

神経難病の地域医療ネットワーク*

● 木村 格** / 今井尚志** / 久永成哉** / 菊池昭夫** / 松本有史**

Key Words : neurological diseases, medical network-ing, care giving, medical-welfare support system, mental support

難病を克服するための作業仮説

どんな重症の神経難病をもっていても、次の二つの条件が満たされれば、誰でも自分の思い描く生き甲斐と喜びに満ちた人生を送れるはずである。

その条件の一つは、「必要とする時について専門医療が円滑に受けられること、時には入院によって患者の病態を改善あるいは安定させ、介護者である家族が心身ともにレスパイトされることが」とである。条件の二つは、「避けることのできな心身障害と社会的不利益をできるだけ少なくし、精神的にこれらを受容できる生活支援体制を整備されること」である。

現在、全国の都道府県ではこの作業仮説に沿って「重症難病患者入院施設確保事業」と「難病相談支援センター事業」などの事業が推進されている。その中でもとくに重要なものは、「専門医療を円滑に供給するために都道府県ごとに難病医療ネットワークを構築すること」である。数の限られた専門医が地域での難病医療の需要すべてに答えることはきわめて困難である。ネットワークを創ることによって医師が相互に支援し合い、

他の専門医や一般診療医の参加を促し、全体の協力によって地域での需要を満たすことができると。実際、相互支援によって時間空間的な制限をなくし、地域格差のない医療提供体制による具体的な成果が報告されている(1-9)。

神経難病における地域医療ネットワーク

神経難病は一定期間の医療によって病気が完結することではなく、多くは長期にわたり、時には生涯にわたって専門医療の介入が必要になる。一方で、疾患の希少性と専門医の絶対的な不足から、個々の患者がそれぞれの地域で自分にもっとも適した専門医をみつけることはきわめて難しい状況にある。また、難病は特別な病気がという従来の概念から今でも国民の関心が薄く、専門医療を円滑に提供するための政策的あるいは財政的な支援事業も不十分であった。一般の臨床医にとっても難病患者を診察する機会はいわゆる限られており、難病について学ぶ機会も少ない。難病者の支援に参加する人もきわめて限られていた。

1997年(平成9年)頃になって神経難病患者が入院療養をしたい、人工呼吸器を装着して生活したいという希望をもって、その期待に対応ができない、入院や呼吸器装着を拒否する病院が報告されたりする事態に至った。こうした事

* Medical network for supporting patients with chronic neurological diseases.

** Itaru KIMURA, M.D., Takashi IMAI, M.D., Kinya HISANAGA, M.D.; Akio KIKUCHI, M.D. & Arifumi MATSUMOTO, M.D.; 国立病院機構宮城病院神経内科(〒989-2202 宮城県亶理郡山元町高瀬合取100); Department of Neurology, ALS Care Center, National Hospital Organization Miyagi Hospital, Miyagi 989-2202, Japan.

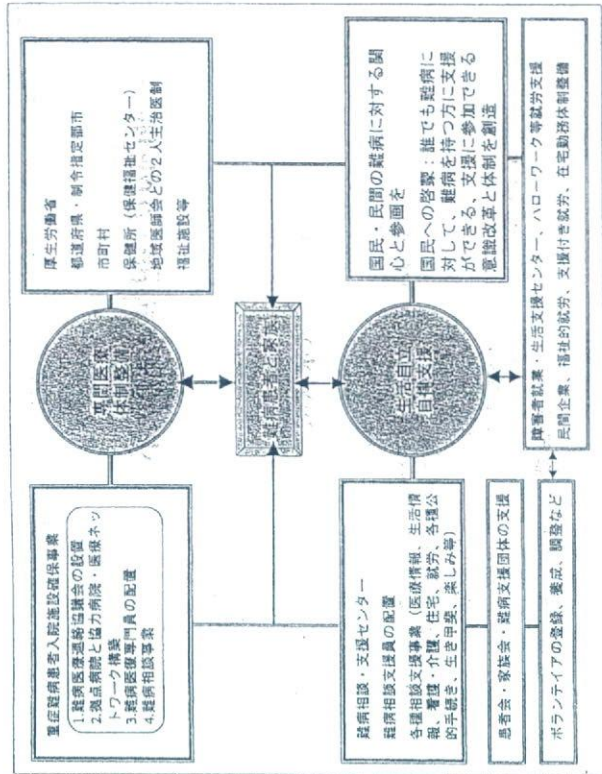


図1 難病を克服するための地域医療ネットワークと支援体制の仕組み

例が国会での議論になり、マスコミでも報道されて社会問題となった。それが契機となって、宮城、山形、大分県と首都圏をモデル地域に指定し、そこでできるだけ「理想的な難病医療ネットワークを構築して、実践する過程での課題を明らかにすることを目的に」モデル研究事業が開始された。難病ケアシステム委員会は専門医だけでなく、都道府県の難病行政担当者、保健所、一般の病院と地域医師会、そして、難病患者とその支援団体が参加し、それぞれが地域特性を尊重した支援システム創りが行われた。研究の成果から1998年(平成10年)には次の4つの事業が全国すべての都道府県に必要であることと報告した。具体的に、1999年(平成11年)からは「重症難病患者入院施設確保事業」が開始された。この考え方は、医療だけでなく福祉や一般国民の支持を得て全国横断的に実施され、

