

Placebo-Controlled, Double-Blind Dose-Finding Study of Entacapone in Fluctuating Parkinsonian Patients

Yoshikuni Mizuno, MD,^{1*} Ichiro Kanazawa, MD,² Sadako Kuno, MD,² Nobuo Yanagisawa, MD,³ Mitsutoshi Yamamoto, MD,⁴ Tomoyoshi Kondo, MD,⁵ and the Japanese Parkinson-Entacapone Study Group

¹Department of Neurology, Junteno University School of Medicine, Tokyo, Japan

²National Center of Neurology and Psychiatry, Tokyo, Japan

³Kanto Rosai Hospital, Kanagawa, Japan

⁴Department of Neurology, Kagawa Prefectural Central Hospital, Kagawa, Japan

⁵Department of Neurology, Wakayama Medical College, Wakayama, Japan

Abstract: We conducted a multicenter randomized, placebo-controlled double-blind parallel-group study in Japanese Parkinson's disease (PD) patients with wearing-off motor fluctuations to determine the clinical efficacy and safety of entacapone as an adjunct to concomitant treatment with levodopa and a dopa decarboxylase inhibitor (DDCI). We randomized 341 patients to receive entacapone 100 or 200 mg or placebo per dose of levodopa/DCI for 8 weeks. The primary efficacy variable was on time change while awake, determined by patients' diaries. Mean baseline on time in each group was approximately 8 hours. Mean on time change at final assessment was 1.4 hours each for entacapone 100-mg and 200-mg groups and by 0.5 hours for the placebo group ($P < 0.05$). The

two entacapone doses were equally efficacious. Adverse events occurred in 79 patients (69.9%) in placebo, 82 (72.6%) in 100 mg, and 98 (86.0%) in 200 mg. The most common adverse event with entacapone was an increase in dyskinesias. The overall safety profile was satisfactory in both entacapone groups. In conclusion, both entacapone 100 and 200 mg were equally effective in increasing on time of PD patients with wearing-off fluctuations, although the safety and tolerability profile appeared more favorable for the 100-mg dose. © 2006 Movement Disorder Society

Key words: entacapone; Parkinson's disease; treatment; wearing-off fluctuation; COMT inhibitor

Parkinson's disease (PD) is caused by the degeneration of nigrostriatal neurons resulting in a deficiency of dopamine (DA) in the central nervous system. Levodopa combined with a dopa decarboxylase (DDC) inhibitor (DCI) is the most effective treatment for PD. However, long-term levodopa/DCI treatment brings motor compli-

The authors of this study received neither financial compensation nor other beneficial consideration for the writing of this manuscript. In addition, all authors listed herein were actively involved in both the research described in this study and the writing of the manuscript presented for consideration.

*Correspondence to: Dr. Yoshikuni Mizuno, Department of Neurology, Junteno University School of Medicine, 2-1-1 Hongo, Bunkyo, Tokyo 113-8621, Japan. E-mail: y.mizuno@med.junteno.ac.jp

Received 19 February 2006; Revised 27 July 2006; Accepted 31 July 2006

Published online 8 November 2006 in Wiley InterScience (www.interscience.wiley.com). DOI: 10.1002/mds.21218

of PD patients with motor fluctuations.⁶ When used concomitantly with levodopa/DCI, 100 mg, 200 mg, or more of entacapone is an effective dose and increases the area under the curve (AUC) of levodopa, prolongs its elimination half-life without influencing the peak plasma levodopa concentration in PD patients with end-of-dose deteriorations.⁷

The efficacy (prolongation of on time), tolerability, and safety of entacapone 200 mg were well established by two placebo-controlled double-blind parallel-group trials,^{8,9} whereas an earlier clinical pharmacology study suggested the clinical efficacy of entacapone 100 mg.⁷

In the present study, entacapone 100 mg and 200 mg were employed to determine a clinically recommended dose of entacapone in levodopa/DCI-treated Japanese PD patients with wearing-off fluctuations by using the patients' home diaries as the primary measure of efficacy.

PATIENTS AND METHODS

The study protocol was approved by the institutional review boards at each of the 29 participating centers. The study was conducted between December 2002 and June 2004 according to the principles of the Declaration of Helsinki and national regulations.

Patients

Three hundred forty-one patients with PD were enrolled in the study. All patients were greater than 20 years of age. Patients were administered greater than 300 mg daily of levodopa as levodopa with DCI (carbidopa and/or benserazide) and exhibited signs of wearing-off; their off time being 3 hours or more per day on average. The patients were given oral and written information and gave written consent to participate in the study.

Main exclusion criteria were a Hoehn and Yahr stage between 4 and 5 in the on state, treatment with >10 mg daily doses of selegiline, and a known sensitivity to COMT inhibitors. Patients who had previously received entacapone, pregnant women, and nursing mothers were also excluded from the study.

Study Design

The study was a multicenter randomized placebo-controlled double-blind parallel-group comparative study. It consisted of a 4-week run-in (one visit), 8-week treatment (two to six visits), and 1-week tapering-off periods if needed. The patients maintained their stable doses of levodopa/DCI preparation at a constant frequency (administered three to eight times daily) for the 4-week run-in period. The patients were randomly assigned to one of three study treatment groups: entacapone 100 mg ($n = 113$), entacapone 200 mg ($n = 114$),

and placebo ($n = 114$). Patients in the 100 mg entacapone group were administered one 100 mg entacapone tablet and one 100 mg placebo tablet, patients in the 200 mg entacapone group were administered two 100 mg entacapone tablets, and patients in the placebo group were administered two 100 mg placebo tablets orally with each dose of their levodopa/DCI preparation for 8 weeks. The levodopa doses were allowed to be reduced during the treatment period, if it was considered to be necessary, judging from the symptoms of the patients. This reduction was made primarily by decreasing each dose and secondarily by decreasing the dosing frequency.

Patients completed an *on/off* self-rating diary on a daily basis during the run-in and week 8. For each 30-minute period between 06:00 and 24:00, patients selected the rating that best described their condition: on (good to excellent mobility), *off* (bad mobility), or asleep. Parts I to VI of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS)¹⁰ scores were assessed at visits 1, 4, and 6.

The following examinations were conducted: vital signs, electrocardiogram (ECG), blood and urine tests (hematology, biochemistry, and urinalysis) at specified study visits. All adverse events were recorded and monitored throughout the treatment and tapering-off periods and at 4 weeks after the last dose. All adverse events, except for those judged to be unrelated to the study drugs, were defined as adverse drug reactions (ADRs).

Outcome Variables

The primary efficacy variable was the change in on time while awake as determined from the patients' home diaries. The secondary efficacy variables included the proportion of on time and the change in off time while awake as calculated from the patients' home diaries, UPDRS parts I to III total scores, and parts I to VI subscale scores.

Statistical Methods

Primary and secondary efficacy analyses were performed for the per-protocol set, excluding patients deviating from the study protocol: selection criteria violation, poor study drug compliance, incomplete home diary, concomitant drug violation, etc. A *t* test based on ANOVA was used for comparative analyses of the efficacy variables between treatment groups. The Mantel-Haenzel test was used for analyses of descriptive measures obtained from UPDRS parts IV to V. A two-way significance level of 5% was considered to be statistically significant. A closed testing procedure was used for the adjustment of multiplicity.

TABLE 1. Demographic data of patients at baseline (per-protocol set)

	Placebo (n = 95)	Entacapone 100 mg (n = 99)	Entacapone 200 mg (n = 88)
Age (yr)	62.7 ± 9.9	62.9 ± 8.9	62.7 ± 8.7
Sex (n)			
Men	42	44	41
Women	53	55	47
Weight (kg)	54.6 ± 11.7	55.4 ± 12.4	55.1 ± 10.8
Duration of PD (yr)	10.2 ± 5.6	10.3 ± 5.9	10.1 ± 5.2
Duration of wearing-off (yr)	3.1 ± 3.1	3.5 ± 3.3	3.5 ± 3.0
Duration of levodopa therapy (yr)	8.0 ± 4.9	8.0 ± 5.1	7.6 ± 4.4
Hoehn and Yahr stage at on phase (n)			
≤ 2	40	40	28
> 2	49	54	53
Unknown (n)	6	5	7
On time (h)	8.2 ± 2.0	8.1 ± 2.1	8.3 ± 2.2
UPDRS parts I-III total scores	30.7 ± 18.4	30.5 ± 17.5	33.5 ± 18.7
Daily dose of levodopa/DCI (mg)	431.1 ± 130.7	431.1 ± 132.3	455.1 ± 161.0
Type of levodopa/DCI preparation (n)			
Carbidopa	59	61	57
Benserazide	36	37	31
Both	0	1	0
Dosing frequency of levodopa/DCI	4.4 ± 1.5	4.3 ± 1.4	4.1 ± 1.4
Concomitant medications (n)			
Anticholinergics	17	20	22
Selegiline	41	50	33
Dopamine agonists	87	87	78
Amantadine	43	46	39
Doxxydopa	12	18	11

All values are mean ± SD unless otherwise specified.

Safety analysis was performed for the set of patients who had taken at least one dose of the test drugs and had at least one safety assessment after randomization. The incidence of adverse events and ADRs was evaluated for each treatment group. A chi-square test with a continuity correction was performed to compare the percentage of patients who had adverse events and adverse drug reactions for each treatment group.

RESULTS

One patient assigned to the placebo group, citing a poor physical condition, withdrew before taking the test drug. After initiation of the study drug administration, 40 patients (6 in the entacapone 100 mg group, 19 in the entacapone 200 mg group, 15 in the placebo group) withdrew due to adverse events, poor drug response, or study protocol deviation. The remaining 300 patients (entacapone 100 mg: 107; entacapone 200 mg: 95; placebo: 98) completed the study. Two hundred eighty-two out of 341 patients (placebo: 95; entacapone 100 mg: 99; entacapone 200 mg: 88) were qualified as a per-protocol data set in order to evaluate the primary efficacy endpoint.

Patient Characteristics

Demographic data of the patients of the per-protocol set are shown in Table 1. There was no significant

TABLE 2. Comparison of on time between treatment groups

Groups	n	On time (h)		P*
		Baseline (mean ± SD)	Changes (mean ± SEM)	
Placebo	95	8.2 ± 2.0	8.7 ± 2.6	0.5 ± 0.2
Entacapone 100 mg	98	8.1 ± 2.1	9.4 ± 2.7	1.4 ± 0.3
Entacapone 200 mg	88	8.3 ± 2.2	9.7 ± 2.8	1.4 ± 0.2

*Difference of the mean change values between entacapone and placebo groups based on ANOVA model.

The UPDRS parts I to III total scores indicated a numerical improvement; however, the scores did not reach statistical significance, and subscale scores (part II and III) decreased slightly in the entacapone groups compared with the placebo group (Table 3). Although the results of the UPDRS part IV assessment showed a statistically significant prolongation for the duration of dyskinesia (item 32) for both entacapone groups versus placebo, no significant differences were found either for item 33 (dysfunction by dyskinesia) or for item 34 (painful dyskinesia; data not shown). The proportion of patients experiencing improvement of modified Hoehn and Yahr stage during the on phase was higher in both entacapone groups (100 mg: 28%; 200 mg: 25%) compared with placebo (16%), which reached statistical significance for the entacapone 100 mg group. The proportion of patients experiencing modified Hoehn and Yahr stage during the off phase was significantly higher in the entacapone groups (100 mg: 25%; 200 mg: 27%) than in the placebo group (12%).

At week 8 of the treatment period, the daily levodopa dose for the various treatment groups was reduced by approximately 5.0 mg and the differences between treatment groups were not statistically significant ($P = 0.7618$, ANOVA). However, the number of patients who required levodopa dose reductions to manage dyskinesia was 6 (5.3%) in the placebo group, 8 (7.1%) in the entacapone 100 mg group, and 12 (10.5%) in the entacapone 200 mg group.

Safety Analysis

At least one adverse event was reported in 259 of 340 patients: 79 (69.9%) in placebo, 82 (72.6%) in entacapone 100 mg ($P = 0.7688$ vs. placebo), and 98 (86.0%) in entacapone 200 mg ($P = 0.0058$ vs. placebo; $P = 0.0200$ vs. entacapone 100 mg). The adverse events most frequently reported are summarized in Table 4. Thirteen patients in the placebo group, 5 in the entacapone 100 mg group, and 14 in the entacapone 200 mg group withdrew because of adverse events. Seven patients (three in placebo, one in 100 mg, three in 200 mg) withdrew due to increased dyskinesia, four patients (two each in placebo and in 200 mg) withdrew due to worsening parkinsonism, and three patients (one in each group) withdrew due to nausea or vomiting.

The patients experiencing ADRs included 42 (37.2%) in placebo, 59 (52.2%) in entacapone 100 mg ($P = 0.0323$ vs. placebo), and 83 (72.8%) in the entacapone 200 mg group ($P < 0.001$ vs. placebo; $P = 0.0022$ vs. entacapone 100 mg). The ADRs most frequently reported were dyskinesia, including worsening of dyskinesia and newly occurring dyskinesia, somnolence, aggravation of diarrhea, and urtic discoloration. Four patients in the entacapone 200 mg group were hospitalized because of serious ADRs (stomach/epigastric discomfort and anorexia, exacerbation of constipation and anxiety, hallucination and delirium, decreases in blood sodium, potassium, and chloride). However, all serious ADRs disappeared after discontinuation of entacapone.

TABLE 3. Effects of entacapone treatment on UPDRS parts I to III

Groups	Changes from baseline		P*
	Baseline ^a	95% CI ^b	
Placebo	30.7 ± 1.9	-4.0 ± 1.0	-6.6 - -2.0
Entacapone 100 mg	30.5 ± 1.8	-4.9 ± 1.0	-6.8 - -3.0
Entacapone 200 mg	33.5 ± 2.1	-5.9 ± 1.1	-8.0 - -3.7

Data shown are mean ± SEM (n = 81-94).

^aActual values are shown.

^bNinety-five percent of confidential intervals are for changes from baseline in each group.
*Difference of the mean change values between entacapone and placebo groups based on ANOVA model.

In conclusion, entacapone was effective in prolonging on time in Japanese PD patients with wearing-off fluctuations treated with levodopa/DCI with or without other dopaminergic medications such as DA agonists or the MAO-B inhibitor selegiline. Entacapone 100 and 200 mg were equally efficacious; however, the safety and tolerability profile appeared more favorable for the 100-mg dose.

Acknowledgments: This study was supported by an unrestricted research grant from Novartis Pharma. The dedication and persistence of the study investigators, study coordinators, and participating patients are greatly appreciated.

REFERENCES

1. Marsden CD, Parkes JD. *On-off* effects in patients with Parkinson's disease on chronic levodopa therapy. *Lancet* 1976;1:292-296.
2. Rinne UK. Treatment of Parkinson's disease: problems with a progressing disease. *J Neural Transm* 1981;51:161-174.
3. Mouradian MM, Juncos JL, Fabbri G, Chase TN. Motor fluctuations in Parkinson's disease: pathogenetic and therapeutic studies. *Ann Neurol* 1987;22:475-479.
4. Quinn N. Formigly review: drug treatment of Parkinson's disease. *Br Med J* 1995;310:575-579.
5. Gutman G, Leiger G, Reches A, et al. Administration of the new COMT inhibitor OR-611 increases striatal uptake of fluorodopa. *Mov Disord* 1993;8:298-304.

TABLE 4. Most frequently reported adverse events ($\geq 5\%$ in either group)

	Number and % of patients					
	Placebo (n = 113)		Entacapone 100 mg (n = 113)		Entacapone 200 mg (n = 114)	
	n	%	n	%	n	%
Total*	79	69.9	82	72.6	98	86.0
Dyskinesia ^b	15	13.3	24	21.2	26	22.8
Aggravation of constipation	2	1.8	17	15.0	19	16.7
Urine discoloration	1	0.9	18	15.9	18	15.8
Rhinopharyngitis	10	8.8	6	5.3	12	10.5
Somnolence	3	2.7	8	7.1	7	6.1
Diarrhea	3	2.7	6	5.3	8	7.0
Nausea	5	4.4	7	6.2	6	5.3
Falls	2	1.8	4	3.5	7	6.1
Increased blood creatine phosphokinase	2	1.8	4	3.5	7	6.1
Worsened insomnia	2	1.8	5	4.4	6	5.3
Anemia	2	1.8	2	1.8	6	5.3

*Statistical test: 100 mg vs. placebo, $P = 0.7688$; 200 mg v. placebo, $P = 0.0038$; 100 mg vs. 200 mg, $P = 0.0200$ (chi-square test with a continuity correction).

^bIncluded newly occurring dyskinesia and increased dyskinesia.

No clinically relevant changes in laboratory tests (blood chemistries, blood count, and urinalysis), vital signs, or ECG findings were observed throughout the present study.

