」「情報提供する義務を怠っている」といった内容を報告していた。また、50%を超える看護師が、「患者に嘘をつくのはつらい」「患者の信頼を失うのが怖い」等の葛藤を抱えていることも報告していた。一方で、田中らは、ある中規模病院での調査において、患者をだますことのつらさを感じていた看護師は 24%にとどまっていたことを報告していた²⁾。さらに、小松らは、大規模病院より小規模病院の看護師の方が、プラシーボを肯定的に捉えていると報告していた²⁸⁾。

6. インフォームドコンセントの実際

プラシーボの投与に関するインフォームドコンセントの実際については、5 編の論文で報告されていた²⁾¹³⁾²⁷⁾²⁸⁾³⁰⁾。説明の実施率は 20%程度と報告されていた²⁸⁾。また、説明の内容は、患者に本物の薬と伝える場合が最も多く、次いで、まったく何も言わない場合が多かった¹³⁾²⁷⁾。

7. 看護師の関わり方

プラシーボに関する看護師の関わり方については、11 編中 5 編の論文で報告されていた²⁾²²⁾²⁸⁾⁻³⁰⁾。看護師はプラシーボの効果が発現するように、時には家族も巻き込んで、「言動の統一をはかる」「効果を強調する」「本当らしく見せるために手技を工夫した」等の工夫を行っていたことが報告されていた²⁾²⁹⁾。また、患者の状況によっては、医師の指示なしに、看護師の判断でプラシーボが投与されていたことも報告されていた²⁹⁾。

8. プラシーボ投与をめぐる国・文化による相違について

有効性の評価や倫理的態度の傾向等で、国や文化による違いはなかったが、海外と日本では、プラシーボの種類について調査範囲が異なっていた。

IV. 考察

1. 看護師によるプラシーボ投与に関する研究概観

本稿のレビュー対象論文の中で、全国レベルの調査は 2 編のみであった。一方、医師については、全国レベルの実態調査が実施されており³¹⁾³²⁾、その背景として、プラシーボの処方権は医師が保持していることが考えられる。しかし、看護師はプラシーボ投与の最終施行者になることも多く、何らかの心理的葛藤を抱えていることが推測される²⁾。また、病棟の規模によりプラシーボ投与経験や倫理的態度

等の相違の報告もあり、施設による結果の偏りが懸念される。そのため、全国調査の中で、プラシーボ投与に関する施設間の相違の理由について検討することも重要と考える。これらのことから、看護師を対象とした全国レベルの実態調査も今後さらに実施される必要があると考える。

プラシーボの投与薬剤については、海外では、近年、プラシーボを pure placebo (蒸留水や乳糖等) と impure placebo (癌に対するビタミン剤、風邪に対する抗生物質等) に分類する傾向がある³³⁾。本稿では、海外の論文の多くが pure placebo に関する調査であった。一方で、日本の論文では pure placebo・impure placebo・偽処置が調査内容になっていた。日本では impure placebo に関する論考は報告されているが³⁴⁾、筆者らが調べた限りにおいては、医療現場でのプラシーボの分類や impure placebo 投与の実態調査は報告されていない。

プラシーボの投与経験については、1 編が 51%であったが、その他の論文では 70—100%と高い傾向にあった。この投与経験率の高さの背景として、まず、主な投与理由が症状管理であったことから、看護師の中で、プラシーボ投与は「治療」と認識されていることが考えられる²⁾。また、もう 1 つの背景として、プラシーボについて臨床に出て知る者が半数という報告から、看護師の中には、プラシーボに関する意識を、主に臨床現場での経験の中で形成する者がおり²⁹⁾、プラシーボの投与を慣習として行っていることが推測される。

プラシーボの投与理由については、症状管理の他に、看護師自身のフラストレーションの解消と患者の薬物への依存症を回避する目的が報告されていた。フラストレーションの解消の背景には、看護師が患者の不満など様々な感情に直面する立場にあることや³⁵⁾、複雑化した臨床現場において、複数患者の個別ニーズ充足に向けた看護実践やそれに関連する様々な業務を同時進行的に行わなければな

らない多忙さが考えられる³⁶⁾。薬物への依存症を回避する目的について、Goodwin らは、プラシーボの投与が薬物への依存を必ずしも回避することにはつながらないと述べている²²⁾。このことから、看護師は、依存症回避に関する根拠を持たずに、プラシーボの投与を行っていることが推測される。

プラシーボ与薬の有効性の評価では、多くの論文で、40%以上の看護師を認めていた。その背景として、投与経験のある看護師が 93.1%という高い確率で効果を実感したという経験の存在が考えられる。

プラシーボに関する知識について、神経生物学のメカニズムを知っていると看護師は少数だった。この回答の背景の1つとして、教育課程や臨床におけるプラシーボに関する最新の研究に関する教育の不足が考えられる¹⁷⁾¹⁸⁾。また、看護師は、プラシーボに対して独自の考えを持って投与していることも報告されていた。まず、プラシーボは診断ツールであるという考えが、看護師の中に存在していたが、その背景として、プラシーボは「その痛みが本物か」などの診断に関する情報は提供しないという知識が²²⁾、看護師の中に浸透していないことが考えられる。もう1つの背景として、看護師による、患者の痛みの理解が、身体的理解のみに向けられている状況が推測される²⁴⁾。また、看護師の中には、プラシーボには、副作用がないという考えが存在していた。この副作用がないという誤解の背景として、看護師の中に、プラシーボは薬理的・生物学的に「不活性」¹⁾という認識があること、そして、ノセボ効果に関する知識が不足していることの2つが考えられる。ノセボ効果とは、患者が活性物質と信じる中で、科学的に不活性なプラシーボが投与されることによって起こる頭痛や吐き気といった症状や生理学的変化をいう³⁷⁾。さらに、看護師は、臨床経験を基に、プラシーボの効果の影響要因に関する考えを持っていた。患者側の影響要因に関する先行研究で