これらの仕組みは都道府県単位だけではなく、患者がどこに転居しても、旅行などで移動しても最適な治療を受けられるように都道府県を越えたより広域での医療ネットワークも必要であり、現在全国いくつもの地域で稼働している。

ネットワークの中で、とくに困難な課題、必要な入院施設を確保する対象については確定診断がなされていない。難病患者の入院目的には確定診断や十分なインフォームド・コンセントのため入院、病態の悪化や合併症の併発に伴う緊急入院、胃ろう増設や人工呼吸器導入のための入院、介護者の疲れを一時的に軽減するためのレスパイト入院など多様である。その他にも在宅が破綻した場合や最初から不可能なために病院が長期療養の場の一つ一つの病院に継続して長期療養も少なくない。一つの病院に継続して長期入院をすることが難しい場合には、在宅と病院、グループホーム、ケアハウスや身体障害者施設など他の長期療養の場を組み合わせて統合的に長期療養ができる環境を整備する必要がある(10)。

現在すべての都道府県で実施されている。図1にはそれぞれ地域で難病を克服するための地域医療ネットワークと生活自立を直接支援するための仕組みについてまとめられている。こ

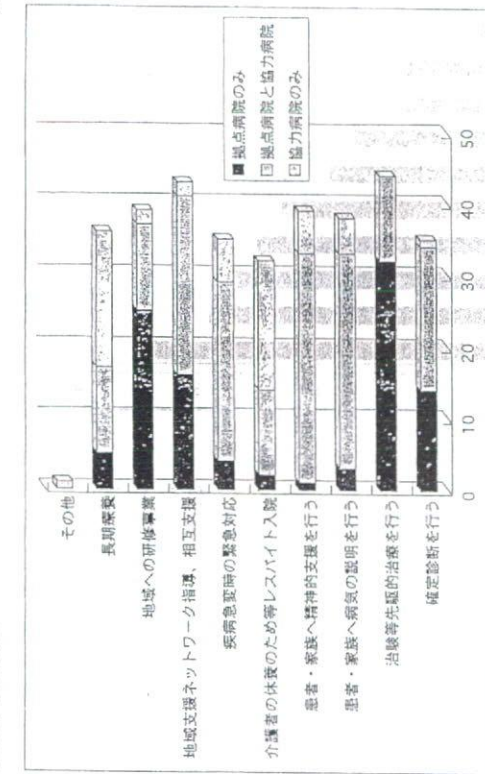


図2 難病拠点病院と協力病院に期待することは何か

重症難病入院施設確保事業の開始

1999年(平成11年)から開始された「重症難病患者入院施設確保事業」は宮城、山形などで実施された事業成果が全国的に普遍化された初めての事業である。この事業では次の四つのプロジェクトが実施されている。一つは、都道府県単位に地域特性を尊重した難病対策を企画、成果を検証するために「難病医療連絡協議会」を設立すること。二つには、難病医療を円滑に提供し、必要な場合には入院施設としての役割をもつ「拠点病院と協力病院」を指定し、利用者に公開すること。三つには、入院調整が困難な場合には難病医療専門員を配置し、医療ネットワークを活用して入院調整を行うこと。四つには、都道府県に少なくとも1か所に難病医療や生活支援に関してどのようなことでも相談ができて難病相談事業を開設することである。

事業の運営は国と都道府県がそれぞれ50%出資して実施される。都道府県によっては事業予算が少なく、十分な活動をすることが難しい状況にある。事業実施内容や質に地域格差があるにしても、少なくとも現時点ではほぼ全都道府県で実施されていることは評価される⁴⁾⁹⁾。

図2は都道府県の難病担当者が本事業での難

病拠点病院と協力病院に何を期待するかをまとめたものである。2006年(平成18年)1月に各都道府県に対して実施したアンケート結果からは、拠点病院には治療的研究など新しい治療の開発、地域への研修事業や地域医療ネットワークの指導、相互支援を期待している。協力病院には介護者のレスパイトのための入院、長期の入院療養を期待している。両病院には急変時の緊急対応、患者と家族に十分な病気の説明、患者と家族に対する精神的支援をも期待している。

図3には、難病専門員が自らの役割をどう考へ、実際の仕事の中でその役割をどの程度達成しているかについてアンケート調査結果をまとめた。医療ネットワークが活発に稼働することによって、従来個々の病院では対応が困難な事例も、ネットワークを活用した病院相互支援と調整役の難病専門員活躍によって徐々に地域難病医療の需要が満たされる環境が整ってきている。

全国横断的にみると、病状悪化や合併症のため緊急避難的な入院、介護者のための短期レスパイト入院の受け入れは確実に改善している。反面、現医療保険下では3~6カ月を超える長期入院の可能な病院は限られており、在宅療養に代わる長期療養の場の準備が多くの都道府県