DISCUSSION

The efficacy and safety of entacapone were examined in levodopa-treated Japanese PD patients with wearing-off fluctuations. Both entacapone 100 mg and 200 mg were effective in the primary measure of this study. Thus, the on time was prolonged by 1.4 hours on average in both the entacapone 100 mg and 200 mg groups compared with the placebo group ($P < 0.05$), which showed an increase of on time by 0.5 hours on average. The most commonly observed adverse events were related to increased dopaminergic stimulation, such as increased dyskinesia. These adverse events occurred more frequently with entacapone 100 and 200 mg than with placebo.

It has been reported previously that entacapone in a dose of 100 mg or higher increases the AUC of levodopa in the plasma with clinical benefits.⁷ Entacapone 200 mg has also been reported to be effective in the prolongation of on time in levodopa/DCI-treated PD patients with wearing-off.^{8,9} Our results demonstrate that entacapone 100 mg possesses the same magnitude of efficacy as 200 mg does in Japanese PD patients. In our study, the majority (89%) of the patients were using DA agonists, and 44% selegiline (Table 1). Therefore, entacapone appears to have an additive effect on these anti-wearing-off medications.

The NOMECONT[®] and SEESAW[®] studies demonstrated improvement of UPDRS parts I to III scores by entacapone at 24 weeks after the initiation of entacapone. In the present study, no significant differences were observed in UPDRS parts I to III assessments. Possibly 8 weeks of treatment period may not be long enough to detect improvement in these measures.

While entacapone has been reported to reduce daily levodopa requirements in PD patients with motor fluctuations,^{8,9} our results did not confirm these findings. The discrepancy may be due to the fact that our patients receive relatively low daily doses of levodopa at baseline (about 450 mg vs. 700 mg).

The incidence of dyskinesias and other dopaminergic adverse events was increased in the entacapone 100 and 200 mg groups vs. the placebo group. However, this did not lead to an increased withdrawal rate versus placebo. Typically, this could be readily managed by reducing the daily levodopa dose. In fact, often no additional treatment adjustments were required. It is recommended that patients should be advised to notify their physician if there is an increase in dyskinesia or other dopaminergic side effects when the COMT inhibitor is introduced.⁶ The incidence of the dopaminergic adverse events was the same between the entacapone 100 and 200 mg groups. No neuroleptic malignant syndrome or severe hepatic disorders were observed in the entacapone groups. Overall, the good safety and tolerability profile seen in previous entacapone studies^{8,9,11,12} was confirmed here.

6. Olsson CW, Wats RL, Koller WC. An algorithm (decision tree) for the management of Parkinson's disease: treatment guidelines. *Neurology* 2001;56(Suppl. 5):S1-S88.

7. Ruitonen HM, Rinne UK. A double-blind pharmacokinetic and clinical dose-response study of entacapone as an adjunct to levodopa therapy in advanced Parkinson's disease. *Clin Neuropharmacol* 1996;19:283-296.

8. Rinne UK, Larsen JP, Siden A, Worm-Petersen J, NOMECONT study group. Entacapone enhances the response to levodopa in parkinsonian patients with motor fluctuations. *Neurology* 1998;51:1309-1314.

9. Parkinson Study Group. Entacapone improves motor fluctuations in levodopa-treated Parkinson's disease patients. *Ann Neurol* 1997;42:747-755.

10. Fahn S, Elton RL. Members of the UPDRS Development Committee. Unified Parkinson's Disease Rating Scale. In: Fahn S, Marsden CD, Calne DB, Goldstein M, editors. *Recent Developments in Parkinson's Disease*. Florham Park, NJ: Macmillan Health Care Information; 1987. p 293-305.

11. Poewe WH, Deuschl G, Gordin A, Kuitahaiu ER, Laitinen M, Celomen Study Group. Efficacy and safety of entacapone in Parkinson's disease patients with suboptimal levodopa response: a 6-month randomized placebo-controlled double-blind study in Germany and Austria (Celomen study). *Acta Neurol Scand* 2002;105:245-255.

12. Brooks DJ, Sagar H, UK-Irish Entacapone Study Group. Entacapone is beneficial in both fluctuating and non-fluctuating patients with Parkinson's disease: a randomized, placebo controlled, double blind, six month study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003;74:1071-1079.

Research Articles

Ropinirole is Effective on Motor Function When Used as an Adjunct to Levodopa in Parkinson's Disease: STRONG Study

Yoshikumi Mizuno, MD,^{1,*} Takashi Abe, MD,² Kazuko Hasegawa, MD,³ Sadako Kuno, MD,^{4,5} Tomoyoshi Kondo, MD,⁶ Mitsutoshi Yamamoto, MD,⁷ Mitsuyoshi Nakashima, MD, PhD,⁸ Fichiro Kanazawa, MD,⁹ and the STRONG Study Group

¹Department of Neurology, Iwate University School of Medicine, Tokyo, Japan

²Department of Neurology, Iwate Medical University, Morioka, Japan

³Department of Neurology, National Hospital Organization, Sagamihara National Hospital, Sagamihara, Japan

⁴Department of Clinical Research, National Hospital Organization, Ueno National Hospital, Kyoto, Japan

⁵Department of Neurology, National Center of Neurology and Psychiatry, Tokyo, Japan

⁶Department of Neurology, Wakayama Medical University, Wakayama, Japan

⁷Department of Neurology, Kagawa Prefectural Central Hospital, Takamatsu, Japan

⁸Department of Clinical Pharmacology, Hamamatsu Institute of Clinical Pharmacology and Therapeutics, Hamamatsu, Japan

effective, both as monotherapy and as adjunct to L-dopa, in order to provide symptom relief and better quality of life, along with a focus on long-term safety and better tolerability.

Ropinirole is a second-generation, noregout, dopamine-receptor agonist that is selective for the dopamine D2 receptor family, with an affinity in the order of D3 > D2 > D4, and little or no affinity for α_1 , β_1 , 5-HT_{1A}, benzodiazepine, and GABA-receptors.⁷ The clinical usefulness of ropinirole in early Parkinson's disease was reported by Korezyn and colleagues^{8,9} and Rascol and colleagues.^{4,10} In addition, Lieberman and colleagues¹¹ reported the efficacy of ropinirole in patients with advanced Parkinson's disease who were receiving L-dopa; this study included a mandatory reduction in L-dopa dose, whereas the present study did not. The present study was conducted to examine the efficacy of ropinirole as an adjunct therapy to L-dopa in Japanese patients with advanced Parkinson's disease, without such a mandatory reduction in L-dopa dose.

PATIENTS AND METHODS

Study Design

This study was conducted as a multicenter, placebo-controlled, double-blind, randomized, parallel-group study on ropinirole in patients with Parkinson's disease who were receiving L-dopa.

Patients

Patients with Parkinson's disease at 20 years of age or above and at Hoehn and Yahr stages II–IV were enrolled. The diagnosis of Parkinson's disease was made according to the following criteria: presence of at least 2 of the 4 cardinal symptoms of Parkinson's disease, absence of CT or MRI findings to indicate other causes for Parkinsonism, and at least clear efficacious response to L-dopa. Patients had been receiving L-dopa for at least 4 weeks without any changes in dose or administration schedule at the time of informed consent, and were experiencing at least one of the following motor fluctuations: wearing-off phenomena, on-off phenomena, and no-on/developed-on phenomena, or were suffering from insufficient therapeutic effect, i.e., those patients who still had considerable disability in their daily life and in whom further increase of L-dopa was difficult because of the development of side effects. The study excluded the following groups: (1) patients who had received other dopamine-receptor agonists in the 4 weeks prior to the start of study treatment, or who had received other investigational drugs in the 12 weeks prior to the start of study treatment; (2) those with a current or previous history of

serious cardiac, hepatic, or renal disease, or who had undergone surgery for Parkinson's disease; (3) those with symptomatic orthostatic hypotension; (4) those who had exhibited serious psychiatric symptoms (e.g., confusion, hallucinations, delusions, or abnormal behaviors) in the 6 months prior to entry; (5) women who were pregnant or breast-feeding, or planning to become pregnant; (6) those patients who had previous surgery for Parkinson's disease.

Study Methods

Hoehn and Yahr stage, blood pressure, pulse rate, laboratory tests, and electrocardiograms of the subjects were examined to confirm their eligibility during the 4-week preobservation period. The patients were then randomly assigned into either ropinirole or placebo groups. Treatment was initiated at a dose of 0.25 mg of ropinirole or matched placebo 3 times daily after meals (0.75 mg/day). The treatment dose was increased by 0.75 mg/day each week to 3.0 mg/day at week 4. From weeks 5 to 16, titration was flexible and doses were increased gradually until optimal efficacy and tolerability were obtained (up to a maximum of 15.0 mg/day).

The dose of L-dopa was stable for at least 4 weeks before the study entry and was kept unchanged after the study entry unless it had to be reduced because of adverse events like dyskinesia or psychiatric symptoms related to L-dopa.

This study protocol was approved by the institutional review boards in every institution. Written informed consent was obtained from each patient prior to the start of the study.

Evaluation Criteria

The primary efficacy endpoint was the change in Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) total motor score from baseline, as assessed using the Japanese version of the UPDRS Part III (motor examination) total score (when patients were "on"). The secondary efficacy endpoints were the percentage of time spent "off", the percentage of patients showing at least a 20% reduction in time spent "off", the change between baseline and endpoint in the UPDRS Part II (activities of daily living; ADL), the percentage of patients at different Hoehn and Yahr stages, the percentage of patients classified as "Markedly improved" or "Improved" on the Clinical Global Impression on Efficacy (CGI) scale, and the study continuation rate. Safety and tolerability were evaluated by reports of adverse events.

–1.0, $P = 0.0002$). The percentage of patients showing at least a 20% reduction in the percentage of time spent "off" was significantly greater for the ropinirole group than for the placebo group (58.7% vs. 38.6%, $P = 0.030$). A total of 84.3 and 65.6% of the patients experienced adverse events while receiving ropinirole or placebo, respectively. The results showed that ropinirole was more effective than placebo in improving motor function and ADL when used as an adjunct to levodopa in patients with advanced Parkinson's disease. © 2007 Movement Disorder Society

Key words: ropinirole; Parkinson's disease; L-dopa; treatment; randomized controlled study.

disease, long-term L-dopa therapy is associated with motor fluctuations (e.g., wearing-off and on-off phenomena, dyskinesias, and no-on/delayed-on phenomena). Various dopamine-receptor agonists have been developed to overcome these problems. In the long-term treatment of Parkinson's disease, the introduction of L-dopa therapy can be delayed and its dose reduced as much as possible by using a dopamine-receptor agonist alone as the first-line treatment, then combining it with a low dose of L-dopa when more symptomatic control is needed. This has become a major therapeutic strategy for Parkinson's disease worldwide.^{1–4} Drug development has therefore focused on anti-parkinsonian agents that are

Abstract: We report the results of a randomized, double-blind, placebo-controlled, 16-week study to evaluate the efficacy and safety of ropinirole, 0.75 to 15.0 mg/day, as an adjunct to levodopa. A total of 243 patients were randomly assigned into placebo or ropinirole groups. The mean (standard deviation) dose of ropinirole at endpoint was 7.12 (2.88) mg/day. The primary endpoint—the mean reduction in the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) total motor score—was significantly greater for the ropinirole group than the placebo group (–9.5 vs. –4.5, $P = 0.00001$). The mean reduction in the UPDRS total activities of daily living (ADL) score was also significantly greater for ropinirole than for placebo (–2.7 vs.

Parkinson's disease is a chronic, gradually progressive disease that results from striatal dysfunction caused by degeneration of dopaminergic neurons in the substantia nigra. While levodopa (L-dopa) continues to be an effective treatment for Parkinson's

*Correspondence to: Dr. Yoshikumi Mizuno; Department of Neurology, Juniedo University School of Medicine, 3-1-3 Hongo, Bunkyo, Tokyo 113-8421, Japan. E-mail: y-mizuno@med.juniedo.ac.jp
Received 13 June 2006; Revised 5 September 2006; Accepted 14 September 2006
Members of the STRONG Study Group are listed in the Appendix
Published online 6 July 2007 in Wiley InterScience (www.interscience.wiley.com). DOI: 10.1002/mdh.21313

Statistical Methods

The primary efficacy endpoint was compared between the groups by means of analysis of variance (ANOVA), with the change as a response variable and treatment group as an explanatory variable. Significant differences between the two groups for both UPDRS motor scores and ADL scores at visiting were obtained using ANOVA, and multiplicity was taken into account with Bonferroni method. $P < 0.05/(6 \text{ times})$ was used as adjusted significance level. After full consultation to define the on- and off-state for each individual patient, patients were evaluated using a home diary reflecting hours "on" and "off". The percentage of time spent "off" was defined as [off-time duration (hours)/awake-time duration (hours)] $\times 100$. The proportion of patients with at least 20% reduction in the percentage of time spent "off" at endpoint and the percentage of patients with different CGI scores were compared between the groups, using Fisher's exact test. The percentage of patients at each stage of the Hoehn and Yahr scale was provided in a frequency distribution table. The study continuation rate was analyzed using the Kaplan-Meier method.

The SAS software package (SAS Institute, Cary, NC) was used for the analysis. The significance level was 5% (two-sided), unless otherwise specified, and 95% confidence intervals (CIs) were produced. The significance level was 15% (two-sided) in testing the homogeneity in baseline characteristics.

RESULTS

Patients

The present study was conducted at 35 medical institutions in Japan between February 2002 and August 2003. A total of 264 patients were enrolled in the study and 243 patients were randomly assigned. Twenty-one patients withdrew during preobservation periods (Fig. 1). The baseline characteristics of the two study populations were similar, as shown in Table 1.

Medications

At the start of the study, the mean (standard deviation, SD) daily doses of L-dopa were 325 (157) mg in the ropinirole group and 319 (167) mg in the placebo group. The median dose of ropinirole at endpoint was 7.5 mg/day (range, 0.75–15.0 mg/day), and the mean dose was 7.12 (2.88) mg/day. The largest proportion of patients was taking ropinirole 9 mg/day (32.2%), which was followed by 6 mg/day (20.7%), 7.5 mg/day (12.4%), and 4.5 mg/day (9.1%).

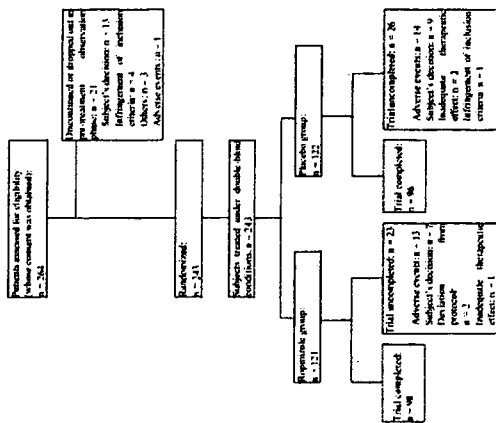


FIG. 1. Patient flow through the study.

UPDRS Motor Score

Ropinirole produced a significantly greater reduction in UPDRS motor score between baseline and endpoint than did placebo. The mean (SD) reduction in the ropinirole group was 9.5 (8.7) points (95% CI, 7.9–11.0) compared with 4.5 (7.9) points (95% CI, 3.0–5.9) in the placebo group. The estimated treatment difference was 5.0 points (95% CI, 2.9–7.1, $P = 0.00001$). The time course for the changes in the UPDRS motor scores is shown in Figure 2a.

Time Spent "Off"

At endpoint, 58.7% of patients in the ropinirole group were classified as responders on time spent "off", compared with 38.6% of the placebo group (Fig. 3, $P = 0.030$). The mean duration of time spent "off" decreased from 4.3 hr/day (27.9% of waking hours) at baseline to 3.1 hr/day (19.6%) at the final evaluation in the ropinirole group, but remained at 4.3 hr/day at both time points (26.6% of waking hours at baseline and 26.7% at the final evaluation) in the placebo group.

UPDRS-ADL Score

Ropinirole produced a significantly greater reduction in the UPDRS-ADL score between baseline and endpoint than did placebo, with mean (SD) reduction of 2.7

TABLE 1. Demographic characteristics of patients in the study

	Ropinirole group (n = 121)	Placebo group (n = 120)
Women/men (%)	68/53 (56.2/43.8)	66/54 (55.0/45.0)
Mean (SD) age (yr)	64.9 (9.53)	64.7 (9.51)
Hoehn and Yahr stage (%)		
II	41 (33.9)	39 (32.5)
III	74 (61.2)	75 (62.5)
IV	6 (5.0)	6 (5.0)
Mean (SD) disease duration (mo)	66.4 (44.86)	66.2 (49.25)
Mean (SD) UPDRS-motor score	23.8 (11.04)	24.9 (12.65)
Change of time spent "off" (hr)	-1.2	0.0

Hoehn and Yahr stage and UPDRS were analyzed while the patients were "on."
SD, standard deviation; UPDRS, Unified Parkinson's Disease Rating Scale.

(4.0) points (95% CI, 2.0–3.4) and 1.0 (3.2) points (95% CI, 0.4–1.5), respectively. The estimated treatment difference was 1.75 points (95% CI, 0.82–2.68, $P = 0.0002$). The time courses of the changes in the UPDRS-ADL score are shown in Figure 2b.