は、神経内分泌・心理的因子・遺伝的要因が報告されている³⁸⁾。本稿の結果では、看護師は、患者側の影響要因として、痛みに対するストレスの度合い等を挙げており、心理的要因を重視していることが考えられる。医療者側の影響要因について、Howard は、厳密な意味でのプラシーボの投与による患者の変化はほんのわずかであり、患者の期待の他に周囲の関わりが患者の中で起こる変化に大きく影響を与えていると述べている⁶⁾。本稿の結果では、看護師は、医療者側の影響要因として、医師や治療への信頼等を挙げており、医療者の関わりがプラシーボの効果に影響を与えていることが推測される。

プラシーボの投与に関する倫理的態度については、50%~60%の看護師が、肯定的立場であった。この倫理的に肯定的な立場が多い傾向にある理由として、田中らは、看護師のプラシーボの投与による効果を実感した経験の影響を挙げている²⁾。筆者らは、患者が安楽に過ごせるように努めるという看護師の役割意識も倫理的に肯定的な立場に影響を与えているのではないかと考える。つまり、看護師の倫理的に肯定的な立場には、看護師が、患者の疼痛の訴えに直面した時、「何とか症状を軽減したい」という姿勢から、プラシーボを投与し、その結果、症状が軽減したという看護師の経験が影響を与えていると考えられる。また、プラシーボの投与に対して否定的な立場の看護師が少ない傾向の背景にも、看護師の役割意識やプラシーボの効果を実感した経験が影響を与えていると考えられる。また、否定的な立場の看護師が少ない傾向には、プラシーボが患者に薬の内容を知られると意味を失う処置であり、インフォームドコンセントの取得は困難であるという前提のもと行なわれてきた²⁾ことも影響を与えていることが考えられる。以上のことから、看護師のプラシーボに関する倫理的態度は、臨床での経験に大きく影響を受けており、Beauchamp ら¹⁾

の4つの倫理原則の中では、「自律性の原則」よりも「善行の原則」に重きが置かれている傾向にあることが推測される。一方で、プラシーボに関する倫理的態度では、条件付きでのプラシーボを容認する看護師の存在や、看護師の半数以上が葛藤を抱えていることも報告されていた。このことから、看護師によっては、プラシーボに関する倫理的課題が浸透していることが考えられる。医療不信への恐れや患者をだますつらさを抱く看護師にとっては、説明率の低さや投与時の効果の強調によって葛藤が増大している可能性も考えられる。また、倫理的立場や葛藤については、看護師間・施設間による相違があったため、相違の背景に関する調査や相違に配慮した研修等を検討していく必要があると考える。

2. 看護師によるプラシーボの投与に関する課題

1つ目の課題として、プラシーボの投与によって、看護師による適切な症状管理やケアの提供の機会が減少している可能性が考えられる。看護師は、プラシーボを、多くの症状に対して投与し、その有効性を高く評価していた。浅井らは、安易なプラシーボの投与はケアの担い手の創造的思考の抑制や、患者が適切な治療を受けることを阻害するという指摘している¹⁰⁾。また症状管理の知識・実践力とプラシーボとの関連性を調査した論文はなかったが、看護師の症状管理についての知識・実践力の不足も、プラシーボの投与に影響を与えている可能性が考えられる。

2つ目の課題として、プラシーボの投与には、看護師の患者の訴えの受け取り方も大きな影響を与えていることが考えられる。看護師らは、患者の訴えの信憑性に疑問を持った場合にプラシーボを投与していた。浅井らは、臨床でのプラシーボの投与は、患者の訴えに対する医療者側の主観や直感によって使用されているのではないかと述べて

いる¹⁰⁾。また、患者の訴えに対する看護師自身のフラストレーションも、看護師の恣意的な投与へ影響を与える可能性が考えられる。

3つ目の課題として、看護師の中には、プラシーボに関する知識不足や誤解が存在していることが考えられる。診断や薬物への依存回避というプラシーボの投与目的については、根拠について否定されているにも関わらず、看護師の中では、依然として投与目的として考えられていた。また、看護師は、プラシーボには、副作用はないと考えており、ノゼボ効果についての知識が不足していた。

4つ目の課題として、プラシーボをめぐる倫理的課題が、看護師全体には、浸透していないことが考えられる。また、浅井らが指摘する患者が薬の内容を知ってしまった場合の影響として、怒り・裏切られた・動揺・不信・心理的ストレスによる症状の悪化と新たな症状の出現といった患者にとっての不利益・危害¹⁰⁾、すなわち、プラシーボをめぐる「無害の原則」¹¹⁾に関する倫理的課題についての理解が不足していた。

V. 強みと限界

本稿は、看護師を対象としたプラシーボ投与の実態調査に関する初めてのレビュー論文である。また、今回抽出された看護師によるプラシーボ投与に関する課題は、今後の教育プログラムの開発での活用につながる。本稿の限界は、日本語と英語の論文に限定したこと、また、本稿では、プラシーボ投与に関する看護師の実態調査のレビューを行ったが、レビューの対象論文の中で、看護師単独の実態調査が限られていたことも限界である。さらに、今回のレビューでは、厳密なレビュ

一のガイドラインを用いなかったことも限界といえる。

VI. 結論

看護師を対象としたプラシーボの投与に関する教育プログラムの開発に向けて以下の示唆を得た。

看護師が、プラシーボに関して、そのメカニズム・副作用・影響要因等の基本的な知識を獲得する機会が必要である。また、看護師がプラシーボをめぐる倫理的課題について理解し、議論する場が必要である。さらに、症状管理に関する知識・実践力を高める研修や、患者の訴えに対する態度やフラストレーションへの対処方法を学ぶ機会が必要である。