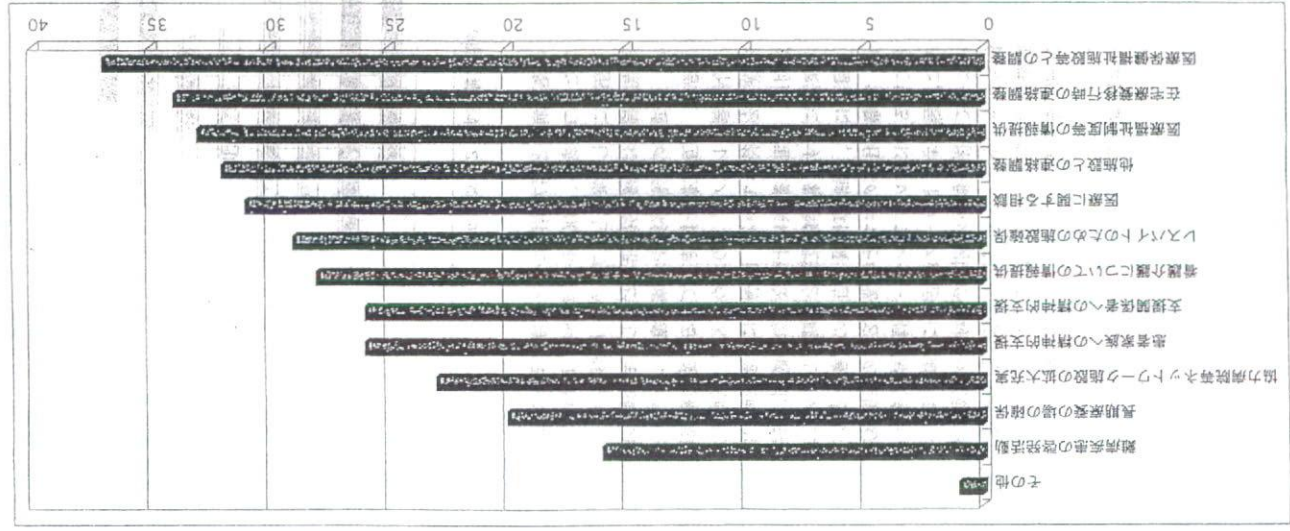


図3 難病拠点病院に期待することは何か

での緊急課題になっている。わが国の神経難病患者の20%前後を診療し、入院治療している国立病院機構難病院では、他の病院では困難な中長期入院患者を積極的に受け入れる努力をしている⁴⁾⁹⁾。今後の医療保険制度の動向に強く影響を受ける長期入院療養については従来の治療方向も見据えた関係者間での対策が必要である。日本神経学会診療向上委員会の活動、学会の教育認定病院や担当医名の公表など、利用するサイドに立った役割に立つ対策が期待されている。

全国横断的な難病医療ネットワークと情報の共有

現在、都道府県ごとの難病専門医療機関名と担当医師名、所在地、連絡法を登録し、インターネットを介して利用者に公表している。中でも厚生労働省健康局疾病対策課の援助で運営されている難病情報センター(www.nanbyou.or.jp)からは全国(www.nanbyou.or.jp)からは全国の大学病院リスト、国立病院機構医療機関リスト、「ALS全国情報ネットワーク」に参加している病院と担当医が公開されている。難病政策「神経難病患者在宅医療支援事業」に登録されている全国7プロックの拠点病院名と専門医名、とくにCreutzfeldt-Jakob病(CJD)については、CJD担当専門医名、所在地、連絡先が公表されている。難病情報センターへは連日きわめて多くの問い合わせがあり、実際に利用(平成9年)度「ALS等神経難病の療養環境整備に関する研究班

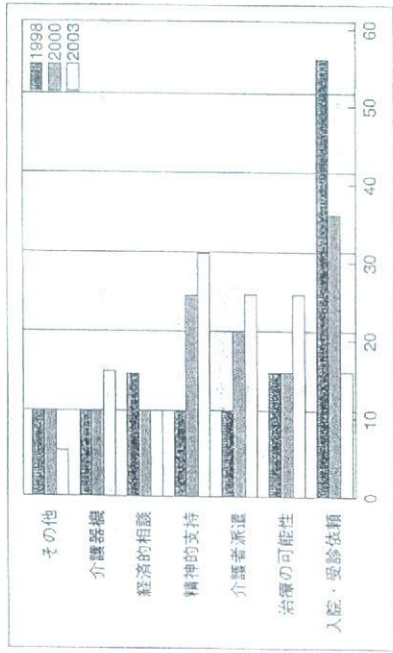


図4 相談事業が地域の難病医療の質、支援体性の質を向上させる

(主任研究者・佐藤 猛)「1998年(平成10年)度からの「神経難病情報整備研究班(主任研究者・木村 格)」、1999年(平成11年)度から3年間「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(主任研究者・木村 格)」、2002年(平成14年)度から3年間「特定疾患の地域支援体制の構築に関する研究班(主任研究者・木村 格)」、さらに2005年(平成17年)度からは「重症難病患者の地域医療体制の構築に関する研究班(主任研究者・糸山泰人)」と「特定疾患患者の自立支援体制の確立に関する研究班(主任研究者・今井尚志)」で情報が管理されている⁴⁾⁵⁾。