Other Endpoints

In the frequency distribution table for Hoehn and Yahr stages, a shift to milder disease stage was observed in both groups between baseline and endpoint. The proportions of patients with CGI scores of "Markedly improved" and "Improved" were 55.0 and 28.3% in the ropinirole and placebo groups, respectively (Fig. 4; $P = 0.00004$).

There was no significant treatment difference in the study continuation rate between groups ($P = 0.8118$).

Safety

Twenty-three of 121 patients in the ropinirole group and 26 of 122 patients in the placebo group could not complete the study. The reasons of dropouts were adverse events in 13 and 14 patients and patients' request for withdrawal from the study in 7 and 9 patients, in ropinirole and placebo group, respectively.

A total of 102 of 121 patients (84.3%) in the ropinirole group and 80 of 122 (65.6%) in the placebo group reported adverse events (Table 2). The most frequent

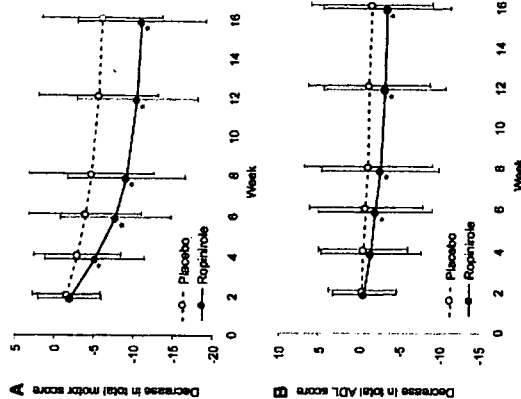


FIG. 2. (a) The ordinate represents decrease in UPDRS-motor score and the abscissa weeks after the randomization. * $P < 0.05/(6 \text{ times})$ (adjusted significance level) for comparisons of ropinirole and placebo at each visit. The mean value and standard deviation (SD) of each visit are shown. (b) The ordinate represents decrease in UPDRS-ADL score and the abscissa weeks after the randomization. * $P < 0.05/(6 \text{ times})$ (adjusted significance level) for comparisons of ropinirole and placebo at each visit. The mean value and SD of each visit are shown. ADL, activities of daily living; UPDRS, Unified Parkinson's Disease Rating Scale.

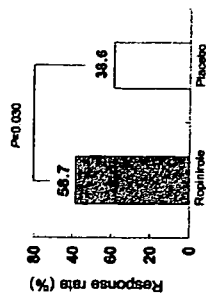


FIG. 3. The percentage of time spent "off" was defined as: [off-time duration (hours)/wake-time duration (hours)] $\times 100$. Responders were defined as patients with at least 20% reduction in the percentage of time spent "off" at endpoint. The difference between the placebo group and the ropinirole group was statistically significant ($P = 0.030$, Fisher's exact probability test).

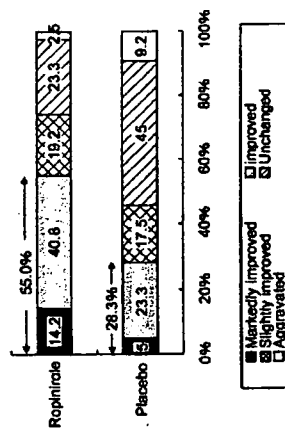


FIG. 4. The proportion of patients with "Markedly improved" plus "Slightly improved" was significantly greater for the ropinirole group than the placebo group ($P = 0.00064$, Fisher's exact probability test).

adverse event in the ropinirole group was nausea (24.8%; 30/121), followed by somnolence (12.4%; 15/121), nasopharyngitis (11.6%; 14/121), and dyskinesia (11.6%; 14/121). The incidence of hallucinations in the ropinirole group was 9.9% (12/121). In the placebo group, the most frequent adverse event was nausea (11.5%; 14/122), followed by somnolence and dizziness (8.2%; 10/122), and nasopharyngitis (6.6%; 8/122).

Most adverse events were mild to severity (241 of 292 events in the ropinirole group and 161 of 192 in the placebo group). Few adverse events led to study discontinuation, and the percentage of patients discontinuing because of adverse events was similar in the two treatment groups: 12.4% (15/121) in the ropinirole group and 11.5% (14/122) in the placebo group. Serious adverse events (requiring hospitalization) occurred in 6 patients in the ropinirole group and in 3 patients in the placebo group. Events that were possibly related to the treatment included decreased consciousness level in 1 patient and vertigo in another in the ropinirole group, and a clavicle fracture in 1 patient in the placebo group. The disturbance of consciousness appeared 3 days after ropinirole had been discontinued because of edema of the legs, and disappeared completely on the 12th day. The vertigo disappeared 2 days after ropinirole was discontinued. Recovery from the clavicle fracture in the placebo group was confirmed about 2 months later.

DISCUSSION

Ropinirole is a nonergot, dopamine-receptor agonist. The present study demonstrated the efficacy of ropinirole as an adjunct to L-dopa in patients with advanced Parkinson's disease. Ropinirole produced significant reductions in the UPDRS-motor score (9.5 vs. 4.5, compared with placebo) and -ADL score (2.7 vs. 1.0, compared

with placebo) and reduced the amount of time spent "off" (8.3% reduction vs. 0.1% increase, compared with placebo).

Lieberman and colleagues¹¹ reported that, in patients with advanced Parkinson's disease, ropinirole as an adjunct treatment to L-dopa reduced the dose of L-dopa and the time spent "off". In that study, there was a mandatory reduction in L-dopa dose, and the primary efficacy endpoint was the proportion of "responders"—patients who achieved a 20% reduction in L-dopa dose and a 20% reduction in time spent "off" between baseline and endpoint. Ropinirole was significantly more effective than placebo in terms of the numbers of patients classified as responders. In addition, patients receiving ropinirole achieved a significantly greater reduction in L-dopa dose than those taking placebo.

In the present study, the percentage of hours spent in the "off" state during the waking day was reduced by 8.3% in the ropinirole group versus increased by 0.1% in the placebo group. Compared with the reductions reported by Lieberman and colleagues¹¹ (11.7% vs. 5.1%), the percentage of hours spent in the "off" state in the present study was smaller. This may in part be accounted for by the difference in the clinical backgrounds of the patients at entry: the baseline percentages of time spent "off" were higher in the study of Lieberman and colleagues¹¹ compared with the present study.

The incidence of adverse events in this study was somewhat higher in the ropinirole group than in the placebo group. Most of the adverse events occurred more frequently in the ropinirole group than in the placebo group and were as expected for a dopamine agonist. The incidences of individual adverse events were similar to those reported for other dopamine-receptor agonists.^{12,13} The most frequent reason of study withdrawal was ad-

TABLE 2. Adverse events with an incidence of 5% or more in either treatment group

Adverse event	Ropinirole group (n = 121)		Placebo group (n = 122)	
	N	%	N	%
Any adverse event	102	84.3	80	65.6
Nausea	30	24.8	14	11.5
Somnolence	15	12.4	10	8.2
Nasopharyngitis	14	11.6	8	6.6
Dyskinesia	14	11.6	2	1.6
Hallucination	12	9.9	2	1.6
Thirst	10	8.3	3	2.5
Headache	9	7.4	5	4.1
Creatine kinase increase	8	6.6	5	4.1
Vomiting	7	5.8	4	3.3
Dizziness	7	5.8	10	8.2
Stomach discomfort	6	5.0	1	0.8

verse events; however, no significant differences were noted in the rates of study continuation between the treatment groups.

CONCLUSION

The study results demonstrate that ropinirole was more effective than placebo in improving motor function and ADL when given as an adjunct to L-dopa to patients with advanced Parkinson's disease. Ropinirole also reduced the time spent "off," demonstrating benefits on the motor fluctuations associated with L-dopa therapy.

APPENDIX

Members of the STRONG Study Group

The STRONG (Study of Ropinirole add-ON therapy in L-dopa-treated patients Group) Study Group included the following investigators: S. Hirano, MD, Hibiya University Hospital (Hokkaido); M. Baba, MD, Hiroaki University School of Medicine (Aomori); I. Toyoshima, MD, Aita University School of Medicine (Aita); H. Onodera, MD, Tohoku University Hospital (Miyagi); I. Nakano, MD, Jichi Medical School Hospital (Tochigi); H. Nomura, MD, Kohan Hospital (Miyagi); K. Yamane, MD, Oita Arai Hospital (Fukuoka); S. Tanaka, MD, Junendo University Urayasu Hospital (Chiba); H. Yoshino, MD, Kohmori Hospital, National Center of Neurology and Psychiatry (Chiba); A. Ueki, MD, Jichi Medical School Oniya Medical Center (Saitama); F. Yokochi, MD, Tokyo Metropolitan Neurological Hospital (Tokyo); M. Tamaki, MD, Kanto Medical Center NTT EC (Tokyo); M. Yokochi, MD, Tokyo Metropolitan Ebara Hospital (Tokyo); H. Utsumi, MD, Tokyo Medical University Hospital (Tokyo); M. Iwata, MD, Tokyo Women's Medical University (Tokyo); M. Kawai, MD, National Center of Neurology and Psychiatry, Musashi Hospital (Tokyo); T. Hashimoto, MD, Shinshu University Hospital (Nagano); J. Teramoto, MD, Teramoto Neurological Clinic (Aichi); T. Anzumi, MD, Seirei Hamamatsu General Hospital (Shizuoka); M. Takahashi, MD, Y. Mitsui, MD, Kiaki University (Osaka); T. Matsubara, MD, T. Azuma, MD, Osaka Medical Center for Cancer and Cardiovascular Diseases (Osaka); S. Matsumoto, MD, Kitano Hospital (Osaka); H. Tachibana, MD, Hyeigo College of Medicine (Hyogo); K. Hiyama, MD, Shisima General Hospital (Hyogo); K. Abe, MD, Okayama University (Okayama); K. Nakashima, MD, Tozoku University Hospital (Tozoku); I. Kohira, MD, Kochi Municipal Central Hospital (Kochi); M. Nomoto, MD, Ehime University School of Medicine (Ehime); T. Yamada, MD, Fukuoka University (Fukuoka).

Acknowledgments: This study was supported by an unrestricted research grant from GlaxoSmithKline, Japan. We gratefully acknowledge the work of the Ropinirole Safety Evaluation Committee. The Ropinirole Safety Evaluation Committee

included the following members: H. Kowa, MD, Kitasato University (Kanagawa); N. Yanagisawa, MD, Kanto Rosai Hospital (Kanagawa); K. Tashiro, MD, Health Sciences University of Hokkaido (Hokkaido).

REFERENCES

- Stocchi F. Dopamine agonists in Parkinson's disease: what is their role in early treatment? *CNS Drugs* 1998;10:159-70.
- Watts RL. The role of dopamine agonists in early Parkinson's disease. *Neurology* 1997;49 (Suppl 1):S34-S48.
- Olsson CW, Wams RL, Keller WC. An algorithm (decision tree) for the management of Parkinson's disease (2001): treatment guidelines. *Neurology* 2001;56 (Suppl 5):S1-S86.
- Rascol O, Brooks DJ, Korczyn AD, De Deyn PP, Clarke CE, Lang AE, for the 036 Study Group. A five-year study of the incidence of dyskinesia in patients with early Parkinson's disease who were treated with ropinirole or levodopa. *N Engl J Med* 2000;342:1484-1491.
- Codwell MC, Boyfield I, Brown T, Hagan JJ, Middleton DJ. Comparison of the functional potencies of ropinirole and other dopamine receptor agonists at human D2(long), D3 and D4 receptors expressed in Chinese hamster ovary cells. *Br J Pharmacol* 1999;127:1696-1702.
- Tulloch JF. Pharmacologic profile of ropinirole: a nonergoline dopamine agonist. *Neurology* 1997;49 (Suppl 1):S38-S62.
- Eden RJ, Costall B, Domenech AM, et al. Preclinical pharmacology of ropinirole (SK&F 101468-A): a novel dopamine D2 agonist. *Pharmacol Biochem Behav* 1991;38:147-154.
- Korczyn AD, Brooks DJ, Brunt ER, Poewe WH, Rascol O, Stocchi F, on behalf of the 033 Study Group. Ropinirole versus bromocriptine in the treatment of early Parkinson's disease: a 6-month interim report of a 3-year study. *Mov Disord* 1998;13:46-51.
- Korczyn AD, Brunt ER, Larsen JP, Nagy Z, Poewe WH, Ruggieri S, for the 033 Study Group. A 3-year randomized trial of ropinirole and bromocriptine in early Parkinson's disease. *Neurology* 1999;53:364-370.
- Rascol O, Brooks DJ, Brunt ER, Korczyn AD, Poewe WH, Stocchi F, on behalf of 036 Study Group. Ropinirole in the treatment of early Parkinson's disease: a 6-month interim report of a 5-year levodopa-controlled study. *Mov Disord* 1998;13:39-45.
- Lieberman A, Olsson CW, Seibi K, et al. A multicenter trial of ropinirole as adjunct treatment for Parkinson's disease. Ropinirole Study Group. *Neurology* 1998;51:1057-1062.
- Olsson CW, Iahn S, Mueller M, et al. A multicenter double-blind placebo-controlled trial of pergolide as an adjunct to Sinemet in Parkinson's disease. *Mov Disord* 1994;9:40-47.
- Mizuno Y, Yanagisawa N, Kuno S, et al. Randomized, double-blind study of pramipexole with placebo and bromocriptine in advanced Parkinson's disease. *Mov Disord* 2003;18:1149-1156.

難病患者と「尊厳死問題」

一死についての、自己による事前判断の倫理的妥当性への疑問—

Nanbyo (Intractable Diseases) and the “*Songen-shi* (Dying with Dignity)” Issue :

A Critique on Advance Self-Judgment of Death

新潟大学医学部保健学科 宮坂 道夫

School of Health Sciences, Faculty of Medicine, Niigata University MIYASAKA Michio

I 難病と〈衰え〉

はじめに

最初に、「尊厳死問題」というような言葉で語られる問題—安楽死、自殺補助、および人工呼吸器等の生命維持処置の不開始や中止等、〈死〉を早める処置)についての倫理的問題—において、〈難病〉というカタゴリーを加えられた企画者に敬意を表したい。「尊厳死問題」は、癌などの特定の疾患の病態や、それに付随する社会的イメージを暗黙の前提としながら論じられてきた。しかし、実際にはきわめて多様な疾患や障害が存在しており、当然ながら〈死〉にいたる過程も多様である。疾患によっては患者数の少ないものも多く、社会的に十分な理解を得られていないがゆえに、従来の「尊厳死問題」の論議の対象にさえなっていない人たちがいる。本稿では、日本で〈難病〉というカタゴリーで語られる疾患についての「尊厳死問題」を、ALS (筋萎縮性側索硬化症) という一つの疾患に限定して検討する。難病に分類される疾患の種類も病態もきわめて多様であるが、ALSは国内外において生命倫理の議論が比較的多くなされてきた疾患であり、その病態や療養の実態は、「尊厳死問題」を幅広い視点で検討するための多くの論点を示してくれる¹⁾。

ALSに見る〈衰え〉について

(1) 身体機能の低下

本大会の共通テーマの一つに〈衰え〉が挙げられているが、〈衰え〉の一つの側面は、身体機能の低下であろう。ALSの特徴は、身体機能の低下をいくつかの要素・側面に分けて見ることができるとある。ALSは、いわゆる運動ニューロン疾患であり、1974年に難病 (特定疾患) に指定された。この病気が時に「難病中の難病」と言われるゆえんは、原因不明であることや治療法がないこと以上に、その特有な症状にある。全身の運動機能、発声、嚥下、呼吸という人間のごく基本的な身体機能が順次失われていき、しかも進行性で押しとどめることが難しく、その一方で感覚や知覚はほとんど障害を受けない。医学辞典には、予後は「きわめて不良で、治療法はなく5年以内に球麻痺症状の悪化によって死亡する。最近は、人工呼吸器などの使用によって、呼吸管理が容易となり、延命が可能になった²⁾等と説明されていた。

しかし、これらの〈衰え〉は、かれら自身だけの問題ではない。〈衰え〉に対して、機械や人間による〈補助〉〈代替〉が可能な場合がある。以下に示すのは、ALS患者における身体機能の低下と、それに対する〈補助・代替〉の方法を模式的に表したものである。

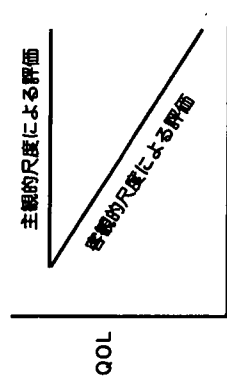
身体機能	その低下によって損なわれる活動	補助・代替手段
随意運動	四肢の運動、行動	電動車椅子、介助者
発声	コミュニケーション	意思表示装置、PC
視下	生命維持	覚醒、助産
去痰	生命維持	介助者
呼吸	生命維持	人工呼吸器