参考文献

- 1) Beauchamp T.L. et al. 永安幸正他監訳：生命医学倫理，成文堂，東京，1997.
- 2) 田中美穂 他：ある中規模総合病院におけるプラシーボ使用の現状と看護師の意識，日本生命倫理学会誌，18(1)：149-157，2008.
- 3) Beecher H. K. : The powerful placebo. *Journal of the American Medical Association*. 159(17) : 1602-1606, 1955.
- 4) Hróbjartsson A. et al : Is the placebo powerless? Update of a systematic review with 52 new randomized trials comparing placebo with no treatment. *Journal of Internal Medicine*. 256(2) : 91-100. 2004.
- 5) Porzolt F., et al : Applying evidence to support ethical decisions: is the placebo really powerless?. *Science and Engineering Ethics*. 10 : 119-132, 2004.
- 6) Howard B. 伊藤はるみ 訳：プラシーボの治癒力—心がつくる体内万能薬，13-143. 日本教文社，東京，2000.
- 7) Benedetti F. :Placebo-Induced Improvements: How Therapeutic Rituals Affect the Patient's Brain. *Journal of Acupuncture Meridian Studies*. ;5(3) : 97-103, 2012.
- 8) Zeng Y. et al : A voxel-based analysis of neurobiological mechanisms in placebo analgesia in rats. *NeuroImage* 178 : 602-612, 2018.
- 9) Hróbjartsson A.: Clinical Placebo Interventions Are Unethical, Unnecessary, and Unprofessional. *The Journal of clinical Ethics*. 19(1) : 66-69, 2008.
- 10) Asai A. et al : Reexamination of the ethics of placebo use in clinical practice. *Bioethics*. 27(4):186-93, 2013.
- 11) Lichtenberg P. et al : The ethics of the placebo in clinical practice. *Journal Medical Ethics*.; 30(6):551-554, 2004.
- 12) Foddy B. : A duty to deceive: placebos in clinical practice. *The American Journal of bioethics*. 9(12):4-12, 2009.
- 13) Baghcheghi N. et al : Placebo use in clinical practice by nurses in an Iranian teaching hospital. *Nursing Ethics*. 18(3) : 364-73, 2011.
- 14) Fry S. T. et al. 片田範子他訳：看護実践の倫理 倫理的意思決定のためのガイド 第3版，28-33. 日本看護協会出版会，東京，2010.
- 15) 和泉成子：海外誌から がん性疼痛のマネジメントにおけるプラセボ使用に関する倫理的問題，*がん看護*，3(4)：326-333，1998.
- 16) Arnstein P. et al: Use of Placebos in Pain Management. *Pain Management Nursing*, 12(4): 225-229, 2011.
- 17) 鶴若麻理 他：シラバスからみる看護学士課程の「看護倫理」教育，*日本看護倫理学会誌*，5(1)：71-75，2013.
- 18) 伊藤千晴 他：新人看護職員研修における看護倫理教育の現状と課題—中部地区5県のアンケート調査より—，*日本看護倫理学会誌*，5(1)，51-57，2013.

- 19) Fässler M, et al. : Frequency and circumstances of placebo use in clinical practice - a systematic review of empirical studies *BMC Medicine*. 23: 8:15, 2010.
- 20) 大木秀一 著 : 看護研究・看護実践の質を高める文献レビューのきほん, 医歯薬出版株式会社, 東京, 2013.
- 21) Garrard J. 安部陽子 訳 : 看護研究のための文献レビュー マトリックス方式 第 1 版, 医学書院, 東京, 2012.
- 22) Goodwin J.S. et al : Knowledge and use of placebos by house officers and nurses. *Annals of Internal Medicine*. 91(1):106-10, 1979.
- 23) Richard J. et al : The current status of placebo in hospital practice. *General Hospital Psychiatry*. 1(3):196-201, 1979.
- 24) Gray G. et al. : A survey of placebo use in a general hospital. *Victoria General Hospital in Halifax* 3(3):199-203.1981.
- 25) Saupé R.: The use of placebo as seen by nursing staff. *Pharmacopsychiat* 19.: 347-348,1986.
- 26) Berthelot J.M. : Interindividual variations in beliefs about the placebo effect a study in 300 rheumatology inpatients and 100 nurses. *Joint Bone Spine* 68(1):65-70,2001.
- 27) Nitzan U. et al : Questionnaire survey on use of placebo. *BMJ* 329(7472):944-6, 2004.
- 28) 小松明 他: 臨床診療におけるプラシーボ使用の現状 病院の病棟看護責任者に対する全国アンケート調査, 日本生命倫理学会誌, 20(1) : 194-208, 2010.
- 29) 田中美穂 他: 臨床における看護師のプラシーボ与薬の実態に関する全国調査, 日本看護倫理学会誌, 3(1) : 36-46, 2011.
- 30) Ünver S et al : Placebo effect of saline in pain management: compared study with hemodialysis and non-hemodialysis nurses' experiences.. *Agri*. 25(4):156-62, 2013.
- 31) Howick J et al.: Placebo use in the United kingdom: results from a national survey of primary care practitioners. *PLOS ONE*, 8(3):e58247, 2013.
- 32) Meissner K et al : Widespread use of pure and impure placebo interventions by GPs in Germany. *Family Practice*, 29(1):79-85, 2012.
- 33) Fent R et al. : The use of pure and impure placebo interventions in primary care - a qualitative approach. *BMC Family Practice*. 24; 12:11, 2011.
- 34) 村木優一 : 抗菌薬適正使用支援における師の役割, 薬学雑誌, 139 : 557-564, 2019.
- 35) 竹井麻子 : 感情と看護 人とのかかわりを職業とすることの意味, p40, 医学書院, 東京, 2001.
- 36) 尾崎智美 他 : 看護師が講じている夜勤時多重課題対策の解明, 看護教育学研究, 26(1) :55-68, 2017.
- 37) Barsky A.J. : Nonspecific medication side effects and the nocebo phenomenon. *JAMA*. 287(5):622-627, 2002.
- 38) Enck P :The placebo response in medicine: minimize, maximize or personalize? *Nature Reviews Drug Discovery*. 12(3): 191-204. 2013.