相談事業は地域支援の質を向上させる

地域ごとに寄せられる難病に関する相談内容を分析し、個々の要望に対処することは当該地域での難病支援体制の質を大きく向上させることが検証された。図4にモデル県での年度を追った難病相談内容の変化を示す。相談窓口設置当初にはどうしたら専門医や専門病院に受診できると、入院ができるかなど専門医療へのアクセスに関する質問が多く、これは当時の難病情報発信の不十分さを指摘したものである。地域ケアシステムの整備や病院の紹介などアクセスの情報が充実するに従って相談内容は、病状について、新しい治療の可能性について、介護スタッフの派遣や支援機器、医療費の軽減策など相談窓口本来の質問が多くなっていく。これらの研

究成果から、地域難病支援体制の構築とその質の向上には相談窓口の設置の必要性を提言した。

全国に難病相談支援センターを設置する

上記の提言が具体化し、2003年(平成15年)度から3年間に全国都道府県に難病相談支援センターが開設されることになった。ここでは地域で療養される難病患者と家族が抱える医療、療養、福祉あるいは生活上の困難、悩みや不安を解消するいわば在宅支援の拠点ともなすべき場所である。国庫から50%と都道府県事業費50%によって企画、運営され、調整役として相談支援員が配置され、電話や面接による相談、患者会活動の支援やさらには就労や就学の問題についても支援が受けられる⁶⁾。2006年(平成18年)10月時点では全国44都道府県で難病相談支援センターが開設され、まもなくすべての都道府県で開設されるものと思われる。

これに平行して難病相談支援センターの理想的な在り方、役割、運営形態について、これを利用する難病患者と家族の視点から充分検討し、実施母体の都道府県に提言すべきという目的で「全国難病センター研究会」が設立された。難病患者と家族、支援団体を中心に、学識経験者、制度設計の立場にある超党派国会議員が参加して活動をしている。これまでに札幌市、神奈川県、川崎市、神戸市、東京都、仙台市、静岡県と年

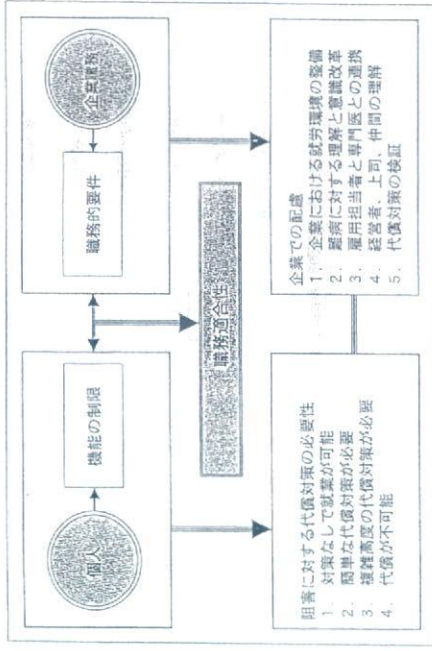


図5 どんな難病をもっていても就労ができるために必要なシステムとは

2回の研究大会を開催し、報告書を刊行している。今後、第8回研究大会は左賀市で開催が予定されている。この研究を通して、「重症難病患者入院施設確保事業」や「神経難病患者在宅医療支援事業」、保健所での難病患者の相談会、訪問相談事業などとの連携を活用し、一人ひとりの難病の方に対して役立つ相談と支援事業を検討し、実際に展開している。

就労も大きな生き甲斐になる

難病をもっていても働ける能力があっても雇用の機会が少なく、安定した就労を継続することが難しい。現在、厚生労働省職業安定局障害者雇用対策課の主導で「難病者の雇用管理に関する調査研究」が組織され、新たなルールと解決策に挑戦している。現状把握のために全国9,000人の難病者を対象に就労に関するアンケート調査を実施し、解析が進んでいる。従来からの問題、企業と就労条件に対する共通認識の不足、就労環境や就労条件に対する配慮の不足、障害者認定のない難病者に対する企業の優遇処置の必要性が明らかにされた。

さらに具体的に、通勤手段の確保や車椅子使用者のトイレ、休憩室など勤務環境の整備の必要性から、障害をもって就労できる必要な技術や知識の研修、パソコンなど多様な障害者に対す

る補充対策、出勤や労働時間に対する柔軟な個別の調整、通院や休養、療養に要する時間に対する配慮など、企業の上司や仲間などの病気にに対する共通理解と相互支援の意識改革がこれからの課題である。これら諸条件を整備されれば(図5)、わが国が抱えている若年者の労働力の弱体化を補完できる新たな労働力を生み出せる可能性も期待できよう⁷⁾。

生きている勇気を生み出す難病支援

筋萎縮性側索硬化症を一つの疾患モデルと仮定して考えてみるとわかりやすい。最初に提言した作業仮説に沿って十分な支援体制を整えば、現在の患者本人と家族への過剰な経済的負担、家族の介護職性など精神的負担が減少し、誰でも気軽に人工呼吸器を使用して生きる選択ができるし、生き続けようとする勇気ももてるであろう。現実には、筋萎縮性側索硬化症で調査すると人工呼吸器を装着する方は全国で30%にも満たないし、もっとも恵まない環境の地域でさえも50%に満たない状況にある。