一定の限定つきながら、身体機能の低下としての〈衰え〉は、ALS患者にとって医療技術、医療機器、および介助者による〈補助〉〈代替〉が可能である。つまり、身体機能面での〈衰え〉は、ALSや他の難病の患者にとって、自分自身だけの問題として捉えることはできず、〈補助〉〈代替〉の手段が社会や家族によって〈提供されるか否か〉という、社会性・他者性に深く関わる問題なのである。身体機能の低下としての〈衰え〉が、患者個人の問題であると同時に、社会・他者との関わり合いの中で意味づけられるべき問題であることがわかる。

(2) 心理的な〈衰え〉

いうまでもなく、〈衰え〉は身体機能のみによって捉えられるものではなく、本人によって知覚され、意味づけられるものであろう。心理的な〈衰え〉についても、ALSは示現に富んでいる。ALSは患者に大きな心理的不安をもたらす疾患である。以前に論じた⁹⁾ように、安楽死・自殺補助を認めている国・地域では、ALS患者にその選択をする人が他の疾患と比べて多くにされる。オランダでは、ALS患者の5人に1人、20%という高率で安楽死・自殺補助で死を選択している¹⁰⁾。これは、他の疾患と比べて非常に高い割合である。米国オレゴン州でも、がん患者の0.4%に対して、ALS患者では全死亡数の5%という高率で自殺補助によっている¹¹⁾。専門医からは、こうした高い率での安楽死・自殺補助の背景には精神的、心理的な要因があると考

えている。他方で、身体機能の低下は、主観的に感じる生活の質(QOL)の低下と必ずしも一致しないという注目すべき報告もある。医療においては、QOLは従来、身体機能を中心に評価されてきたが、ALSについては、身体機能によってQOLを捉える限り、時間とともに低下の一途をたどることになる。これに対して、最近では患者の主観によってQOL



を評価しようという試みも現れており、身体機能が低下した患者でも主観的に捉えたQOLは低下しないことが報告されている¹²⁾。模式的に図示したように、いわば〈他者〉による客観的評価が次第に低下するのに対して、〈自己〉による主観的評価は低下しない、というところである。このような最近の知見を受けて、ALS医療においては、個人の主観的評価に重点を置いたQOL評価の重要性が指摘されるようになってきている¹³⁾。

これらのことから、次の二つの相矛盾する実態が浮かび上がる。一つは、〈ALS患者は、死を早める選択をする比率が高く、それを医療従事者は早すぎる選択ではないかと懸念している〉というものである。もう一つは、〈ALS患者は、医療従事者が考

II 死についての、自己による事前判断の倫理的妥当性

自律と尊厳の分離、自律の放棄化
〈自律〉は、生命倫理学上の多くの問題の有力な論拠となっているが、特に米国の生命倫理学においては、〈自律〉は〈尊厳〉から切り離され、きわめて狭義のものとして捉えられてきた。以前に論じた¹⁴⁾ように、「尊厳死問題」はまさにその典型で、米国やオランダの法的文脈では、安楽死、自殺補助、生命維持処置の中止等、死を早める処置の正当化は、主にこの〈自律=自己決定〉論に依拠してきた。オランダでは、1973年のポストマ事例から1984年の最高裁判所のスホーンハイム判例までの一連の議論において、終末期のある状態を一律に

〈尊厳なき状態〉と定義するのではなく、患者の〈自己決定〉によって積極的安楽死を容認したのであった¹⁵⁾。また米国においても、憲法修正第一四条の〈プライバシー権 right of privacy〉が、延命処置を受けずに死ぬ権利にも適用されたことで、生命維持処置の不開始や中止が正当化されたのだ¹⁶⁾。さらには、日本の横濱地裁が安楽死を容認しようものとして1995年に示した4要件についても、被告有罪の根拠となつたのは、〈患者本人から求めたからであつた¹⁷⁾。つまり、オランダ、米国、日本の主要な判例において、司法が終末期のある状態を〈尊厳なき状態〉と見なすべきか否かの評価を下したのはなく、いわばそれを個人の〈自己決定〉の範疇のものとして、一定の制約の範囲内で認めた、というべきなのである。

このように、生命倫理学の学説や司法判断の立論においては、一定の条件付きながら、死に関する〈尊厳〉の評価を、個々人の〈自己決定〉という限定された意味での〈自律〉に委ねてきた、ということができる。オランダ医学によって行われた優生思想に基づく患者・障害者の大量虐殺においては、〈尊厳〉あるいは〈生きるに値する生であるか否か〉についての評価を、患者(および障害者)から見て〈他者〉である国家権力が行ったのであつた。東海大学安楽死事件等においては、この評価を、やはり患者から見て〈他者〉である家族・近親者や医療従事者が行ったのであつた。今日の「尊厳死問題」では、〈尊厳〉あるいは〈生きるに値する生であるか否か〉の評価を、ほぼ完全に〈自己〉に委ねた、と見ることが出来る。

自己による事前判断への疑問

しかし、〈自律=自己決定〉論に依拠した議論には、解決の困難な欠点が指摘されてもいる。オランダや米国で安楽死・自殺補助の積極的容認を踏まえながら、積極的・批判的に論じている人の中からは、こうした指摘が現れている。主要な論点の一つは、〈緩和とpalliation〉に関するものである。そもそも〈死を早める処置〉は、〈緩和〉と根本的に矛盾する性格のものであつた。〈死を早める処置〉は、〈緩和不可能な〈苦痛〉が存在することによって、やむを

得ない選択として正当化されてきた。しかし、少なくとも今日の医療においては、〈死を早める処置〉は〈緩和〉とは見なされない。古代ギリシアの思想家たちがしばしば引用されるように、〈積極的に死を選択すること〉を、〈苦痛ある生からの解放〉と見なし奨励する考え方があつた¹⁸⁾。しかし、現在の医療では、〈苦痛ある生からの解放〉は〈緩和〉ではない。多くの国で採用・参照されているWHO(世界保健機関)の定義によると、〈緩和ケア palliative care〉は、「死を早めることも先延ばしさせることも目的としない(intends neither to hasten or postpone death)」¹⁹⁾。すなわち、現代医療の広く承認されている解釈では、〈緩和〉という概念は、〈死を早める処置〉から独立したものと捉えられようになつてきているのである。

にもかかわらず、〈緩和が不可能であること〉という医療的な〈技術の限界〉に依存して、〈死を早める処置〉が正当化されたところから、根本的な矛盾が生じてくる。〈技術〉は変化する一それとも、短時間で急速に変化する。実際、〈緩和ケア〉の技術は、「尊厳死問題」が浮上して以来、今日までの数十年間で大きく進展した。この問題の議論では、〈延命技術〉の方がかりが注視されるが、特にこの十年間での緩和ケアの概念や技術、対象、および提供する側の体制は、少なくとも緩和ケアの先進地域である欧州では大きく変化している²⁰⁾。今日では、緩和ケアは〈終末期〉の患者にのみ提供されるべきものではなく、それを必要とする人すべてに与えられるべきものと考えられるようになってきている。つまり、緩和ケアの対象は、死期近迫の患者に限定されず、通常の意味で終末期とは言えない患者も含まれてきている。また、〈延命治療が緩和ケアか〉という二者択一の図式は否定的に見られている。積極的な治療と緩和ケアがある時点で切り替わるには限らず、平行して提供される。こうして緩和ケアが技術的に発達し、対象も拡大してゆくとすれば、〈緩和〉不可能な〈苦痛〉は次第に減ってゆくことになるだろうし、〈延命〉と〈緩和〉の技術的な境界は曖昧になってゆくであろう。

このような矛盾は、ALS患者にとっての人工呼吸器の意味を考えれば容易に理解される。しかも、人工呼吸器を装着する人がきわめて多い日本の

ALS患者は、これを世界のどの地域よりも明確に示しうる存在になっている。ALS患者にとって、〈人工呼吸器〉とは〈延命〉の技術なのか、あるいは、呼吸機能の低下に伴う苦痛を軽減するための〈緩和〉なのか。〈延命〉というときに、私たちは〈意識の低下した患者〉の、わずかな期間の延命を思い浮かべがちである。しかし、ALS患者には明確な意識がある。しかも、人工呼吸器によって、十年以上の延命が可能になることもある。患者の声を聞けば、自発的な呼吸能力が低下してきた時に人工呼吸器を装着することで、随分楽になったと感じる人が多いという¹⁹⁾。このように、ALS患者にとって人工呼吸器とは〈延命〉と〈緩和〉の両方の意味を持っている。

前に指摘した相矛盾するかに見える二つの事実—〈ALS患者は死を早める選択をする比率が高い〉、〈ALS患者は自分の状態を肯定的に評価している〉—は、自らの状態に対する評価が、〈将来のもの〉としてのものであるか、〈現在(または過去)のもの〉であるか)によって大きく違っていることを表している。つまり、〈四肢麻痺〉となつて生きている状態や〈人工呼吸器を装着して生きている状態〉を、〈将来のもの〉として一時的に評価しようとするのと、おのずと否定的な評価を下すことになり、医師から見て〈早すぎる死〉を選択する人も少なからず現れる。それに対して、それを現に経験して評価すると、より肯定的に—しばしば医師よりも高く—評価をする傾向がある、ということである。こうして、〈尊厳〉あるいは〈生きるに値する生であるか否か〉の評価を患者本人が行うにしても、それを事前的に行うのと、既経験のものとして行うのでは、大きな違いを生じうる。だとすれば、患者本人による事前的な評価に多くを委ねている推論は、根拠から揺らぐのではなからうか。

哲学的探求の外在化と、患者の孤独

この問題は、〈自己による判断(自己決定)〉対〈他者による判断(パターナリズム)〉というパラダイムでのみ語られてきた。しかし、〈自己による事前判断〉の困難さ、揺らぎ、不完全さこそが、問題の核心にある。問題は〈自己〉対〈他者〉の主導権争いではなく、〈自己〉の内部での判断にこそあ

るというべきなのではなからうか。この〈死〉についての、自己による事前判断の倫理的妥当性の問題を吟味しない限りは、「尊厳死問題」は、論点先取の誤りを犯す可能性を持つはずである。しかし、これまでの議論では、このような論点はほとんど論じられてこなかった。

〈死〉についての、自己による事前判断の倫理的妥当性を不問にしていること背景には、生命倫理学の持つ、哲学的探求の性格が影響しているように思える。〈自律〉の〈自己決定〉への狭義化と、〈自律〉と〈尊厳〉の分離は、哲学的には内と外—内在化と外在化—という自律概念の哲学的探求の方向性の分離を意味している¹⁹⁾。カントによって内在化されたものとして確立された近代的な〈自律〉概念は、今日の生命倫理学における〈自律=自己決定〉として狭義化された。結果として、私たちは患者の自己決定の内部に踏み込まずに、自己決定の成り立つ条件を外面的観察によって評価しようとするようになった。〈自律=自己決定〉の成立要件である〈判断能力(competence)〉とは、自己決定能力の〈他者〉による外部判定であり、人がいかにして自律的でありうるかについての、カント的な〈自己省察〉ではない。

カントの定義する〈自己立法〉としての自律は、身体的・心理的・あるいは社会的な意味で〈狭え〉を抱えた人に適用するには、厳格すぎるものかもしれない。しかし、逆にいえば、〈自己立法〉としての自律の観点とは、個々の人が行う自己省察に關心を向けるものである。これに対して、〈自己決定〉としての自律の観点とは、個々の人たちが何を決定しようとするか、もっぱらその結果と、その人が自己決定を行うに足る能力を持つか否かのみに関心を向け、当人の内的葛藤に踏み込んでいこうとしない。生命倫理学の主流となってきた議論に従えば、外部観察による〈自己決定可能〉との判定を下したのちは、〈生きるべきか、死ぬべきか〉という問いは、狭えつつある〈弱い人〉に委ねられ、その動機づけや価値観に関心を向けられない。狭義化された〈自律=自己決定〉は、弱い人間を孤独に置き去りにする。苦しんでいる患者に、「あなたが決めなさい」といって、それ以上の関心を向けない。

本稿での私の結論は、以下のようなものである。

〈生きるべきか、死ぬべきか〉という問いは、狭えつつある弱い存在である患者のみに全面的に委ねられるべきではなく、その動機づけや価値観に、〈他者〉による関心を向けられるべきである。「尊厳死問題」を総体的に捉えるには、狭義化された〈自律=自己決定〉に依拠する議論では不十分であり、患者の内面に立ち入る吟味が不可欠である。それがいかにして可能となるのかは別にして、そのような問題設定をしない態度は、知的なサボタージュであり、一種のニヒリズムに他ならない。

〈注〉

- 1) 特に、清水哲郎(厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業「特定疾患患者の生活の質(Quality of life, QOL)の向上に関する研究」の一環の報告書ほか)および立岩真也(「ALS不動態の身体と息する尊厳」医学雑誌、2004年、ほか)は、この問題を詳細に論じている。
- 2) 『南山堂医学大辞典』、南山堂、第18版より。最新の第19版では記述が変更されている。
- 3) 宮坂道夫: ALS医療についての倫理的検討の試み、医学哲学 医学倫理、22、59-68、2004。
- 4) J. H. Veldink, et. al., "Euthanasia and Physician-Assisted Suicide Among Patients with Amyotrophic Lateral Sclerosis in the Netherlands." *New England Journal of Medicine*, 346(21), 2002, 1638-1644.
- 5) L. Ganzini, S. Block, "Physician-Assisted Death-A Last Resort?" *New England Journal of Medicine*, 346(21), 2002, 1663-1665.
- 6) R. A. Robbins, et. al., "Quality of life in ALS is maintained as physical function declines." *Neurology* 56, 2001, 442-444.
- 7) 中島 孝「QOL向上とは 難病のQOL評価と緩和ケア」、『脳と神経』58巻8号別冊、2006年、661-669頁。
- 8) 宮坂道夫: ALS医療についての倫理的検討の試み、医学哲学 医学倫理、22、59-68、2004。

学哲学 医学倫理、22、59-68、2004。
9) 宮野 彬「オランダの安楽死政策—カナダとの比較—」成文堂、1997年、26-29頁。
10) ベンス「医療倫理—よりよい決定のための事例分析—」第1巻(宮成道夫、長岡成夫訳)、みすず書房、2000年、41-80頁。

11) 横浜地判7・3・28判時1530号28頁。
12) 例えば、「家のなかが揺っているなら、そしてほどよい程度に揺っているなら、私はとどまろう。揺が多すぎるなら出ていこう。戸はいつも閉まっている。」(エビクテトス『簡編』鹿野治助訳、『キケロ、エビクテトス、マルクス・アウレリウス』世界の名著13、中央公論社所収)、「もしそのために私の精神が揺らぎはじめるなら、もし私の能力が一つずつつたためになるなら、そしてもし生きるのではなくただ息をするだけになってしまふなら、私はその開放した身体つまり今にも倒れそうな建物から立ち去らさるだろう。」(セネカ『怒りについて』茂手木元藏訳、岩波文庫、1980年)

13) WHOによる定義は、以下のウェブサイトに掲載されている。
http://www.who.int/cancer/palliative/definition/en/
14) H. Ten Have, R. Janssens, *Palliative Care in Europe, Concepts and Policies (Biomedical and Health Research, 48)*, IOS Pr. Inc, 2001.
15) 「生きる力」編集委員会・編『生きる力—生きる力—ALS患者たちからのメッセージ』、岩波書店、2006年。

16) M. Miyasaka, "Resourcing Human Bodies-Kant and Bioethics", *Medicine, Health Care and Philosophy*, 8, 2005, 19-27.