原 著

発達障害児・者の困り感の見える化を促進するための 身体感覚の評価に関する文献レビュー

大河内彩子*、松永信智**、野村恵子***

A review of interoception in developmental disabilities: Implications for visualizing subjective difficulties

Ayako Okochi*, Nobutomo Matsunaga**, Keiko Nomura***

Abstract: In Japan, 6.5% of typical class students seemingly have developmental disorders (DDs). Secondary disabilities in this population must be prevented. Atypical interoception may constitute factors that lead to the failure of social adaptation among children, adolescents and adults with DDs. Therefore, the state of this population's interoception should be assessed and visualized, to support self-regulation. In Japan, the research on interoception employing objective, reliable assessment tools remains limited. The present study aimed to summarize original scientific research in Japan on interoception in persons with DDs to investigate the effectiveness of the assessment methods used. The databases of the Japan Medical Abstracts Society and Citation Information by National Institute of Informatics were systematically searched using the terms 'body sensation' or 'somatic sensation' or 'interoception' in English and Japanese and 'autism spectrum disorder (ASD)' or 'developmental disabilities' in English and Japanese. Conference proceedings, case reports, original articles without abstracts, and articles published before 2010 were excluded. Data from seven articles were analyzed qualitatively. No research had employed the term 'interoception'. Most of the articles examined both body sensation and body movement. Body sensation included the senses of touch, balance, sight, hearing, taste, smell, and supposed interoception. Forms of interoception discussed were sensing illness or sensing the self. A few studies measured body sensations through the test of standing with one eye closed or a mobile application. No research measured observable interoceptive signs (e.g. heart rate). Less than half investigated the assessment by persons with DDs. Only two studies surpassed the sample size of 50 participants. Future research should identify interoception, body sensation, and body movement, as well as collect observable physiological data and reflect the voices of persons with DDs and larger sample sizes.

Key words: Developmental disabilities, Interoception, Difficulties, Measurement

受付日 2019年10月25日 採択日 2020年1月20日

*熊本大学大学院生命科学研究部 公衆衛生看護学講座 **熊本大学大学院先端科学研究部 エネルギー科学部門 人間環境情報講座 ***熊本大学医学部附属病院小児科

投稿責任者：大河内彩子 okochi@kumamoto-u.ac.jp

I. 緒言

発達障害が疑われる子どもは、全国の小中学校児

童生徒において 6.5% (約 63 万人)¹⁾ と看過できない数である。彼らの早期発見・早期支援による二次障害、すなわちストレス・不安、不登校・ひきこも

りの予防は喫緊の課題である。発達障害の診断は持たないが特性のある子どもや大人は一般人口に広く分布し²⁾、その数は診断のある発達障害児・者人口よりはるかに多い。そして発達障害の特性を持つ子どもや大人では診断がつくほど重篤な症状を持たなくても社会的不適応が引き起こされやすい³⁾。よって、発達障害児・者の社会的不適応の要因の解明とそれに基づく支援は、彼らの健全な育ちと社会で生きていく力の涵養に不可欠である。なお、わが国における発達障害の定義は、発達障害者支援法における「自閉症、アスペルガー症候群その他の広汎性発達障害、学習障害、注意欠陥多動性障害などの脳機能の障害で、通常低年齢で発現する障害」⁴⁾であり、本研究も上記定義に準拠する。また、発達障害の診断は持たないが特性のある子どもや大人とは、症状の重症度が診断閾下もしくは未診断のため発達障害の診断は持たないが、学習面・行動面・社会面で困難を示す者とする。文献によって障害・障がいという表記が見られるが、本研究では障害と表記する。

発達障害児・者の社会的不適応につながる要因の一つとして独特の身体感覚があると考えられる。彼らは疲れに気づかず限界を超えて頑張り、ある日突然倒れ、学校や仕事に行けなくなることがある⁵⁾。また、痛みを感じにくいいため、本人は「痛いような気がする」という程度のあいまいな訴えしかせず、よって学校教師も重篤だとは思わず、後で受診したら捻挫だったということもある⁶⁾。さらに本人は暑さ寒さを感じにくいいため、季節や気温に合わせた服装をする、という社会性を涵養することができにくい⁵⁻⁶⁾。このように発達障害児・者の身体感覚の特異性が社会的困難を引き起こしているが、本人はその特異性を認識しづらく援助要請につながりにくい⁶⁾。

発達障害児・者の社会的困難や二次障害を予防するために、彼らの身体感覚を評価し、本人や周囲の人間に理解できる形で可視化する必要がある。身体

感覚の評価の一手法として、海外ではインテロセプション interoception の活用が進められている。インテロセプション(以下、身体感覚と表記)とは身体感覚そのものや身体感覚への気づきのことであり、内受容感覚や体性感覚とも訳される。身体感覚とは身体内部のあらゆる状態に関する感覚であり、温度覚や痛覚や痒みの感覚が含まれる。身体感覚によって、人間は内臓や皮膚の状態に気づき、身体の状態に関する情報を得ることができる⁷⁾。自閉症スペクトラム障害(Autism spectrum disorder、以下ASD)や注意欠陥多動性障害(Attention deficit hyperactivity disorder、以下ADHD)をもつ人々は身体感覚に気づくことが苦手である⁸⁾。そして、ASD者の身体感覚への気づきの低さは社会との関わりの苦手さに関連している⁹⁾。よって、発達障害者の身体感覚への気づきを高めることで彼らの社会的適応を高めることが考えられる。そのため、彼らの身体感覚に関する評価研究が海外では急速に進展している。しかし、ASD児・者のそれに関する最新のレビュー論文でも実証研究は5件のみである¹⁰⁾。また、発達障害の中でもレビューができるほどの研究蓄積があるのはASDのみであり、ADHDについてはPub Med上で1件¹¹⁾であり、学習障害(Learning disability、以下LD)については皆無である。しかも、当該分野の第一人者であるガーフィンケル教授の評価手法でも、バイタルデータの測定は心拍数のみであり、それ以外は被験者の認識を問う6種類の尺度を併用している⁹⁾。そのため、発達障害を持つ被験者の認知に大きく頼っており、身体感覚の客観的評価として十分ではないという課題がある。よって、発達障害児・者の身体感覚の信頼性の高い評価方法の開発が要請されている。