もっとも必要なことは、「難病患者と家族がいかに勇気をもって生きる決心ができ、それを実現できる社会条件を満たして行く」ことである。さまざまな手記からは、「人は誰でも条件さえ許されれば生きていきたいし、生きて希望のある生

話を続けたい」という心の奥にある強い訴えを感じ、この生きたいというあたりまえの希望を実現するために、医療環境と生活支援体制の上で立った精神的な支え(mental support)ができてくる仕組みを創ること、どんな重度の病気で、その困難なゆえに果敢に挑戦し、それを克服して生きる勇気ももてる【生きるという魂を支える】支援(spiritual support)が必要である。残念ながら、現在わが国には専門職としてこの役割を担える人はきわめて少ない。今できることは、難病医療スタッフだけではなく、すべてのケアに携わる人が、この考え方を実践し、その中からやがてこの領域の専門職が育成されることと考える。患者自身やそのご家族が、同じ病をもつ人に対してこれまでの経験や思いを相談とカウンセリングに活用するによって、これまで医療専門スタッフが到達できない心からの支えを得ることができ、難病を支援するということは難病患者と同じ気持ちになり、同じベースで、同じ方向に一緒に進むことである。そして、1人でできないことは2人で、2人でできないことは皆で助け合うと可能になる。これがネットワークであると思う。

文 献

- 1) 木村 格, 神経難病に対する地域支援ネットワー

- クの役割と展望. 医療 2003 ; 57 : 521-4.
 2) 木村 格, 地域で支援できるしくみが創られています. 難病と在宅ケア 2004 ; 9 : 7-10.
 3) 木村 格, 関 晴朗, 亀谷 剛. 神経難病の全国ネットワークの現状と将来 : 今, 全国で難病患者支援のネットワークが稼働し, 効果をあげている. Modern Physician 2002 ; 22 : 637-43.
 4) 木村 格, 関 晴朗, 亀谷 剛. 国立医療機関を核にして全国に神経難病ネットワークをつくる. 医療 2002 ; 57 : 230-5.
 5) 木村 格. 神経難病に対する地域支援ネットワークの役割と展望. 医療 2003 ; 57 : 521-4.
 6) 暮名由一郎. 難病時慢性疾患患者も就労実態と就労支援の課題. 日本障害者雇用促進協会障害者職業総合センター調査研究報告書, No.30. 東京 : 三協工業株式会社 ; 1998. p. 1-198.
 7) 木村 格. 厚生労働科学研究費補助金難病性疾患克服研究事業「特定疾患の地域支援体制の構築に関する研究班」平成16年度研究報告書. 東京 : 厚生労働省 ; 2005.
 8) 木村 格. 神経難病患者のメンタルヘルス. Clinical Neuroscience 2002 ; 20 : 542-3.
 9) 木村 格. 神経難病患者への支援ネットワーク. ターミナルケア11月号増刊号. 非悪性疾患の緩和ケア. 東京 : 晋海社 ; 2004. p. 126-30.

* * *

Research to Improve Standards of Care

paralytic history, followed at the neuromuscular sector of UNIPSP/EPM that answered Fatigue Severity Scale (FSS) questionnaire in the first evaluation. We compared patients with PS and PPS using χ^2 analysis with significance level ($p \leq 0.05$) and OR value with 95% confidence interval.

Results: The whole group was composed of 181 women and 122 men, mean age 46 (25-78±9.5) years. Eighty-eight (29.0%) patients had PS and 215 (71.0%) had PPS. Non-fatigue was found in 52 (53.1%) in PS and 46.9% in PPS group. Fatigue severity was worse in the post-polio syndrome: mild fatigue was observed in 16 (34.8%) patients with PS and 30 (65.2%) with PPS. Moderate fatigue was present in 10 (18.9%) patients with PS and 43 (81.1%) with PPS. Severe fatigue was found in 10 (9.4%) patients with PS and 96 (90.6%) patients with PPS. There was a significant statistical difference between groups in the severity fatigue variables.

Conclusion: Fatigue is presenting in both groups; however, fatigue is high more frequently and most severe in the post-polio syndrome than in the poliomyelitis sequelae group.

Acknowledgement: The study was supported by CNPq.

P11 COMMUNICATION METHODS FOR ALS PATIENTS USING A TELEVIEWED MOBILE PHONE SYSTEM

IMAI T¹, TSUBAI T¹, SHIZAWA S¹, KURIHARA K², OSUMI E³, MATSUO M⁴

¹Miyagi National Hospital, Wazari, Miyagi, Japan, ²Miyagi Council for Intractable Disorder, Sendai, Miyagi, Japan, ³Nishitaga National Hospital, Sendai, Miyagi, Japan, ⁴Fuzon Co. Ltd., Morioguchi, Osaka, Japan

E-mail address for correspondence: imai@nrth.go.jp

Background: ALS is a progressive neurodegenerative disorder, and dysarthria worsens gradually. The patients in advanced stages of this disease are not able to join in social activities or enjoy self-supporting life.

Objective: To determine the utility of a televised mobile phone system as a means of communication support for ALS patients.