本稿は、厚生労働科学研究費補助金(H17-難治—難病—039、研究代表者:中島孝)を受けた研究に基づいたものである。

研究報告

筋萎縮性側索硬化症 (ALS) 療養者の人工呼吸器装着の意思決定過程と支援のあり方に関する検討

松田 千春¹⁾、小倉 朗子¹⁾、友松 幸子²⁾、飯田 苗恵³⁾、牛込 三和子⁴⁾

(要旨) 人工呼吸器装着を療養者自身が意思決定したALS/HMNV療養者の人工呼吸器装着の意思決定過程を分析し、看護職の支援のあり方を検討することを目的とした。ALS/HMNV療養者1例を対象に療養経過、人工呼吸器装着の選択の経過について半構成的面接を行い、合わせて病氣、治療の経過について、医師、看護職の情報を資料とし分析した。人工呼吸器装着の意思決定の特徴として、人工呼吸器装着の意思決定に向かって進む軸となる過程に加えて、病氣治療への期待から民間療法を受けるなどの行動を繰り返すような経過を経て、最終的に生きていくために人工呼吸器装着が必要であると理解し、人工呼吸器装着の意思決定を行っていた。意思決定が揺らがない背景として、強い呼吸困難感を自覚したことや、療養者自身の意思決定を支援する生息を促すために、診断当初からの積極的な看護・診療体制整備と看護支援、療養者の意思決定の特徴を理解した支援の必要性が示唆された。

I. 序論

1. 研究の背景と目的
筋萎縮性側索硬化症 (Amyotrophic Lateral Sclerosis: ALS) とする) は、運動神経系が選択的に障害され、全身の筋肉の萎縮をきたす原因不明の神経変性疾患である。呼吸障害に対しては、人工呼吸器を装着することで生命維持の手助けはできるが、その後も病氣は進行し、意思表出が困難になるなど、人工呼吸器装着の選択の意思決定は大変重要となる。

1992年の医療法改正により、医療提供の理念として、第1条に「医療は生命の尊重と個人の尊厳の保持を旨」とすることがうたわれた。このことは、ALS療養者であれば療養者自身が人工呼吸器装着の選択を意思決定することを尊重しており、療養者自身の人生観及び死生観に添う形で意思決定できるように医療職が支援をしていくことを示している。ALS療養者に対しては、2002年に日本神経学会から「ALS治療ガイドライン」¹⁾が発表され、病氣の告知、人工呼吸器装着の選択に関

1) 東京都神経科学総合研究所
2) 群馬県看護協会訪問看護ステーション
3) 群馬県立県民健康科学大学
4) 群馬大学

者会報、新聞記事の切り抜きも資料とした。

2) 医療専門職に対する調査

医師、病院(病棟・外来)看護師(以下、病院看護師とする)、訪問看護師、保健所保健師(以下、保健師とする)、専門員に対して訪問による聞き取り並びに資料提供による調査を行った。調査内容は、(1)病氣、治療の経過、(2)医療専門職の説明と支援経過であった。

3) 調査時期

調査時期は2002年5月であった。

4. 分析方法

1) 受療期の枠組の定義

療養者の気持ちや行動は、専門診療の受診や診断の確定などの医療にかかわる状況(以下、受療とする)に大きな影響を受ける。従って、それら受療の状況を明示する受療期の枠組みを川村の受療期の分類²⁾をもとに定義し、その枠組みにそって意思決定過程を分析した。なお本研究で使用した受療期の枠組みは、下記のとおりである。

「発病初期」: 症状が明確に発生していないが異常に気づいている状態

「診断確定前期」: 異常があざからであるが受診していない、または受診しても診断確定に至らない状態

「診断確定期」: 診断が確定し、それを理解して今後の方針をたてる状態

「外来通院期」: 外来通院の状態、精査目的ならびに人工呼吸器装着以外の治療目的の入院の状態

「入院期」: 人工呼吸器装着に至った入院時の状態

2) 病氣、治療の経過、医療職の説明と支援経過の分析

受療期の枠組みに沿って、分類、提示した。

3) 人工呼吸器装着の選択についての気持ち・行動に関する資料の分析

インタビュー内容の全てを録音し逐語録におこし、人工呼吸器装着の選択についての気持ち・行動の中で、特に困難や課題を意味が窺われないように要約し、コード化した。会話の内容は、具体的なレベルから要約を開始し、理解可能な最小単位まで要約することを繰り返して、コードとした。また、各受療期の時点でコードの類似点と相違点の検討、キーワードの整理を行いながら、類似性のあるコードを整理し、さ

らに抽象度の高いカテゴリとし、受療期の分類に沿って提示した。さらに、コード間、カテゴリ間の関係性を検討し、図示した。

なお、全ての資料の分析にあたっては、難病看護を専門とする研究者、及び看護実践者の計6名で繰り返し話し合いを行い、その妥当性について検討した。

5. 倫理的配慮

研究の趣旨を療養者及び家族に説明し、調査途中で辞退できることを伝え、調査を実施した。なお療養者及び家族の同意書の記載をもって研究協力への同意とした。

III. 結果

1. 対象の概要(表1)

A氏は男性で、歩くのが遅くなるなどを初発症状として54歳で発症した。発症から4ヵ月目、B大学病院を受診し、神経原性筋萎縮症と診断を受けた。その後、気功などを試みたが効果はなかった。発症11ヵ月目に新しい治療を求めて、県外C大学病院を受診し、脊髄性進行性筋萎縮症と診断を受け、医師から病氣の説明を受けた。発症から18ヵ月目、呼吸状態が悪化し、A病院で人工呼吸器を装着し、発症後4ヵ月目に在宅療養開始となった。訪問看護は人工呼吸器装着後から利用していた。

調査時、年齢は60歳代で人工呼吸器装着から調査までの期間は82ヵ月であった。

2. 人工呼吸器装着の選択に関する気持ちや行動

A氏が人工呼吸器装着の選択について語った気持ちは、行動について、表1に示した。発病初期から入院期までの全経過で30個のコードから15個のカテゴリが抽出された。以下、受療期ごとにコードを〔 〕、カテゴリを【 】を用いて説明する。

1) 発病初期・診断確定前期

A氏は歩きが遅いなどの下腿症状があり、予約していた人間ドックと合わせてA病院を受診した。A氏は自ら「病氣の理解」が薄かったとされた。発病初期・診断確定期には1個のコード、1個のカテゴリが抽出された。

2) 診断確定期

A病院で診断が確定しなかったため、(体の不調の原因を知らうとする姿勢)から、B大学病院を受診し、神経原性筋萎縮症と診断を受け、医師から病氣

表1 A氏の人工呼吸器装着の意思決定過程(1)

受療期	医療職から得た情報		資料をもとにA氏が人工呼吸器装着について話したこと	
病歴(月)	I・II 発症初期 歩行困難 歩きが遅い	病歴(月)	病歴(月)	病歴(月)
症状	自立が持たない A病院で入院中	受療行動	診断・医療処置	医師の説明・支援
病歴(月)	10~4M	足首脱臼(4M)	B学病院に診察 確定目的で受診	A氏が話した気持・行動の要約 (コスト化の掲載)
III	III	III	III	III
病歴(月)	(1~14M)	階段昇降困難 (8M)	歩行(11M)	歩行困難 椅子から立てない 電気マッサージ、薬、鍼灸、漢方服等を試みる 療外国立D専門病院に新治療を求め入院 入院
受療期	医療職から得た情報		資料をもとにA氏が人工呼吸器装着について話したこと	
病歴(月)	I・II 発症初期 歩行困難 歩きが遅い	病歴(月)	病歴(月)	病歴(月)
症状	自立が持たない A病院で入院中	受療行動	診断・医療処置	医師の説明・支援
病歴(月)	10~4M	足首脱臼(4M)	B学病院に診察 確定目的で受診	A氏が話した気持・行動の要約 (コスト化の掲載)
III	III	III	III	III
病歴(月)	(1~14M)	階段昇降困難 (8M)	歩行(11M)	歩行困難 椅子から立てない 電気マッサージ、薬、鍼灸、漢方服等を試みる 療外国立D専門病院に新治療を求め入院 入院

表1 A氏の人工呼吸器装着の意思決定過程(2)

受療期	医療職から得た情報		資料をもとにA氏が人工呼吸器装着について話したこと	
病歴(月)	IV-1 休職期(15M)	病歴(月)	病歴(月)	病歴(月)
症状	歩行困難 椅子から立てない 電気マッサージ、薬、鍼灸、漢方服等を試みる 療外国立D専門病院に新治療を求め入院 入院	受療行動	診断・医療処置	医師の説明・支援
病歴(月)	(14~18M)	休職期(15M)	休職期(15M)	休職期(15M)
受療期	医療職から得た情報		資料をもとにA氏が人工呼吸器装着について話したこと	
病歴(月)	IV-1 休職期(15M)	病歴(月)	病歴(月)	病歴(月)
症状	歩行困難 椅子から立てない 電気マッサージ、薬、鍼灸、漢方服等を試みる 療外国立D専門病院に新治療を求め入院 入院	受療行動	診断・医療処置	医師の説明・支援
病歴(月)	(14~18M)	休職期(15M)	休職期(15M)	休職期(15M)
受療期	医療職から得た情報		資料をもとにA氏が人工呼吸器装着について話したこと	
病歴(月)	IV-1 休職期(15M)	病歴(月)	病歴(月)	病歴(月)
症状	歩行困難 椅子から立てない 電気マッサージ、薬、鍼灸、漢方服等を試みる 療外国立D専門病院に新治療を求め入院 入院	受療行動	診断・医療処置	医師の説明・支援
病歴(月)	(14~18M)	休職期(15M)	休職期(15M)	休職期(15M)
受療期	医療職から得た情報		資料をもとにA氏が人工呼吸器装着について話したこと	
病歴(月)	IV-1 休職期(15M)	病歴(月)	病歴(月)	病歴(月)
症状	歩行困難 椅子から立てない 電気マッサージ、薬、鍼灸、漢方服等を試みる 療外国立D専門病院に新治療を求め入院 入院	受療行動	診断・医療処置	医師の説明・支援
病歴(月)	(14~18M)	休職期(15M)	休職期(15M)	休職期(15M)
受療期	医療職から得た情報		資料をもとにA氏が人工呼吸器装着について話したこと	
病歴(月)	IV-1 休職期(15M)	病歴(月)	病歴(月)	病歴(月)
症状	歩行困難 椅子から立てない 電気マッサージ、薬、鍼灸、漢方服等を試みる 療外国立D専門病院に新治療を求め入院 入院	受療行動	診断・医療処置	医師の説明・支援
病歴(月)	(14~18M)	休職期(15M)	休職期(15M)	休職期(15M)

の理解【人工呼吸器装着のイメージ化】【人工呼吸器装着の受け入れ】【人工呼吸器装着の意思決定】

の進行は緩やかだと聞き【病気の進行速度が遅いと理解した】。同時に自ら医学書等で【病気の進行について情報収集】し、【人工呼吸器装着の必要性を理解】し、

【人工呼吸器装着のイメージ化】

【人工呼吸器装着の受け入れ】

【人工呼吸器装着の意思決定】

4)入院期
発症から18ヶ月目、人工呼吸器を装着する意思決定してから2ヶ月目に、強度の呼吸困難が続き、A病院で救急処置として挿管し、人工呼吸器を装着した。人工呼吸器装着後は、人工呼吸器装着により心身ともに快方に向かったと実感していた。一方で人工呼吸器を装着して声が出なくなったり、人工呼吸器を装着した現実を受け止め、人工呼吸器を装着しての生活が想像していた以上に大変であり、人工呼吸器を装着して生活することの大変さを感じていた。しかし、自分自身の体が人工呼吸器を装着して安定してきたこと、人工呼吸器を装着し退院する医療者を見てきたこと、これまでの医療職との関わりの中から、(在宅療養を考える時期であると判断)し、発症から22ヶ月目にHIMVを開始した。以上の過程から、8個のコードが抽出され【主治医への人工呼吸器装着の同意】【人工呼吸器装着後の安堵】【人工呼吸器装着後の葛藤】【人工呼吸器装着のイメージ化】【療養場所の選択】の5個のカテゴリが導き出された。

本には「人工呼吸器をつける」としか書いておらず人工呼吸器装着についての具体的な情報不足を実感し、[家族の支援を要する病気の理解]と理解し、家族に自分の病気の可能性に期待し、民間療法を試して【病状が改善する可能性】を感じ、【治らない病気の理解】という過程を繰り返した。新しい治療を求めて県外C大学病院を受診し、管腔性進行性筋萎縮症であると再度確定診断を受け、病気の理解を深めた。このような診断確定期の過程から9個のコードが抽出され【病気の理解】【人工呼吸器装着のイメージ化】【病気の理解】の3個のカテゴリが導き出された。

【人工呼吸器装着のイメージ化】

【人工呼吸器装着の受け入れ】

【人工呼吸器装着の意思決定】

3) 外来通院期
A氏は、発症16ヶ月目に新たな治療を求めて、県外の国立D専門病院に入院し、加療をしたが効果がなく【治らない病気の理解】した。入院中、看護師から【治らない病気の理解】と言われたり、面会者から【良くない病気の理解】と言われたりすることで面会者と同じように治ることを期待したり【治れない病気の理解】、【病気の理解】を再認識し、(看護師や面会者とのやりとりから治らない病気の理解)を再認識した。病棟には人工呼吸器装着者が入院していたが【同じ病棟に人工呼吸器装着者が入院しているという環境】だけでは人工呼吸器装着のイメージ化は困難とのことであった。また、国立D専門病院ではALS相談室の相談員と週1回相談をする機会があり、医師、病院看護師の支援でALSのHIMV療養者と在宅人工呼吸器装着者の自宅に訪問した。この訪問でA氏は【人工呼吸器を装着し、在宅で療養することが可能であると判断】し、【人工呼吸器を装着しても社会生活を送ることができると期待】し【人工呼吸器装着の覚悟】をした。この頃からA氏は強度の呼吸困難を自覚するようになり、生きていたいという思いから【生きるために人工呼吸器を装着する】と選択し、【医療職・家族への人工呼吸器装着の意思決定】をした。その後、人工呼吸器を装着するという意思決定は変わらなかった。このような過程から外来通院期では12個のコードが抽出され、【病気の理解】、【病気の理解】、【人工呼吸器装着のイメージ化】、【人工呼吸器装着の受け入れ】、【人工呼吸器装着の意思決定】の5個のカテゴリが導き出された。