わが国では、発達障害児・者の身体感覚への着目は音楽運動療法¹²⁾や動作法¹³⁾などの実践から進められてきたが、その多くは症例研究や事例検討である。そのため、十分なサンプル数に基づく身体感覚の評価方法の開発はほとんど行われていない。二次

表1 対象文献の概要

著者 (出版 年)	研究目的	サンプル サイズ	対象	年齢	性別	特記事項	診断	研究結果
松田ら (2018)	運動の協調性と感覚 異常の関連性の検討	39名	定型発達児	平均5歳 (4-6歳)	男19名、 女20名	通園生活上問 題指摘なし、医 師による遅れ の指摘なし	なし	表在感覚の一部に異 常あり群で有意に運動 の協調性が低い
古川、 岡本 (2016)	親(保護者)が社会的 困難につながるとら えた身体感覚の明確 化	15名	自閉症スペ クトラム障害 児 ¹⁾	平均12歳 (10-16 歳)	男15名、 女2名	理学療法経験 あり	あり ²⁾	社会的困難につながる 8つの身体感覚を得た
松藤、 吉川 (2015)	動作法実施による身 体への意識や体験の 変化の把握	9名	青年・成人 の発達障害 者	中学生～ 社会人	男11名、 女1名	動作法グルー プセラピー参加 あり	不明	動作法実施による身体 感覚の気づきの有意な 変化なし
勝浦、 五十嵐 (2014)	音楽運動療法への新 たな理論的基盤の導 入	1名	成人の発達 障害者	27歳	男	音楽運動療法 10年以上受療	不明	音楽運動療法における 新たな理論的視座が 得られた
田沢ら (2014)	当事者の感覚過敏 因収集のためのシステ ム開発	1名	成人の発達 障害者	不明	女	感覚過敏あり	不明	プロトタイプを開発し当 事者の意見をもとに改 善した
加藤ら (2013)	感覚、運動について測 定する検査による評価	60名 ³⁾	自閉症スペ クトラム障害 児	4～10歳	男49名、 女11名	知的障害なし (IQ70以上)	あり ⁴⁾	定型発達児と有意な差 あり。行為機能が有意 に低い
高橋ら (2012)	身体問題の当事者調 査による明確化	74名 ⁵⁾	青年・成人 の発達障害 当事者	高校生以 上	不明	発達障害の認 識・理解あり	あり、もしく は疑いあり ⁶⁾	発達障害の身体障害 性への支援は不可欠 であり、当事者の言説 は重要

1) 本研究では、障がいと記載された論文も含めて、障害に統一して記載する

2) 広汎性発達障害、アスペルガー症候群、注意欠陥多動性障害、高機能自閉症、学習障害、自閉症スペクトラム障害の診断あり

3) 対照群である定型発達児の数は489名

4) アスペルガー障害、広汎性発達障害、自閉性障害

5) 対照群である発達障害教育関係講義受講者の数は198名

6) アスペルガー症候群、高機能自閉症、その他の広汎性発達障害、LD、ADHD、軽度の知的障害の診断・判定、あるいは疑いあり

障害の予防のため、今後、わが国でも発達障害児・者の身体感覚に関して精度の高い評価方法の開発は必須である。よって、本研究では、文献レビューにより、わが国の発達障害児・者における身体感覚の評価方法に関する現状を分析し、より信頼性の高い評価方法の開発に向けた課題を検討することを目的とする。

II. 方法

医学中央雑誌と CiNii Articles を検索エンジンとして用いた。キーワードを身体感覚、体性感覚、内受容感覚、interoception、自閉症スペクトラム障害/ASD、発達障害とした。なお、米国精神医学