Methods: A 48-year-old male ALS patient living in Chiba City cooperated in the study after informed consent. He had been living with the disease for six years and wearing a mechanical ventilator for four years.

Stage 1. Preliminary experiments were performed on telecommunications using a televised mobile phone system between the Study Group Secretariat in Miyagi National Hospital and the patient's room in Chiba City with technical aids provided by a visiting technician.

Stage 2. In an educational session for patients with intractable disease, sponsored by the Miyagi Council for Intractable Disease Care, the patient provided a remote

17th International Symposium on ALS/MND

lecture on peer support from his room to the venue via the televised mobile phone system.

Results: 1) Preliminary experiments: the telecommunications between the Study Group Secretariat and the patient's room were successful with good quality in both sound and images. 2) A total of 90 people participated in the session, including patients' families and medical care personnel. The lecture with the theme "Peer Support - Empower Our Fellows through Creation" took place using the televised mobile phone system, featuring the patient's images from his room in Chiba City and voices generated by a computerized communicator into which he input sentences by himself. The participants at the venue in Sendai City were able to listen to the lecture while watching the lecturer being projected on a screen. However, the voices were much less audible, owing to sound distortion, compared to the preliminary experiment when the volume on the speaker system was maximized. This was possibly because of the spatial situation at the venue where the system was used and the system's acoustic performance (i.e. personal computers, mobile phones, and speakers).

The session was highly rated by the participants. Their opinions included "I was deeply impressed by the patient's first-hand talk and I highly appreciated the use of the TV phone system", and "The use of the latest equipment by patients will extend the range of their daily activities and lead to their self-fulfillment". These opinions suggest the possibly increased feasibility of care support, including peer support, provided by a patient for other patients, using the televised mobile phone system.

Conclusion: In recent years there have been increasing opportunities for ALS patients wearing a mechanical ventilator to go outside their home, which imposes significant financial burdens associated with caregiver allowances, transportation fees and other expenses. In the present study, the use of the televised mobile phone system enabled the patient to make the remote lecture without the aid of caregivers. This system will enable patients with intractable disease to join social activities and may help them enjoy self-supporting life.

P12 PERSONAL COMPUTER - COMMUNICATION RESTORATION SOLUTIONS FOR THOSE WITH ALS/MND

GALLAGHER K

Taiwan MND Association, Taipei, Taiwan

E-mail address for correspondence: apprenicboy@gmail.com

Background: Taiwan is estimated to have between 800 and 1000 people with ALS/MND, but the true figure remains unknown. Of the around 250 registered with the Taiwan MND Association, over half have been identified as requiring AAC support. However, only a minimal number have actually received a communication aid, something the Association urgently seeks to redress. As standard AAC strategies will take time to reach these shores, and with limited government fundings, other solutions are needed. This report should be read from a

論文

在宅・遠隔医療のためのテレレイジシステムI-PETの設計と試作*
—ネットワーク対応面ディスプレイ系と障害者対応入力系—

嶋飼英嗣*¹, 白井邦人*², 栗本育三郎*³, 今井尚志*⁴

Tele-existence System: Information-PET for Remote Medical Treatment
-Development of Face-to-Face Display and Input System for Handicapped Person using Network -

Hidetugu HATOGAI, Kunihito USUJI, Kusaburo KURIMOTO and Takashi IMAI

Today, many of serious illness nerve incurable disease patients choose recuperation at home positively as selection of the place of long-term medical treatment. Nerve incurable disease patients are difficult to take broad communication, because they lose exercise functions of mainly voice, hand and feet. Therefore, it is necessary to establish the network for supporting a patient. To realize establishment of I-PET and use it smoothly, we did design and trial manufacture of I-PET and basic communication experiment with Nishitaga National hospital in Sendai. According to the experiment, we confirmed that Small I-PET is useful to the experiment for realizing better communication space.

Key Words : Tele-existence, Device independent, face-to-face communication

1. 緒言

現在神経難病の効果的治療法は見つかっておらず、発症初期の患者は、絶望感にさいなまれる場合が多い。先輩の重症神経難病患者は、四肢の運動機能障害を持ち、人工呼吸器などを装着し、在宅で活動的に生活している人もおり、発症したばかりの患者が先輩患者と会うことで、前向きな姿勢を取り戻すというケースが多々ある⁽¹⁾。先進的な地域では年に数回病院、保健所、ALS協会主催の交流会が行われるが、患者本人とその家族に相当な負担がかかり移動範囲も限られる。

また、地域での取り組み方によって格差が存在する⁽²⁾。

そのような状況を打開するために、地域が各々密接な関係を持ち、効果的なサポート体制を築く必要がある。これまで国立西多賀病院の木村、今井らを中心として、「特定疾患の地域支應体制の構築に関する研究」が行われてきた⁽¹⁾。これらは、医療機関相互の連携と情報公開を主眼として、全国の医療情報ネットワーク作りが継続されている。しかしながら、効果的な電子メディア端末の提案、在宅での利用、ネットワーク作りは、まだ行われていない。そこで我々は、これまで神経難病のための在宅・病院・地域を繋ぐネットワークを用いた、様々な機能支援システムの提案を行ってきた^{(3) - (7)}。