【人工呼吸器装着のイメージ化】

【人工呼吸器装着の受け入れ】

【人工呼吸器装着の意思決定】

【人工呼吸器装着の意思決定】

【人工呼吸器装着のイメージ化】

【人工呼吸器装着のイメージ化】

【人工呼吸器装着のイメージ化】

【人工呼吸器装着のイメージ化】

【人工呼吸器装着のイメージ化】

【人工呼吸器装着のイメージ化】

【人工呼吸器装着のイメージ化】

【人工呼吸器装着のイメージ化】

【人工呼吸器装着のイメージ化】

【人工呼吸器装着のイメージ化】

【人工呼吸器装着のイメージ化】

【人工呼吸器装着のイメージ化】

【人工呼吸器装着のイメージ化】

【人工呼吸器装着のイメージ化】

【人工呼吸器装着のイメージ化】

【人工呼吸器装着のイメージ化】

【人工呼吸器装着のイメージ化】

【人工呼吸器装着のイメージ化】

【人工呼吸器装着のイメージ化】

【人工呼吸器装着のイメージ化】

【人工呼吸器装着のイメージ化】

【人工呼吸器装着のイメージ化】

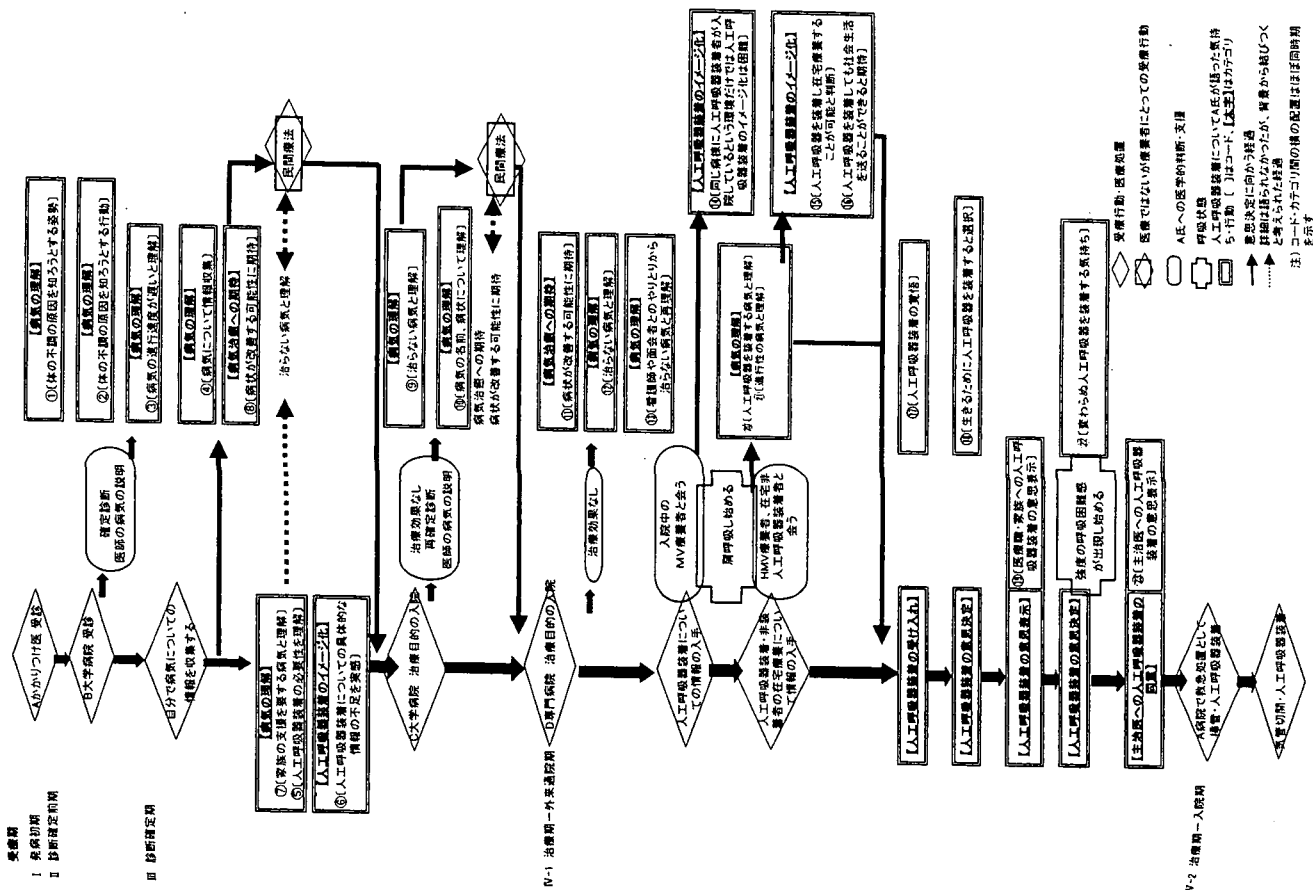
【人工呼吸器装着のイメージ化】

【人工呼吸器装着のイメージ化】

【人工呼吸器装着のイメージ化】

時期	病歴(月)	症状	検査	治療	経過
発症期	17-22M	呼吸困難、強度の呼吸困難、意識消失、人工呼吸器装着(18M)	SpO ₂ 95.9% PO ₂ 87.6mmHg PCO ₂ 76.1mmHg	人工呼吸器装着、HIMV開始	発症から18ヶ月目に、人工呼吸器を装着する意思決定してから2ヶ月目に、強度の呼吸困難が続き、A病院で救急処置として挿管し、人工呼吸器を装着した。人工呼吸器装着後は、人工呼吸器装着により心身ともに快方に向かったと実感していた。一方で人工呼吸器を装着して声が出なくなったり、人工呼吸器を装着した現実を受け止め、人工呼吸器を装着しての生活が想像していた以上に大変であり、人工呼吸器を装着して生活することの大変さを感じていた。しかし、自分自身の体が人工呼吸器を装着して安定してきたこと、人工呼吸器を装着し退院する医療者を見てきたこと、これまでの医療職との関わりの中から、(在宅療養を考える時期であると判断)し、発症から22ヶ月目にHIMVを開始した。以上の過程から、8個のコードが抽出され【主治医への人工呼吸器装着の同意】【人工呼吸器装着後の安堵】【人工呼吸器装着後の葛藤】【人工呼吸器装着のイメージ化】【療養場所の選択】の5個のカテゴリが導き出された。
入院期	17-22M	呼吸困難、強度の呼吸困難、意識消失、人工呼吸器装着(18M)	SpO ₂ 95.9% PO ₂ 87.6mmHg PCO ₂ 76.1mmHg	人工呼吸器装着、HIMV開始	発症から18ヶ月目に、人工呼吸器を装着する意思決定してから2ヶ月目に、強度の呼吸困難が続き、A病院で救急処置として挿管し、人工呼吸器を装着した。人工呼吸器装着後は、人工呼吸器装着により心身ともに快方に向かったと実感していた。一方で人工呼吸器を装着して声が出なくなったり、人工呼吸器を装着した現実を受け止め、人工呼吸器を装着しての生活が想像していた以上に大変であり、人工呼吸器を装着して生活することの大変さを感じていた。しかし、自分自身の体が人工呼吸器を装着して安定してきたこと、人工呼吸器を装着し退院する医療者を見てきたこと、これまでの医療職との関わりの中から、(在宅療養を考える時期であると判断)し、発症から22ヶ月目にHIMVを開始した。以上の過程から、8個のコードが抽出され【主治医への人工呼吸器装着の同意】【人工呼吸器装着後の安堵】【人工呼吸器装着後の葛藤】【人工呼吸器装着のイメージ化】【療養場所の選択】の5個のカテゴリが導き出された。
外来通院期	17-22M	呼吸困難、強度の呼吸困難、意識消失、人工呼吸器装着(18M)	SpO ₂ 95.9% PO ₂ 87.6mmHg PCO ₂ 76.1mmHg	人工呼吸器装着、HIMV開始	発症から18ヶ月目に、人工呼吸器を装着する意思決定してから2ヶ月目に、強度の呼吸困難が続き、A病院で救急処置として挿管し、人工呼吸器を装着した。人工呼吸器装着後は、人工呼吸器装着により心身ともに快方に向かったと実感していた。一方で人工呼吸器を装着して声が出なくなったり、人工呼吸器を装着した現実を受け止め、人工呼吸器を装着しての生活が想像していた以上に大変であり、人工呼吸器を装着して生活することの大変さを感じていた。しかし、自分自身の体が人工呼吸器を装着して安定してきたこと、人工呼吸器を装着し退院する医療者を見てきたこと、これまでの医療職との関わりの中から、(在宅療養を考える時期であると判断)し、発症から22ヶ月目にHIMVを開始した。以上の過程から、8個のコードが抽出され【主治医への人工呼吸器装着の同意】【人工呼吸器装着後の安堵】【人工呼吸器装着後の葛藤】【人工呼吸器装着のイメージ化】【療養場所の選択】の5個のカテゴリが導き出された。
在宅療養期	17-22M	呼吸困難、強度の呼吸困難、意識消失、人工呼吸器装着(18M)	SpO ₂ 95.9% PO ₂ 87.6mmHg PCO ₂ 76.1mmHg	人工呼吸器装着、HIMV開始	発症から18ヶ月目に、人工呼吸器を装着する意思決定してから2ヶ月目に、強度の呼吸困難が続き、A病院で救急処置として挿管し、人工呼吸器を装着した。人工呼吸器装着後は、人工呼吸器装着により心身ともに快方に向かったと実感していた。一方で人工呼吸器を装着して声が出なくなったり、人工呼吸器を装着した現実を受け止め、人工呼吸器を装着しての生活が想像していた以上に大変であり、人工呼吸器を装着して生活することの大変さを感じていた。しかし、自分自身の体が人工呼吸器を装着して安定してきたこと、人工呼吸器を装着し退院する医療者を見てきたこと、これまでの医療職との関わりの中から、(在宅療養を考える時期であると判断)し、発症から22ヶ月目にHIMVを開始した。以上の過程から、8個のコードが抽出され【主治医への人工呼吸器装着の同意】【人工呼吸器装着後の安堵】【人工呼吸器装着後の葛藤】【人工呼吸器装着のイメージ化】【療養場所の選択】の5個のカテゴリが導き出された。

表1 A氏の人工呼吸器装着の意思決定過程(2)



A病院で人工呼吸器を装着した。A氏の人工呼吸器装着の意思決定は、このように意思決定に向かって進む軸となる過程と、治癒を期待して民間療法を試す行動をとるような過程とで構成されていた。

IV. 考察

ALS療養者の人工呼吸器装着の意思決定における看護職の支援の目標は、インフォームド・コンセントの原則に従い、療養者自身が、安全に自律して人工呼吸器装着の選択の意思決定が行えるように支援することである。フェイドンとピーチャムは自律的な行動の基本条件として、1. 意図をもち、2. 理解して、3. 何かの影響下にはなく行動すること、この三点を指摘しているが、どのような体制で、どのような支援を行えば、ALS療養者の自律した人工呼吸器装着の意思決定(以下、意思決定とする)を支援できるのかが課題となっている。

A氏の意思決定過程を分析した結果、A氏は、生きていくために人工呼吸器を装着することが必要であるという意図を持ち、人工呼吸器を装着しての生活を具体的にイメージし理解した上で、自分自身の意思により自律して人工呼吸器を装着すると選択していた。この意思決定に至るまでの経過は図1のとおりであったが、人工呼吸器装着の選択の意思決定に向かう軸となる過程に加えて、治るかもしれないという【病気の理解】の期待から民間療法を試し、その結果から、治らない病気と理解する経過が繰り返り認められ、A氏の意思決定経過の特徴の1つとして指摘された。民間療法を受けることは、医療者にとっては受け入れられない。しかし、治療法がないという苦しみのみならず、民間療法の成果に期待して試し、次に、その成果が得られないことから治らない病気であることを理解し、意思決定の次の段階に進む状況であった。

国府は、治療選択の意思決定を促す支援として、「立ち止まりを強化する援助」「現実をむきあうことを促す援助」の重要性を指摘している⁹⁾。意思決定の支援に際しては、立ち止まり、すなわち民間療法の受け取るなどの行動を見守り、次に現実とむき合う時期、すなわちA氏が病気をもちながらどのように生活するか、について悩み考える時期

には、ともに考え、必要な支援を行うことが重要である。

意思決定に進む次の段階でA氏は、「人工呼吸器を装着すること」についての具体的なイメージをもつことができず、その結果、意思決定を行うことができない状況が生じた。国立D専門病院の入院中に肩で呼吸をし、「強い呼吸困難感を自覚する」ようになり、医師から人工呼吸器装着について考える時期であることを伝えられ、「人工呼吸器を装着しなければ生きていかなければいけません」と理解した。そして実際に生活しているHBM療養者に会って、「自分自身の生活に照らし合わせて人工呼吸器装着後の生活をイメージできたこと」から、人工呼吸器を装着することについての意思決定を行っていた。Millerらは、患者・家族の意思決定支援において、患者の身体の変化を捉えて、その時期を逃さずに必要な説明を行い、意思決定を促すことの重要性を述べている¹⁰⁾。国立D専門病院の医療職によって行われたA氏に対する病状説明やHBM療養者への面会支援は、まさにA氏の身体的側面の変化を捉えた上で適切な時期に実施されており、A氏の意思決定が促された有効な支援の1つであったと考えられる。

国府⁹⁾は、乳がん患者の治療の選択における意思決定過程が「罹患の現実を翻弄される」「とりあえずの選択」「選択肢があることによる希望と鬱滞」「これで良いという思いと闘う覚悟の中で決定」の4段階であったことを明らかにしており、A氏の場合の経過と類似する点のあることも指摘された。

なおこれら意思決定への支援における多職種での連携の重要性が指摘されているが、看護師は療養者の生活の場において健康問題を査定し、身体的苦痛の軽減などを含めて、統合的な支援を行うに重要な役割がある。A氏がそうであるように、一般的に人工呼吸療法などの医療処置開始後に訪問看護を利用する場合は増えつつある。療養の全経過をつうじて闘病に伴う困難は大きい。人工呼吸器の装着についての意思決定は、人工呼吸器は特に、精神的にも身体的にもはかばかしくない苦痛を強いられる。病状評価を行い、療養上の困難

への対応をともに考え、自律した意思決定を支援するために、人工呼吸器装着などの医療処置開始以前から、さらには診断当初からの看護支援が重要であり⁹⁾、病院看護師(神経難病医療専門員など)、保健所保健師、訪問看護師などの連携による、継続的な看護支援体制が必要である。

飯田⁹⁾は、特定の機能病院に配属された神経難病医療専門員の機能について分析し、地域支援機関による支援開始までの期間の短縮、保健所保健師への連携による継続的で円滑な支援、以上の二点について指摘している。このように、既存の制度を利用して、診断早期からの看護職を含めた支援体制を整えていった群馬県のような例はあるが、全国的には、まだこのような体制が充足されていないのが現状である。それぞれ地域、それぞれの医療機関によって体制は異なるが、各機関の看護職の連携による、診断当初からの継続的な看護支援体制を引き続き整備することが重要である。

なおA氏は、人工呼吸器を装着する、と意思決定しながらも、しばらくたってから救急搬送による人工呼吸器装着に至っていた。できるだけ人工呼吸器の装着時期を先に延ばしたいという心理が働いた可能性はあるが、充分な診療・看護体制のもとで、安全に気管切開や人工呼吸器装着が行えるようにすることもまた重要であろう。

意思決定の場面では、周囲を含めたケア、つまり家族なども含めたケアが求められることが小笹¹⁰⁾によっても報告されている。ALS療養者において、療養者の意思決定を支える家族を、看護職がどう支援するか、これは重要な課題である。本研究は調査と調査であり、得られる資料に限界があり、A氏の意思決定を家族がどう支えたか、あるいは、A氏を支える家族に、どのような支援が必要であったか、については、検討することができなかった。今後は、療養者自身の意思決定を支える家族を、どのように支援していくについての検討も重要である。

V. 結論

1. 療養者自身が自律して人工呼吸器装着の意思決定を行っていた在宅ALS療養者の、人工呼吸器装着の選択に関する気持ちや行動について話した内容から、30個のコード、15個のカテゴリが抽

出された。

2. 人工呼吸器装着の選択の意思決定過程において、下記の特徴が明らかになった。

- 1) 人工呼吸器装着の選択の意思決定に向かって進む軸となる過程に加えて、病氣治療への期待を行動し、治らない病氣と理解するような過程を繰り返していた。
- 2) 最終的な人工呼吸器の意思決定は、強度な呼吸困難が出現し、生きていくために人工呼吸器装着が必要と理解し、HMVを具体的にイメージできたときに、自分自身の意思で人工呼吸器装着の意思決定が行われ、意思表示をしていた。その意思は不変であった。
- 3) 人工呼吸器装着の意思決定を促進した医療職の支援はHMV療養者の訪問支援であった。
3. ALS療養者の人工呼吸器装着の意思決定過程の分析から、診断早期からの継続的な支援体制ならびに意思決定を支える支援の重要性についての課題が示唆された。

VI. 謝辞

本研究にご協力頂きましたALS療養者および家族の皆様、病院、保健福祉事務所、訪問看護ステーションの皆様には感謝申し上げます。なお、本研究は群馬大学大学院修士学位论文の一部に加藤・修正を加えたものである。

VII. 引用文献

- 1) 日本神経学会：日本神経学会治療ガイドライン、ALS治療ガイドライン、<http://www.neurology.jp.org/guideline/ALS/index.html>, 2002.
- 2) 清水哲郎：筋萎縮性側索硬化症(ALS)患者に対して医師から提供された人工呼吸器に関する情報と意思決定の理由、厚生科学研究費補助金特定疾患研究事業横断的基礎研究 特定疾患患者の生活の質(QOL)の向上に関する研究班 平成12年度 研究報告書, 196-203, 2002.
- 3) 川村佐和子：筋・神経系難病の在宅看護—医療依存度が高い人々に対する看護—日本ブランニングセンター, 104-107, 1998.
- 4) R. フェイドン, T. ビーチャム: インフォームド・コンセント患者の選択, 酒井忠昭, 栗井一(訳), 185-197, みすず書房, 1994.
- 5) 国府高子: 乳がん患者の初期治療選択における意思決定プロセス支援モデル作成に関する研究, 脚茶ノ水医学雑誌 51 (1), 63-82, 2004.

6) R.G.Miller, MD, JA Rosenber, MD, D.F.Clitias, MD 他: Comprehensive Care, Amyotrophic Lateral Sclerosis, 305-319, CHAPTER18, 1998.

- 9) 飯田苗恵, 友松幸子, 佐々木響子他: 特定機能病院における神経難病医療専門員の外来患者フォローアップ, 日本神経看護学会誌, 9 (3), 171-177, 2005
- 10) 小笹由香, 若水裕英の受検に關する意思決定過程の分析, 脚茶ノ水医学雑誌 54 (4), 113-124, 2006.

- 7) 前掲書5)
- 8) Hiroshi Mitsumoto, David A.Chad, Erik P.Pioto:

anyotrophic lateral sclerosis(an evidence-based review), Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology, Neurology, 52, 1311-1323, 1999.