表2 対象文献における身体感覚の評価方法

著者(出版年)	対象概念			身体感覚	
	対象概念	定義	評価方法	評価内容	評価内容(詳細)
松田ら(2018)	感覚運動	なし	親による質問紙記入	感覚運動の問題の有無	①表在感覚(触覚)「砂場で遊ぶことを嫌がるがあった」など ②味覚「強い偏食がある」など ③聴覚視覚「特定の音に対してパニックになる」など ④前庭感覚「その場で回り続ける遊びを好む」など ⑤体性感覚運動「コップを落とすといったことがよくある」など
古川, 岡本(2016)	身体の動きや感覚の問題	なし	親によるインタビューでの意見	違和感のある子どもの身体の動きや、好ましくない子どもの身体感覚の特性	①触圧覚「圧迫刺激を好む」など ②温度覚「寒さがわかりにくい」など ③痛み・痒み「痛みや痒みの部位や程度が不確かである」など ④運動知覚「身体をリラックスさせる動きができない」など ⑤身体知覚「自分の身体と物の距離感がわからない」など ⑥聴覚「周囲の人に聞こえない音でも反応する」など ⑦味覚「偏食が多い」など ⑧嗅覚「特定のものの匂いを嗅ぐことを好む」など
松藤, 吉川(2015)	身体感覚	なし	当事者による質問紙記入	1) 身体意識尺度、2) 動作体験尺度	1) 日常の身体に対する意識やイメージについて問う10項目 ①自分の姿勢が良い ②自分は良い姿勢が保てない、など 2) 動作法実施中の動作体験について問う項目10項目 ①身体が緊張している ②スッキリした、など
勝浦, 五十嵐(2014)	ワロンの「融即」	自我が他者と未分化ゆえに生まれる情緒的關係	治療者同士の往復書簡での対話	ワロンの発達心理学的観点	コンガという楽器を通した他者とのコミュニケーションであり、湧き上がる身体感覚を一緒にたたく仲間と共有する
田沢ら(2014)	感覚過敏	身体感覚の過敏性(鈍麻性)	当事者によるスマホアプリへの記述やタグ付け	日常生活における感覚過敏による不快	1) 不快に感じた際の感覚の種類 ①聴覚、②視覚、③嗅覚、④触覚、⑤味覚、⑥その他 2) 体調 ①良い、②悪い、③回復(体調が悪いから良いに変わった)
加藤ら(2013)	感覚や運動の問題	なし	治療者によるJAPAN感覚処理・行為機能検査	姿勢・平衡機能、体性感覚、行為機能、視覚・目と手の協調	1) 姿勢・平衡機能 ①片足立ち(開眼・閉眼)、②腹臥位伸展姿勢、③背臥位屈曲姿勢、④体軸回旋、など 2) 体性感覚(触覚) ①active touchによる触覚の判別性 3) 行為機能 ①両側運動協調、②シークエンス行為、③視覚行為、④姿勢行為、⑤口腔行為 4) 視知覚・目と手の協調 ①運筆など
高橋ら(2012)	身体問題	感覚情報調整機能障害・身体症状・身体運動の困難	発達障害当事者による質問紙記入	感覚情報調整機能障害、身体症状、体育・スポーツの困難・ニーズ	①視覚の症状「すれ違おうとして人にぶつかることがある」など ②聴覚の症状「突然の大きな音は、非常にストレスに感じる」など ③嗅覚の症状「焦げ臭いにおいにとでも敏感である」 ④味覚の感覚情報調整機能障害「偏食がとても多い」など ⑤口腔の症状「歯茎が腫れやすい」など ⑥のど・嚥下の症状「声の大きさを調整することが難しい」など ⑦皮膚・触覚の症状「裸足で芝生の上を歩けない」など ⑧姿勢・平衡・運動の症状「ぎこちなくしか歩けない」など ⑨前庭覚の感覚情報調整処理機能障害「高いところは苦手である」など ⑩固有覚の感覚情報調整処理機能障害「飛んでくるボールは怖い」など ⑪代謝・免疫の症状「トマトアレルギーがある」など ⑫自立神経系の症状「集中すると、疲れがわかりにくい」など ⑬スポーツにおける困難「ボールを蹴っても思い通りにいかない」など

会の診断基準 The Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition (DSM-5)¹⁴⁾により、発達障害者支援法に規定される、「自閉症、アスペルガー症候群その他の広汎性発達

障害」という自閉症の下位分類が廃止され、ASDにまとめられているため、自閉症スペクトラム障害／ASDを検索語として用いた。また、本来、発達障害の下位分類である ASD, ADHD, LD に分けて分析すべ

きであるが、対象者の発達障害の種類を限定していない文献が多いこと、ADHD および LD について各々検索しても直近 10 年の原著論文が得られなかったため、「ASD」or「発達障害」とした。

まず、医学中央雑誌でキーワードを組み合わせて検索したところ、81 件あった。Interoception を英語表記にしたのはインテロセプションでは検索結果が 0 件となったためである。得られた 81 件から原著論文、抄録あり、会議録除く、症例報告・事例除く、最新 10 年の条件で絞り込み検索を行ったところ、9 件あった。そのうち国会図書館でも所蔵がなく入手不可の文献 3 件を除外し、原著論文 6 件を得た。次に、CiNii Articles で検索を行った。本検索エンジンでは複雑な掛け合わせ検索はできないため、キーワードを 1 語ずつ検索し、タイトルと抄録を検討した。会議録や 2009 年以前の文献や医学中央雑誌との重複文献を除外したところ、原著論文 1 件が得られた。よって、対象文献は両検索エンジンから得られた 7 件とした。

分析方法は質的分析を行った。下記の視点をもって対象文献を精読し、それぞれ当該部分を抽出し、コード化した。研究目的や対象者数などの概要、身体感覚に関する定義や評価方法や評価内容、等について、内容を分類・整理した。

Ⅲ. 結果

1. 対象文献の概要 (表 1)

対象文献 7 件の内容を表 1 に示した。感覚異常や感覚過敏について取り上げた文献が 5 件^{6, 15-18)}、それ以外の身体感覚を取り上げた文献が 2 件¹²⁻¹³⁾であった。なお 4 件^{12-13, 15, 17)}では、身体感覚だけではなく運動との関連を取り上げていた。サンプルサイズは 1 名¹⁶⁾から 74 名¹⁸⁾であった。対象は成人の発達障害者が 2 件^{12, 16)}、青年・成人の発達障害者が 2 件^{13, 18)}、発達障害児が 2 件^{6, 17)}、定型発達児が 1 件¹⁵⁾であった。対象の年齢は 4 歳^{15, 17)}から 27 歳¹²⁾

であった。性別は男女を含む文献が 4 件^{6, 13, 15, 17)}であり、うち 3 件^{6, 13, 17)}で男のほうが多かった。3 文献^{6, 12-13)}の対象は何らかのセラピーを経験していた。発達障害の診断は「あり」が 3 件^{6, 17-18)}、「不明」が 3 件^{12, 13, 16)}、「なし」が 1 件¹⁵⁾であった。対象の有する発達障害の種類を限定している文献は 2 件^{6, 17)}であり、両者とも ASD であった。但し、古川らの研究⁶⁾では対象児 15 名中 7 名に LD や ADHD などの併存疾患が認められた。

2. 対象文献における身体感覚の評価方法 (表 2)