本研究では、患者が病気の告知を受け取る際に先輩患者とコミュニケーションをとる場面を使用環境として想定し、同じ空間に存在しているようなコミュニケーションを実現するテレレイジシステム (遠隔存在感) システム Information-PET の設計を行い、その中で今回、ネットワーク対応面ディスプレイ系と障害者対応入力系を備えた試作機の製作・評価を行った。さ

* 原稿受付 平成17年3月23日。
* 1 学生会員、木更津工業高等学校専攻科 (〒292-0041 千葉県木更津市海見台東 2-11-11)。
* 2 非会員、木更津工業高等学校電子制御工学科 (〒292-0041 千葉県木更津市海見台東 2-11-11)。
* 3 正会員、木更津工業高等学校情報工学科 (〒292-0041 千葉県木更津市海見台東 2-11-11)。
* 4 非会員、国立西多賀病院 (〒982-8555 宮城県仙台市太白区釣取本町 2-11-11)。

日本福祉工学会誌

Journal of The Japan Society
for Welfare Engineering

別刷

2006年8巻1号
(2006年5月31日発行)

日本福祉工学会

らに、通信実験によりその有用性や問題点について調査・検討を行ったので以下に報告する。

2. 神経難病を取り巻く現状
2.1 神経難病と地元在住患者の症状

神経難病とは、運動にかかわる脳や神経の神経細胞が、変成、消失して起こる疾病の総称である^(a)。特に神経細胞が原因不明の変化を起こし死滅する疾病を「神経変性疾患」と呼び、他に自己免疫が関与するものと考えられるタイプの「免疫性神経疾患」と呼ばれるものもある。図1に各疾病の代表的な疾患を示す。発症すると、大脳の奥深くにある脳幹、中脳から後頭部付近の小さな神経が破壊され、これにより破壊された神経の部位と各疾病の症状は関連している。現在では遺伝子変位による疾病の分類も一部で併用されている。病状としては、運動機能が徐々に失われ、四肢の運動機能障害により、ほぼ1～2年で寝たきりになり、また呼吸を司る筋の萎縮により、呼吸障害を起こすことも多い。しかし、一部の例を除いて、患者の多くは精神、知的機能については正常で、この点で精神病や神経病とは異なっている。現在は、発症原因が不明で効果的治療法が見えていない。

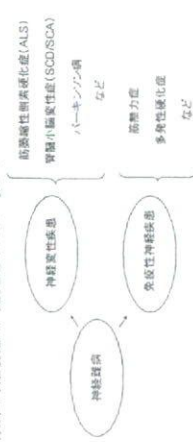


Fig.1 Kinds and representative diseases of the nerve incurable disease

2.2 神経難病に対する保健・医療・福祉の取り組み
神経難病を発症すると四肢の運動機能が奪われるため、長距離の移動が患者に大きな負担を与えることにより困難となり、コミュニケーションをとる機会が極端に減ってしまう。そのような状況を打開するために、様々な活動が行われている。

その一つとして、ALSを支援する機関として各県に一つの割合で日本ALS協会が設置されている。主な活動としてALS総会の企画・運営、ALS患者の訪問、機関紙の発行、患者が海外の講演や集いに参加する際には、募金の呼びかけ、遠征の付き添いなどを行っている。また、協会だけでは難しい活動は、各地域の保健所やホームヘルパーなどと協力して行っている。その他にも、定例会や患者家族と医師、先輩在宅患者家族と発病した患者とのコミュニケーションの場の提供、医療分野では各病院の情報流通の高速化、地域

レベルでは難病対策事業として保健、医療、福祉分野の各関係者の会合、国際的なものとしてALS国際会議の開催などが行われている⁽²⁾。

2.3 神経難病における広域ネットワークの必要性
今日、人工呼吸器を装着するなどの重症神経難病患者の多くが長期療養の場の選択として、在宅療養を積極的に選んでいる。在宅療養を円滑に、安心して継続できるための条件として、いつでもどこでも入院受け入れを含めた専門医による治療と指導を受けられる環境整備が求められる。

これを現実にするためには、各都道府県単位で複数の医療機関が相互の過不足を補い合い、都道府県全体のネットワークの中で専門医療の量と質を担保しなければならぬ。そのためには、まず都道府県毎に協力できる医療機関の情報の公開が行われ、相互理解に立つ連携が図られることが求められる。

Table.1 The medical information network that was strengthened by Kimura group

年度	都道府県代表施設	協力病院	合計
平成9年度	83	190	273
平成14年度	91	320	411

3. 神経難病患者を取り巻く問題点と解決策

3.1 現在の神経難病患者を取り巻く問題点として、病院などの医療機関や民間などでの保健機関、また福祉の各機関の間での情報のやり取りがスムーズに出来なければならぬことや、在宅療養患者や入院療養患者間、またその家族間でスムーズなコミュニケーションがとられなければならないことがあげられる⁽⁴⁾⁻⁽⁷⁾。