事例報告

保健所保健師によるALS療養者への診断確定期からの支援

高久 順子¹⁾、飯田 苗恵²⁾、佐々木 馨子³⁾、
榎谷 雅子⁴⁾、牛込 三和子⁵⁾

1. はじめに

難病対策は、平成6年7月に公布された地域保健法により、保健所の事業として明確に位置づけられ、平成9年4月に全面施行された。具体的には、地域保健法第6条に、治療法が確立していない疾病その他特殊疾病により長期に療養を必要とする者の保健に関する事項に関して、保健所の業務として企画・調整・指導およびこれらに必要な事業を行うことが規定された。また、同法第4条第1項の規定に基づく地域保健対策の推進に関する基本的な指針の中に、都道府県が設置する保健所の機能として地域の広域的、専門的かつ技術的拠点としての機能強化として難病対策が明記された¹⁾。このことにより、難病療養者への支援を都道府県の保健所が行うことが明確に位置づけられた。

特に、筋萎縮性側索硬化症 (amyotrophic lateral sclerosis 以下、ALS とする) は、病気の進行に伴い、運動障害、嚥下障害、構音障害、呼吸障害等が出現し、呼吸障害に対しては、在宅人工呼吸療法を選択する療養者があり、吸引をはじめとして家族の介護等の負担が重くなる。したがって、ALS療養者においては、診断確定期に支援を開始し、病状進行に応じた治療法、療養所等選択の意思決定過程を支援することが重要である。診断確定まで長期間を要している現状では、診断確定期の支援は重要で、保健所保健師(以下、保健師と略す)にその機能が期

待される。

今回、保健師は、ALS診断確定期に特定疾患医療申請に来所し病名未告知状態で把握した療養者に対し、早期から病名告知支援、チーム支援を行った。

本研究では、ALS療養者の病状経過と支援経過を分析し、ALS診断確定期からの保健師の支援のありかたを検討することを目的とした。

II. 研究方法

対象は、ALS療養者のA氏70歳の女性である。方法は、保健師の活動記録を資料として、病状および療養の経過をALS受療期分類で図に示した。さらに、支援者会議の契機、支援者会議の内容、支援者会議の場所、支援者会議参加機関および職種を整理した。ALS受療期分類は、川村らが提示している分類基準²⁾により、「発病」「診断確定期」「治療療養期」「終末期」「療養者死後の家族ケア期」を用いた。

倫理的配慮は、本人・家族に研究の同意を得、研究者の所属する保健所において求められる手続きを経た。表現においては、本人を特定できないよう配慮した。

III. 結果

1. A氏の概要

A氏の療養経過を図1に示した。A氏は夫と2人で生活しており、70代で下肢症状で発病した。病歴5ヶ月、介護保険を申請し、要介護2であった。病歴6ヶ月、介護支援専門員の支援が開始となった。病歴7ヶ月、7箇所めの医療機関で確定診断を受けた。病気の説明は家族が受け、家族の判断によって、病名は本人に説明されなかった。また、家族は保健所にて特定疾患医療申請を行った。病歴8ヶ月、訪問看護の

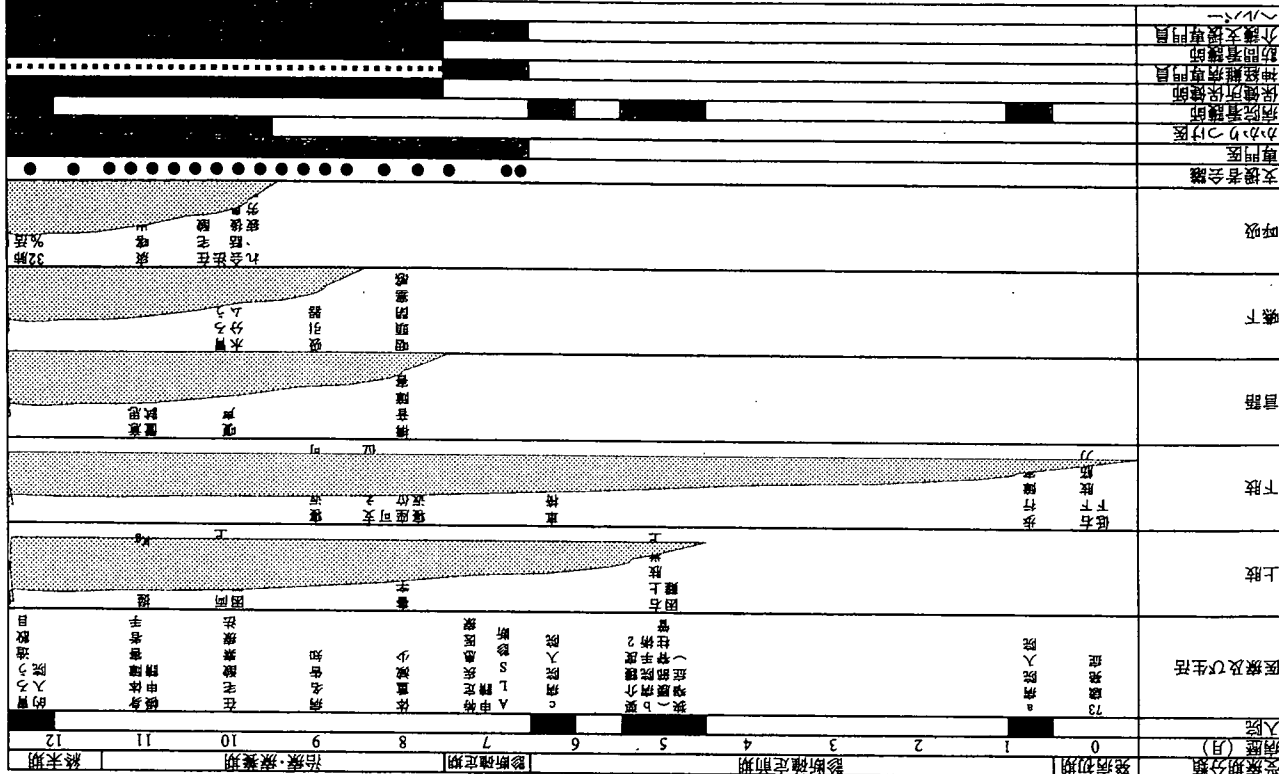


図1 A氏療養経過

1) 群馬県健康福祉局
2) 群馬県立県民健康科学大学
3) 群馬大学医学部附属病院
4) 訪問看護ステーションつがるがや
5) 群馬バース大学

利用を開始した。その後、家族の意向でA氏へ病名の告知がされた。
 病歴10ヶ月、気道閉塞感の訴えや経皮的酸素飽和度の低下など、呼吸状態の悪化からかかりつけ医が確保され、在宅酸素が開始となった。また、移動の困難さから、専門医は居住地域の病院に変更された。

病歴11ヶ月、呼吸困難と食事・水分の不足により、胃腸造瘻の目的で入院した。入院後、食事が回復したため、胃腸造瘻をせずに退院となった。

病歴12ヶ月、「何もしないで、家で暮らしたい」と意思表示し在宅療養を継続した。

2. 支援の経過
 1) 初回面接、初回訪問で把握したこと
 初回面接および初回訪問で、保健師が把握し

たことは、病状、家族状況、家族の判断で病名告知されていないこと、病状について本人・家族ともに不安を持っていること、診断確定前に介護保険制度の要介護認定を受け介護支援専門員が支援を開始しており、訪問介護を受けていること、身体障害者手帳は取得していないこと、主治医は拠点病院の専門医であり、通院が困難な状況であること等等であった。

2) 支援経過と支援者会議
 支援者会議の開催の時期、開催の契機とその内容、開催場所と参加職種を表1に示した。支援者会議は、特定疾患申請時の支援開始から5ヶ月間に19回開催され、述べ87人が参加した。また、支援者会議の他に個々の支援者との連絡を75回実施していた。以下に支援者会議の具体的な内容を述べる。

表1 支援者会議内容と参加職種

支援開始から経過(月)	実施	内容	場所	参加職種
1 病歴12ヶ月、初回面接、初回訪問	1 保健師	病状と支援態勢の確認	自宅	医師 看護師 介護士 薬剤師 臨床検査技師 理学療法士 作業療法士 言語聴覚士 歯科医師 歯科衛生士 保健師 介護支援専門員 介護士 訪問看護士 介護士 かかりつけ医 病棟 介護施設
	2 本人	構え受け入れ支援	自宅	
	3 本人	訪問看護利用支援	病院	
	4 介護支援専門員	訪問介護利用調整	保健所	
	5 本人	歯科保険利用支援	自宅	
2 病歴13ヶ月、初回面接、初回訪問	6 訪問看護士	かかりつけ医利用支援	病院	
	7 保健師	専門医要による支援方針確認	病院	
	8 保健師	かかりつけ医受診開始による支援方針確認	自宅	
	9 介護支援専門員	訪問介護利用調整	保健所	
	10 保健師	症状対応(呼吸・嚥下障害)	病院	
3 病歴14ヶ月、在宅療養	11 保健師	症状対応(気道閉塞感)	自宅	
	12 本人	日常生活安全増進(移動)	自宅	
	13 介護支援専門員	日常生活安全増進(移動)	自宅	
	14 訪問看護士	症状対応(呼吸困難)	自宅	
	15 訪問看護士	気管切開意思決定支援	病院	
4 病歴15ヶ月、在宅療養	16 訪問看護士	症状対応(呼吸・嚥下障害)	病院	
	17 訪問看護士	嚥下ケア態勢整備	自宅	
	18 かかりつけ医	嚥下ケア方法確認	保健所	
	19 介護支援専門員	療養場所意思決定支援	自宅	

(1) 支援開始1ヶ月目
 支援者会議はA氏への病名告知、資源活用の検討を目的に3回実施した。訪問看護師が支援チームに加わった。

介護支援専門員との連携：初回訪問時に健康状態を確認、訪問看護の必要性を判断し、導入について本人・家族に提案、すでに支援していた介護支援専門員と支援体制を確認した。専門医との連携：A氏(家族同行)の受診に同行し、病状と訪問看護導入について報告し相談、病名告知について検討した。

(2) 支援開始2ヶ月目
 支援者会議は、資源活用の検討で2回実施した。訪問看護師、介護支援専門員、市町村保健師と看護職が一同に会して検討し、看護職チームが形成された。

(3) 支援開始3ヶ月目
 支援者会議は、呼吸障害等病状進行に伴う診療態勢整備検討で4回実施した。地域の専門医、かかりつけ医が支援チームに加わった。

(4) 支援開始4ヶ月目
 支援者会議は、球症状、呼吸障害進行に伴う苦痛・陣昏への対処、治療法についての意思決定支援、医療対応を目的に6回実施した。緊急時入院先医師、在宅酸素供給会社看護職が支援チームに加わった。

(5) 支援開始5ヶ月目
 支援者会議は、呼吸・嚥下障害進行、終末期ケアの検討で4回実施した。

訪問看護師、専門医、かかりつけ医との連携：訪問看護師への対応について、専門医、訪問看護師と支援方法を検討し、その結果をかかりつけ医と看護職で調整、支援方法を統一した。

訪問看護師、介護支援専門員、かかりつけ医との連携：訪問看護師より意思疎通困難の情報あり、コミュニケーション手段の確保のために意思疎通装置の試行をした。介護支援専門員より病状進行に伴う移動時の安全確保についての相談があり、かかりつけ医とともに支援方法を検討した。

訪問看護師、専門医、かかりつけ医、緊急時入院先医師、在宅酸素供給会社看護師との連携：訪問看護師より呼吸苦急対応の連絡あり、本人・家族の要望を確認、支援方法を検討した。在宅酸素療法が開始され、緊急時入院先を調整した。訪問看護師より呼吸状態悪化の連絡があり、療養方針再検討、気管切開の意思決定支援を医師チームとともに実施した。

訪問看護師、専門医、かかりつけ医、介護支援専門員との連携：訪問看護師より、呼吸・嚥下障害進行の連絡があり、専門医と対応方法を検討した。本人からは「このまま自然に逝きたい」と意思表示があった。緩和ケア対応を介護支援専門員に交えて検討、在宅療養生活維持を目標に支援と連携、在宅療養生活維持が可能な緩和ケア情報を収集し、方向性を検討した。介護支援専門員より家族の介護負担増とサービス提供増量に伴う相談があり、本人・家族を含めて療養場所を検討、在宅で療養の方針を確認した。

IV. 考察
 ALSは、徐々に運動障害、嚥下障害、構音障害、呼吸障害等が出現する進行性の病気である。

保健師は、療養者の病状経過の評価に基づき、サービス利用の必要性を判断し、適切な制度利用のための情報提供を療養者・家族に行うことが重要である⁹⁾。

ALS療養者は、通常、診断確定後、特定疾患医療申請を行う。したがって、保健師は、地域のALS療養者の存在を診断確定後早期に把握できる立場にある。病気の進行に伴って直面する療養上の課題に対応するためには、病気の進行速度にかかわらず、早期から情報関係を築き、支援することが必要である。A氏の支援では、特定疾患申請から1ヶ月に3回の支援者会議を開催しており、早期に支援者と連携していたといえる。

診断確定期には、療養者・家族が病気を受容することへの支援と、生活の再設計や社会資源の活用を開始していくことへの支援が中心となる。特に、診断確定期に病名告知が適切にされることは、療養者や家族がその後起きる病気の進行に伴う生活の変化を受け止め、自ら意思決定をする¹⁰⁾ための礎として大変重要であると考えられる。A氏の家族によって特定疾患医療申請がされた際、保健師は、A氏自身には病名が未告知であることを確認、その後のフォローによって、家族の了解を得て、専門医がA氏に告知を行った。

ALS療養者では次第に出現してくる症状・障害に対応する過程で、保健・医療・福祉サービスを提供する支援者を拡充する必要があると考える。A氏は、特定疾患医療申請時、四肢の障害が出現していたため、保健師の助言によって特定疾患医療申請後僅か1ヶ月で訪問看護を導入した。訪問看護師は、A氏の訪問看護の利用開始後、18回の支援者会議において、1回を除きすべての支援者会議に出席していた。訪問看護師は、定期的な訪問によるフィジカルアセスメントによって、保健師とともに、療養者の最も身近な支援者として、機能し、保健師や医師への病状変化の発信および進行に合わせたケアを提供するうえで有効であったと考える¹⁰⁾。

ALS療養者では、病状が進行すると、通院困難によって、専門医の受療を続けることが困難

になる。専門医の受療のためには、居住地医療機関へ、受療の変更を行わなければならない。さらに病状が進行すると、かかりつけ医による訪問診療の利用が必要となる⁹⁾。A氏においては、保健師が告知についての支援を行っており、早期から専門医と密接な連携が図られていた。保健師は、専門医の居住地医療機関への変更、およびかかりつけ医による訪問診療の利用を調整しており、病状に即した医療の確保を行ったといえる。

ALS療養者の療養生活を継続して支えるためには、多機関・多職種との連携が必要である¹⁰⁾。保健師は、A氏・家族のニーズごとに必要な支援者を判断し支援者会議を開催していた。その都度、生じた問題・課題の解決に向けて療養者・家族も含め、医療チームをコアとする支援者チームで療養方針を確認していた。保健師のケアマネジメントは病状経過の評価に基づいた療養態勢の整備に繋がりが、円滑な療養支援が行われたと考える。

A氏の支援者は、A氏の課題についてチームで支援する経験を重ねた。A氏へのチーム支援は、地域で在宅療養を担う支援者のチーム支援の経験としても蓄積されることになる。このように、地域で在宅療養を担う支援者のチーム支援の経験の積み重ねが、量的・質的に拡充したネットワークへと繋がると考えられる。在宅療養支援計画策定・評価事業¹⁹⁾を利用し、支援者会議を実施することにより、A氏への支援が、他の療養者への支援に繋がりが、多機関や多職種の支援者の日常的な連携によって地域の支援ネットワークが形成される¹⁰⁾¹⁷⁾と考える。

V. 結論

診断確定期に支援を開始したALS療養者への保健師の支援を検討し、以下の結果を得た。

- 1) 病名未告知状態であった療養者・家族を支援、療養者本人が病名告知を受けられるよう調整を行った。
- 2) 上肢・下肢障害をアセスメントし、訪問看護の必要性を判断、療養者・家族へ訪問看護の購入を提案、定期的な訪問によるフィジカルアセスメントの確保を行った。

3) 専門医受療の居住地医療機関への変更およびかかりつけ医による訪問診療を調整、病状に即した医療の確保を行った。

4) 病状経過の評価に基づき、療養者・家族のニーズごとに必要な支援者を判断、地域支援機関における調整機能を果たすことで、療養者・家族のニーズおよび意思決定への対応を行った。

保健師が、診断確定期に支援を開始し、療養者自身が告知を受けたこと、告知後の衝撃と受け入れを支援チームで支援したことが、その後の病状進行に対応した療養者の意思決定に繋がった。また、チーム支援によって緊急時対応が適切に行われ、在宅療養を継続できており、各受療期に応じた適切な支援が円滑にできた。

診断確定期からの保健師の病状経過に即した支援は療養者・家族の療養安定につながることが確認された。

謝辞

本研究にご協力頂いたA氏とご家族様、保健福祉事務所の職員の皆様には感謝申し上げます。

引用文献

- 1) 厚生統計協会編：国民衛生の動向。Pp.150-155、厚生統計協会、2004。
- 2) 川村佐和子編著：脳・神経系障害の在宅看護－医療依存度が高い人々に対する看護。Pp.105,1994。
- 3) 川村佐和子、牛込三和子、小倉朝子他：ALS患者の療養生活支援パスの作成に関する研究（1）療養過程の分析と対応する支援およびパスの構造。平成16年度 慢性疾患克服研究事業「特定疾患の生活の質の向上に資するケアの在り方に関する研究」班研究報告会抄録集。Pp.6,2004。
- 4) 当間麻子：在宅療養での意思決定を支える訪問看護。日本脳病看護学会誌。9(2):97,2004。
- 5) 水野護等、小倉朝子、川村佐和子：人工呼吸器装着を選択しないALS療養者の在宅療養支援に関する検討。日本脳病看護学会誌。8(1):61,2003。

6) 河村かず子：ALS患者への介護保険導入後の療養生活に関する訪問調査。平成12年度地域保健総合推進事業「保健所における療養事業の進め方に関する研究」。Pp.13-19,2001。

7) 根岸千絵：ALS支援における保健師保健師の役割。日本脳病看護学会誌。11(2):137,2006。

8) 羽鳥秋子：訪問看護ステーションにおける療養者への支援。日本脳病看護学会誌。6(1):28,2001。

9) 田島義博：療養者の支援における地域自治体の役割。日本脳病看護学会誌。6(1):27,2001。

10) 京都府宇治保健所・滋賀県立大学人間看護学研究所 田研究室：地域療養病者支援活動における保健師の役割の明確化に関する研究。平成15年度保健福祉環境等調査研究事業。Pp.1-9,2004。