文献によって、身体感覚に関する多様な概念が研究されていた。身体感覚のみを評価した文献は 1 件¹⁶⁾のみであった。それ以外の 6 件は、「感覚運動」¹⁵⁾、「運動知覚」⁶⁾、「動作体験」¹³⁾、「融即」¹²⁾、「運動の問題」¹⁷⁾、「身体運動の困難」¹⁸⁾といった、運動の側面についても身体感覚と区分することなく評価していた。評価方法では質問紙記入以外の測定方法を用いて身体感覚を評価しているのは 2 件¹⁶⁻¹⁷⁾であった。田沢¹⁶⁾の方法では、当事者がスマホアプリに不快に感じた感覚の種類とその時の体調を記載していた。加藤¹⁷⁾の方法では、作業療法士が片足立ち(開眼・閉眼)等の検査によって、身体感覚の評価を行っていた。評価者について、当事者による評価は 3 件^{13, 16, 18)}であり、うち 2 件は質問紙を用いていた。この当事者による評価を行っているのは中学生以降であった。親による評価が 2 件^{6, 15)}、治療者による評価が 2 件^{12, 17)}であった。評価内容は「感覚過敏による不快」¹⁶⁾や「感覚運動の問題の有無」¹⁵⁾等の身体感覚のネガティブな側面であった。味覚^{6, 15-16, 18)}、聴覚^{6, 15-16, 18)}、視覚¹⁵⁻¹⁸⁾、触覚・触圧覚^{6, 15-18)}、姿勢・平衡機能^{13, 17-18)}、体調の認識^{16, 18)}、等が評価されていた。「体性感覚運動」¹⁵⁾、「運動知覚」⁶⁾、「行為機能」¹⁷⁾、「スポーツにおける困難」¹⁸⁾など、運動や動作を評価する項目が含まれる文献が 6 件^{6, 12-13, 15, 17-18)}見られた。

Ⅳ. 考察

対象文献は 7 件であったが、少なくとも 10 名程度の発達障害児・者を対象とする文献は 4 件であり、非常に少なかった。発達障害児・者の身体感覚に関する研究は、2010 年前後から国内外において ASD 児・者の身体感覚を中心に蓄積され始めた途中である^{10, 18)}。例えば、海外のレビュー文献において ASD 児・者に対象を限定し、身体感覚を測定していない文献は除外する、などの厳密な包含および除外基準を適応した結果、対象文献が 5 件であった¹⁰⁾。上記レビュー文献は ASD に限定しており、発達障害を広く取り上げた本論文と単純な比較はできないが、わが国において、ある程度の対象者数と客観的な評価手法を用いた研究は希少と考えられる。その数の少なさは、高橋¹⁸⁾が発達障害当事者の手記を除いて、彼らの身体感覚の検討はわが国で未着手であると嘆いた状況のままである。また、本研究で取り上げた論文では対象者の発達障害の診断種類を ASD に限定しているのは 2 件^{6, 17)}あったが、うち 1 件⁶⁾の対象者は他の発達障害の併存ありのため、実質的には 1 件である。今後は、わが国における発達障害児・者の身体感覚に関する検討を発達障害の種類を限定し、かつ研究論文数を増やすなどすることで、質・量ともにより一層進める必要があると考えられた。さらにその際には、身体感覚の健常者との違いという、表に現れた症状に着目するだけでなく、その原因に関する探索も脳科学や神経心理学的立場から行う¹⁹⁾ことで、より正確かつ多様な評価方法の開発につながると考えられた。

対象の年齢は子どもでは 4 歳^{15, 17)}から 16 歳⁶⁾であった。海外の ASD 児の身体感覚に関する実証研究の対象は 8-17 歳である²⁰⁾。上記 2 文献の研究者は海外文献より早期の子どもの身体感覚の検討を行っていることが明らかになった。成人の対象者の年齢は 27 歳¹²⁾であり、年齢が不明の研究の対象者も青年期であった¹³⁾。海外の先行研究では最高で 67 歳の成人を含んでいるが²¹⁾、本邦の研究¹²⁻¹³⁾は

年齢が比較的若い成人を対象にしていると考えられた。その理由は、対象文献が社会性を養うためのセラピーの被治療者群を研究対象としているためではないかと推察された。海外の先行研究においても、ASD 児・者の身体感覚の程度に関する評価結果は一貫しているわけではない¹⁰⁾。ASD 児・者では身体感覚は非定型だとみなされているが^{10, 15, 18)}、ASD 児と定型発達児において有意な差はなかった²⁰⁾とする研究結果もある。わが国でも発達障害児・者の身体感覚に関する研究をさらに積み重ね、子どもと成人における結果を比較する必要がある。それにより、発達障害児・者の身体感覚の非定型性が発達どの時点で起こるのか、より明確になり、支援の時期や方法への示唆が得られるのではないかとと思われる。

身体感覚として取り上げられている対象概念は文献によって多様であり、「身体感覚」のみを取り上げた文献よりも「身体感覚」と運動を不可分の 1 概念として取り上げた文献のほうが圧倒的に多かった。身体感覚と動作・運動を厳密に区別し、身体感覚自体を評価する方法を確立する必要がある。身体感覚それ自体を評価した唯一の文献¹⁶⁾では、身体感覚の中の感覚過敏について当事者の主観的評価データをスマホアプリで収集していた。しかし、海外の先行研究^{9, 20)}のように生理学的データの測定は行っておらず、当事者の身体感覚について健常者にも理解可能な客観的なデータで可視化されているわけではなかった。わが国において、発達障害児・者の身体感覚に関して、生理学的指標を用いて測定するためのシステムの開発が必須であると考えられた。

身体感覚について当事者評価を用いている文献は 3 件^{13, 16, 18)}であった。発達障害児・者では健常者とは異なる独自の身体感覚を有するために、社会的困難も発生している⁶⁾。よって、当事者による評価は彼らの身体感覚を適切に評価する上で不可欠であり、彼らの意見を評価システムの開発に生かす

必要がある。また、当事者による評価において質問紙調査のみを採用するのは、元々身体感覚の認識が苦手な彼らの認知に頼るといふ不確かさを覆せない。海外の先行研究のように、自記式質問紙回答と心拍数の測定を両方行う⁹⁾といった、当事者の認知評価とバイタルデータの測定を組み合わせた研究手法の開発が、今後は必要になると思われる。

本研究では、測定による身体感覚の評価を行っているのは2文献¹⁶⁻¹⁷⁾と非常に少ないことを明らかにした。しかも両文献とも身体感覚を反映するバイタルデータの測定は実施していない。身体感覚の中で、聴覚については発達障害児・者の非定型性をASDの早期マーカーとして利用することが検討されている。例えば、ASD児における聴覚性驚愕反射の特性について、眼輪筋の筋電図を用いた測定手法が確立されている²²⁾。身体感覚の評価におけるバイタルデータの活用は海外でも課題になっている¹⁰⁾。今後は発達障害児・者の身体感覚について、生理学的指標を用いたより客観性の高い測定手法の開発を行い、彼らの身体感覚の見える化を図っていくことが必要である。

参考文献

- 1) 文部科学省: 通常の学級に在籍する発達障害の可能性のある特別な教育的支援を必要とする児童生徒に関する調査結果について. 2012. http://www.mext.go.jp/a_menu/shotou/tokubetu/material/1328729.htm, 2019年10月24日閲覧
- 2) Kamio, Y., et al.: Quantitative autistic traits ascertained in a national survey of 22 529 Japanese school children. *Acta Psychiatr Scand.* 128:45-53, 2013. doi: 10.1111/acps.12034.
- 3) 大河内彩子, 他: スペクトラム概念の境界理解に向けた自閉的特性のスクリーニングに関する文献検討. *横浜看護学雑誌.* 11: 1-7, 2018.
- 4) 文部科学省: 発達障害者支援法(平成十六年十二月十日法律第百六十七号). 2004.
- 5) 吉田友子: 高機能自閉症・アスペルガー症候群「その子らしさ」を生かす子育て 改訂版. 中央法規出版株式会社, 東京, 2010.
- 6) 古川恵美, 他: 自閉症スペクトラム障害のある子どもの親がとらえた社会的困難性につながる子どもの身体感覚. *小児保健研究,* 75: 78-85, 2016.
- 7) Craig, A.D.: How do you feel? Interoception: the sense of the physiological condition of the body. *Nature Reviews Neuroscience.* 3:655-66, 2002.
- 8) Mahler, K.: *Interoception: The Eighth Sensory System.* Aapc Publishing, Kansas, 2015.
- 9) Garfinkel, S.N., et al.: Discrepancies between dimensions of interoception in autism: implications for emotion and anxiety. *Biological Psychology,* 114: 117-126, 2016.
- 10) DuBois, D., et al.: Interoception in autism spectrum disorder: A review. *International Journal of Developmental Neuroscience,* 52: 104-11, 2016.
- 11) Kutscheidt, K. et al.: Interoceptive awareness in patients with attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD). *ADHD Attention Deficit and Hyperactivity Disorders,* 11: 395-401, 2019.
- 12) 勝浦眞仁, 他: 音楽運動療法とワロン 往復書簡による対話から開かれた理論的基盤. *旭川大学短期大学部紀要,* 44: 5-1, 2014.
- 13) 松藤光生, 他: 青年期発達障がい者を対象とした身体感覚への気づきと自己コントロール感の体験を促す動作法の導入. *中村学園大学発達支援センター研究紀要,* 6: 3-22, 2015.
- 14) American Psychiatric Association: *The Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition (DSM-5),* 2013.
- 15) 松田雅弘, 他: 幼児期における運動の協調性と感覚異常の関連性の検討. *理学療法学,* 45:

- 248-255, 2018.
- 16) 田沢奈緒, 他: 発達障害者の感覚過敏要因収集のためのスマートフォンアプリケーションの開発. 人工知能学会全国大会論文集 28: 1-4, 2014.
- 17) 加藤寿宏, 他: 自閉症スペクトラム児の感覚・運動について JPAN 感覚処理・行為機能検査を用いて. 日本発達系作業療法学会誌, 2, 8-13, 2013.
- 18) 高橋智, 他: 【身体・運動の発達と障害】発達障害の身体問題(感覚情報調整処理・身体症状・身体運動)の諸相 発達障害の当事者調査から. 障害者問題研究, 40: 34-41, 2012.
- 19) 梅田聡: 情動を生み出す「脳・心・身体」のダイナミクス: 脳画像研究と神経心理学研究からの統合的理解. 高次脳研究, 36(2): 265-270, 2016.
- 20) Schuder, K. B. et al.: Interoceptive ability and body awareness in autism spectrum disorder. *J Exp. Child Psychol.* 131: 193-200, 2015.
- 21) Fiene L., et al.: Investigating interoception and body awareness in adults with and without autism spectrum disorder. *Autism Research* 8: 709-716, 2015.
- 22) 高橋秀俊, 他: 自閉症スペクトラム障害児における聴覚性驚愕反射の特性とエンドフェノタイプ候補可能性の検討. 日本生物学的精神医学会誌, 26: 103-8, 2015.

熊本大学医学部保健学科紀要 第16号

(通卷28号)

令和2年3月31日 発行

編集・発行

熊本大学医学部保健学科

広報・紀要委員会

発行所

熊本大学医学部保健学科

熊本市中央区九品寺4丁目24番1号

電話 (096) 344-2111

BULLETIN

OF

KUMAMOTO UNIVERSITY

SCHOOL OF HEALTH SCIENCES

THE 16th ISSUE (2020)

CONTENTS

Review articles

- Development and differentiation of the epididymis: an approach by using transgenic mice
----- Tomoyo Okuno, et al. --- 1
- Issues related to placebo administration by nurses for therapeutic purposes – a literature review of empirical studies targeting nurses –
----- Miki Fukuyama, et al. --- 9

Original articles

- A review of interoception in developmental disabilities: Implications for visualizing subjective difficulties
----- Ayako Okochi, et al. --- 19