11) 高橋桂一、近藤清彦：兵庫県北部におけるALS患者地域ネットワークの構築。「特定疾患対策の地域支援ネットワークの構築に関する研究班」平成13年度研究報告。Pp.153-160,2002。

12) 打林友子：安心して在宅療養生活を送るために在宅療養病者を地域で支える地域ケアシステム。日本脳病看護学会。8(1):24,2003。

13) 岡本玲子、中山貴美子、坂本多代他：保健師が関わるニーズとケアマネジメント過程の特徴－療養事例の場合－。日本地域看護学会誌。4(1):8-25,2002。

14) 新井明子、牛込三和子、高久順子他：在宅人工呼吸療法を実施している筋萎縮性側索硬化症療養者の介護者休業目的の初回入院導入における看護支援。日本脳病看護学会誌。9(3):194-199,2005。

15) 厚生統計協会編：国民衛生の動向。Pp.145-150、厚生統計協会、2006。

16) 牛込三和子、近藤紀子、江澤和恵編：成人地域看護活動。第5章療養。Pp.225-245、医学書院、2000。

17) 高久順子、飯田苗恵、牛込三和子：ALS療養者支援における在宅療養支援計画策定・評価事業を活用した保健師保健師の総合調整機能。日本脳病看護学会誌。10(1):62,2005。

在宅神経難病療養者への経済的影響

一 医療福祉制度変更による一

東京医科大学 教授 本田 彰子
群馬大学 教授 牛込三和子
青森県立保健大学 教授 川村佐和子
東京都神経科学総合研究所 主任研究員 小倉 朗子



1. 神経難病療養者の在宅療養支援にかかわる制度改定

平成18年度の診療報酬、介護報酬等の改定は、急性期病院など大きな病院の人員を増加させるなど、充実に急性期の段階にある人々に対する医療の充実が図られるようになり、また、高齢者に充実に介護予防に重点が置かれるようになり、人間的な疾患で長期療養が必要となる人々だけでなく、人工呼吸器装着者を含む医療依存度の高い人々、終末期状態にある人々でも自宅でも療養ができるための改正内容が含まれておりました。

神経難病療養者は、長期間の療養が必要であり、かつ医療依存度が高い状態で自宅での療養を続けたい。しかし、病状の進行や療養状況の変化により、在宅療養から施設療養が必要になることもあり、在宅療養支援にかかわる医療者等と医療施設との連携は重要なものとなっております。今回の制度改定においては、神経難病患者の療養支援の選択肢が広がったと考えられることもありますが、療養者のニーズや現状の支援体制に台致したものであるかは検証されておられません。

診療報酬介護報酬改定後1年を経た現在、在宅神経難病療養者の療養状況を振り返り、疾患の特徴、療養状況の特徴に大きく左右される神経難病療養者の在宅療養支援の課題について、ここで明確にしたいと考えます。

在宅療養支援に関連する制度改定の概要について下記に示します。

療養通所介護

難病等を有する重度要介護者またはがん末期の患者さんであって、常時看護師による観察が必要なものを対象とし、入浴、排泄、食事等の介護、その他の日常生活上の世話と機能訓練を行います。利用者の1.5に対し提供時間内に1以上の看護師が必要ですが、また常勤専従野看護士1名以上を配置することが定められています。利用者の定員は5名以下。定員×8平方メートルの部屋を有し、サービス提供に当たっては、主治医や医療機関との連携体制をとることが必要とされます。介護報酬は3～6時間/日で1,000単位、6～8時間/日で1,500単位となっております。

短期入所生活介護事業所在宅中重度加算

自宅療養者が短期入所利用中も、継続的に同じ訪問看護師から看護を受けることができ、受け入れ加算と算は事業所施設につくものがあり、受け入れ加算とない415単位(夜間看護体制加算10単位をのぞいて)の場合には425単位)が短期入所生活介護施設が算定できます。訪問看護ステーションとは、施設との契約により報酬が支払われます。

短時間訪問看護

日中訪問看護を受けている利用者に対して、夜間、深夜、早朝の時間帯に、20分未満の短時間の訪問看護285単位を算定することができます。

緊急時訪問看護加算

在宅療養支援診療所の医師の指示より訪問看護を行った場合、1日につき1回限り2,650円が算定できます。

難病等複数回訪問看護加算(平成16年度改定事項)

難病等の療養者に対する訪問が複数回になった場合2回を4,500円、3回以上について8,000円を算定できます。

在宅人工呼吸器使用特定疾患患者訪問看護治療研究事業(平成16年度改定事項)

人工呼吸器を使用しながら在宅療養している難病患者者について、診療報酬で定められた回数を超える訪問看護を受けた場合、1日につき4回目以降を年間260回の範囲で研究事業(都道府県が実施主体)から支払われます。

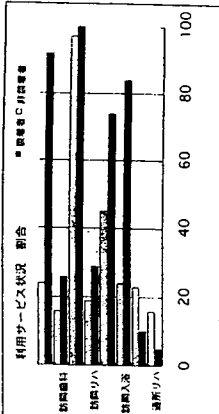
在宅神経難病療養者にとって、通常営業時間外であっても訪問看護の利用が可能となり、また、複数の回の訪問看護が受けられるようになりました。短期入所時なじみの訪問看護師から継続して看護を受けることが可能となり、また、看護師によるケアを目的とした通所サービスが広がる道筋が示されました。

2. 通所介護利用の現状と課題

難病看護の実践家および研究者のネットワークを利用して、訪問看護ステーションの担当看護師より在宅神経難病療養者の療養状況を調査しました。全国9都府県の39施設の協力を得て、訪問看護を受けている対象者112名の在宅療養について、制度改正に関連する事項について調査しました。

現在の利用サービスについての調査結果では、訪問系サービスは、訪問看護ステーションを通しての調査であったため、訪問診療、訪問看護、訪問介護、訪問入浴の利用が多くみられました。それに対して通所系サービス(通所介護、通所リハ)ともに利用は少ないものでした。また、人工呼吸器装着療養者

施設：北海道・青森・群馬・東京・神奈川・滋賀・福井・大分・高知
常勤換算看護師数2.5～13.7名 平均5.9名(SD2.55)
対象者：112名(男性63名、女性47名)60～70歳代が2/3
平均罹病期間104.8ヵ月(SD90.6)
ALS46名 パーキンソン病26名 脳腫瘍小脳変性症21名 多系統萎縮症12名 他8名
人工呼吸器装着者38名(9割はALS)



においては、1割に満たない数の利用でした。

今回の調査は、訪問看護師を通しての療養状況調査で、在宅療養中心の捉え方となっております。通所介護に関しては、療養通所介護と特定してはわかりませんが、実際に常時看護師の観察が必要なか状態で看護主体の療養通所介護を利用していたか否かは不明です。療養通所介護として開設された施設は、制度上設置が認められて1年経た現在、40箇所ほどの施設が療養者の受け入れを行っています。

秋田県の療養通所介護元気敏では、関連訪問看護ステーションから訪問看護を受けている4名の人工呼吸器装着療養者のうち1名が、通所サービスを受けています。また、愛知県の療養通所介護事業所さくらにおいては、1名の人工呼吸器装着療養者の利用があります。両施設とも療養通所介護モデル事業の時点から積極的に取り組んでいた施設です。2月に新設した北海道の療養通所介護来夢ラインは人工呼吸器装着療養者は現在はおりませんが、神経難病療養者が通所サービスを受けているということです。

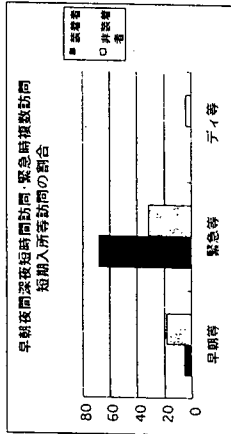
このような実際の通所サービスの実際から、まだ1年であるため通所している療養者は多くはありませんが、今後増える可能性が高いと考えられます。療養者受け入れには利用者1.5名に対して1名の看護師が必要ですが、医療処置やケアの内容が重度になり、利用者人数が増えた場合、必要十分な看護を提供できるだけの体制を整えておくことが求められると考えられます。関連する訪問看護ステーション

が、十分通所サービスにかかわることができるかというところは、ステーション内での人材の有効な活用および育成、そして、複数ステーションでの相互の交流および人材の活用が必要になってくると考えられます。

療養者の生活の質を高めるため、また、家族介護者の支援という観点で、療養通所介護の推進は必要であり、この制度が十分効果を示せるような体制をとることも目を向けて、地域における療養者支援の土台をつくること、現在、大切であると考えます。

3. 早朝夜間深夜短時間訪問・緊急時複数回訪問・短期入所施設連携

介護保険の制度改正によって、短時間訪問の算定が可能となり、短期入所中への看護提供が可能となりました。また、緊急時複数回訪問については、医療保険および研究事業で年間260回までの看護提供について算定することができます。今回の調査においては、緊急時複数回訪問の利用は多く、特に人工



呼吸器装着患者では7割の利用となっていました。しかし、そのほかの制度については活用が少ないものでした。

特に短期入所時の看護提供は、人工呼吸器を装着している療養者に対してはありませんでした。特別介護老人ホームのような介護中心の施設では、人工呼吸器装着患者のようない医療依存度の高い療養者を受け入れること事態が大変少ないと考えられます。今回の制度改正では、介護施設において訪問看護ステーションからの看護提供を活用することにおいて、重度化する利用者に対応しようという改訂内容になっております。重度化に対応するために、訪問看護ステーションと連携をとり、医療依存度の高い利用者も受け入れられるように制度を設定してはあ

十分な時間と機会を確保できるようにすることに、今後考えられる長い療養期間を通して支援を調整する保健師と連携をとることが必要であるといえます。

外来看護師が個別に療養者に関わることを推進するためには、外来における看護指導や保健指導を行ってきた場合、神経難病療養者に対しては指導料が算定されるようにすること、また、指導できる看護師の実践能力を設定し、十分な看護提供ができると保証する教育的土台をつくることが必要と考えます。

在宅療養期のケアの調整

医療者等のかかわりが必要になってくるのは、診断期と同様、療養の場を決定したり、病状の変化に対応したりすることが必要な時期であり、呼吸機能に障害が著しく現れるALS療養者にとっては、人工呼吸器装着について検討する時期です。

一連の療養過程全体を保健師が捉えてはいますが、実際のケア提供を行う訪問看護師は、特にこの時期のケアの調整にまつわる多様な課題に利用者と取り組むことが多くなっています。自宅に帰るか否か、帰らなければならぬとするとどのような体制が必要か、介護技術の習得やサービス利用の方法を理解することも含まれ、在宅療養を考えた時期の重要な支援者として訪問看護師が存在します。

訪問看護は療養者個人との契約の上に成り立つものではありませんが、神経難病患者の場合、単にケアを提供するだけの存在ではない場合が多いと思われ、介護保険制度でケアをマネジメントする介護支援専門員は、対象者の医療依存度が高い場合、病状やケア内容まで精通している看護師が適任とされることがあります。看護師は難病の疾病管理に関しても深く関わります。また、サービス提供を調整する役割も果たすこととなります。

が、現状では直接ケアに当たった看護師が調整役を果たすことで、時間や支度内容を有効に利用することができると考えます。しかし、この場合も外来看護師と同様、実践能力を確実に持っていることを示す実績や教育が必要でしょう。ケアコーディネートを十分行うことにより、療養体制が確保され、また、病状の進行時の体制を事前に確保しておくことが可能となります。

専門特化が期待される難病療養支援ケア調整

在宅療養に必要なケアコーディネーターは、単に医療の提供がスムーズに行くことだけではなく、療養者および家族のニーズにあった対応を地域に存在するサービス資源全体を見渡して調整する家族負担と軽減のための支援は、医療と介護が連携をとりつつ機能することが望まれます。

医療依存度の高い療養者の希望として、長時間滞在のサービスがありますが、介護だけのケア提供は疾病の特徴からニーズを満たすことが困難であり、医療との協働が必須のものと考えます。医療保険・介護保険・特定疾病研究事業のどれかが単独でこのようなニーズを満たすことはできないので、制度活用の調整をはじめ、現場で人と人との関係構築も含めて様々なケアコーディネーター活動が求められます。それには、特定の専門的役割の創設、その役割を果たす人の育成の体制、身分の保証などを検討することが必要であり、今後、専門特化した形でコーディネーターの活動に期待したいと考えています。

長期療養施設存在

また、療養の場が在宅へという動きは社会が要求していることは十分理解できますが、療養型病床の廃止に向けて、医療療養病棟・介護療養型医療施設の評価引き下げが行われている現在、病状の変化への対応や、在宅での家族を中心とした療養体制の変換への対応に不安が残るの否れません。

今回の療養状況調査において、同居者のいない療養者が20名(18%)でした。高齢者夫婦世帯が多くなっている現状、在宅療養を続けたいと続けられない療養者家族が出てくるのは避けられないこととです。しかし、病院等へ入ることが難しくなると、神経難病療養者は病気の進行に対する不安と、継続して受けられるケアや療養場所の確保に心を悩ますこととなります。

安心して地域で生活できるといことは、自宅でも病院施設でも、必要に応じて、両様の場を選択でき、また、いつでも戻れるという保証があることにより、成り立つものと考えます。その観点から捉えた長期的な療養施設の存在も、在宅療養者の安心のひとつとなるでしょう。

Circulating IL-12 p40 is Increased in The Patients with Sarcoidosis, Correlation with Clinical Markers

Masahiro Hata¹, Katsunori Sugisaki², Eishi Miyazaki¹,
Toshihide Kumamoto¹ and Tomiyasu Tsuda³

Abstract

Objective Sarcoidosis is considered to be provoked by highly activated Th1 lymphocytes. Because interleukin 12 (IL-12) is one of the most important cytokines for promoting Th1 reaction, we tried to detect IL-12 and its ligand IL-12 receptor in sarcoidosis patients.

Patients and methods We measured the serum concentration of IL-12 p40 and IL-12 p70 by ELISA method with serum obtained from 60 sarcoidosis patients, and compared the serum concentration of IL-12 p40 with other clinical markers of disease activity. Next, we examined mRNA production of IL-12 p35, IL-12 p40, IL-12Rβ1, and IL-12Rβ2 of sarcoid lymph nodes with semi-quantitative RT-PCR method.

Results First, we showed that circulating IL-12 p40 was highly increased in sarcoidosis patients and was related to various other clinical markers. In particular, it was correlated with the number of involved organs which means systemic disease expansion. Second, we showed that the mRNA expression of IL-12 p40 and IL-12 receptor β2 subunit was increased in sarcoid lymph nodes.

Conclusion Our data suggest that increased circulating IL-12 p40 is an important systemic marker for disease activity, and it reflects the increased interaction between IL-12 and its ligand IL-12R in sarcoid lesions of involved organs.

Key words: sarcoidosis, interleukin 12 (IL-12), interleukin 12 receptor (IL-12R), lymph nodes, th1 lymphocytes

(DOI: 10.2169/internalmedicine.46.6278)

Introduction

Although the cause of sarcoidosis is unknown, it is diagnosed histologically as forming characteristic epithelioid cell granulomas in involved organs (1). Previous studies suggest that sarcoid granulomas are formed because highly activated Th1 lymphocytes produce excess interferon γ (IFN- γ) (2). Till now, we examined which type of immunocytes worked in sarcoid lesions using immunohistochemical and molecular biological methods. The results showed that CD4⁺CD45RO⁺ T lymphocytes were working mainly around the granulomatous area (3), and the common T lymphocytes with same V β elements were detected in isolated involved organs in the same patient (4). Those findings suggested that activated and common CD4 lymphocytes play important roles in the for-

mation of granulomatous lesions in various involved organs.

In sarcoidosis patients, infiltrating CD4 lymphocytes are considered to be the Th1 type which spontaneously expresses IL-2 receptors and releases Th1 type cytokines (5-7).

As well known, interleukin 12 (IL-12) is one of the most important cytokines for inducing Th1 lymphocytes (8-10), and its reaction works through binding to interleukin 12 receptor(IL-12R)expressed on the target lymphocytes (11). In the present study, we measured circulating IL-12 p40 and evaluated its relation to clinical activity. Then, we also examined the mRNA expression of IL-12 and its ligand IL-12R in sarcoid lymph nodes using RT-PCR method.

¹Third Department of Internal Medicine, Division of Pulmonary Disease, Oita University Faculty of Medicine, Oita, ²Division of Internal Medicine, Nishibeppu National Hospital, Oita and ³Division of Internal Medicine, Shinbeppu Hospital, Oita
Received for publication October 1, 2006; Accepted for publication April 23, 2007

Correspondence to Dr. Katsunori Sugisaki, sugisakk@wbepu.hosp.go.jp