- (1) 同じ症状でありながら前向きに生きている人がいることを知らずに、一人で絶望に落ち込んでしまう人がいる。
- (2) 医療の観点から、初期の患者の教育が出来ない。
- (3) 福祉の先進地域の情報が得られない。
- (4) 重度患者になった後、外界との接触が無くなり、脳が刺激を受けないことにより病状が悪化する。

これらの問題を改善するために、従来の方法として患者間がコミュニケーションをとる場を提供することを目指して、定例会が行われている。しかしながら、定例会が集まるということは、実際に患者が会場へ移動しなくてはならないため、患者への負担が大きくなり、患者が移動する際には大きな負担となる。付きたる患者の家族にも大きな負担がかかる。さらに、この定例会は移動の問題により限定された人のみが集まりとなり、ウェブサイトを介した情報提供も行うことが、ウェブサイトの管理は、更新や掲示板へのいたずら防止などは定期的に行わなければならないため、神経難病患者には困難な作業である。

3.2 新しいメディアを用いた解決策
上述のような問題点を解決するために、より広域で包括的なネットワークの構築が必要である。実際には、神経難病に関わる多くの方々の努力により人のつながりは確実に広まっている。しかし、現在は紙や文書、会合によるものがほとんどであり、また、会合や会議などには、患者が家族の援助を受けながら出席しなければならず、大きな負担がかかっている。

こうした背景より、先に述べた人のネットワークにコンピュータの技術を取り入れたネットワークを構築することで、図2に示すような関係者間のスムーズなコミュニケーションネットワークを実現し、それによって患者とその家族にかかる負担を減らし、患者が前向きに生活する手助けができればと考えている。

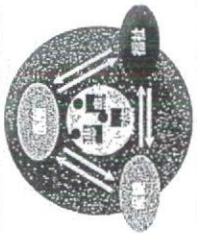


Fig.2 The ideal network for patients

4. Information-PETの設計と試作

4.1 Information-PETの設計概念

現在保健、医療、福祉、地域社会の間で円滑なコミュニケーションがとれているとは言えない。さらに、昨今のネットワーク端末は操作が複雑なため、神経難病患者やお年寄りのネットワークへの参加が難しくなっている。この点で各機関や人々の間でこのネットワークの確立を妨げていると考えられる。これまで我々は、これらのネットワークを確立する手段として、コミュニケーションを行うため、新たなネットワークコミュニケーション端末として、Information-PET (以下IPET) の設計を提案してきた⁽⁸⁾⁻⁽¹⁷⁾。

図3にI-PETの設計概念図を示す。I-PETは、神経難病患者やお年寄りなど複雑な操作を苦手とする人々でも容易に利用可能で、またベタベタの親指の親指点でも容易に親指が動くように、生活に密着した、親しみやすいインターフェースでなくしてはならない。持ち運びが簡単でどこからでも通信が出来るようにモバイル機能を持ち、単なる通信装置として通信のみを行うものではなく、利用者と通信者が視線を合わせながら対面でき、あたかも隣に居るような臨場感のある通信を行えるようなテレレイジシステム (遠隔存在感) 機能を備えたものを目指す。

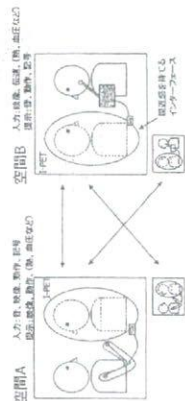


Fig.3 A design concept of I-PET

4.2 I-PETのシステム構成
4.2.1 I-PETの要求仕様

システム要求仕様を表2に示す。I-PETは、鳥のようないろんな系を持ち、ネットワーク対応面ディスプレイ系、提示系、駆動系、障害者対応入力系、通信系から構成される (図4参照)。以下に、各系の説明を記す。
(1) ネットワーク対応面ディスプレイ系：あたかも目の前で会話するように、視線を合わせた通信を行える。

- (2) 提示系：会話の出来ない障害者が意思を伝達できる。
- (3) 駆動系：通信者が遠隔で操作を行える。
- (4) 障害者対応入力系：障害者が意思入力を行える。
- (5) 通信系：提示系、駆動系、入力系の通信を行う。
- (6) 外部入力：外部カメラや音声入力装置の利用できる。

Table.2 System requirements of I-PET

システム	機能要素	機能
ネットワーク対応面ディスプレイ系	カメラ、ディスプレイ、マイク、スピーカー	視線を合わせたコミュニケーション
提示系	LED、LCDなど	患者側の意思の提示
駆動系	モーター	相手側の音声入力による
障害者対応入力系	LED、LCDなど	視線を合わせたコミュニケーション
通信系	ネットワーク、音声入力装置	視線を合わせたコミュニケーション

4.2.2 ネットワーク対応面ディスプレイ系
ネットワーク対応面ディスプレイ系を図4中の線部として示す。従来のテレビ電話、テレビ会議システムでは、専用の入出力装置が必要な場合に接続でき

ない問題点が挙げられる。そこで我々は専用の入出力装置が接続できるような、独自のシステム構築を行った。神経障害患者は、手足が特に動かないため顔周りに特におよび表情の情報が必要であるために、視覚を重視すること、口、目の情報を重要視した。カメラ構造を用いて対面ディスプレイとなり、WebCam を用いてネットワーク対応とした。

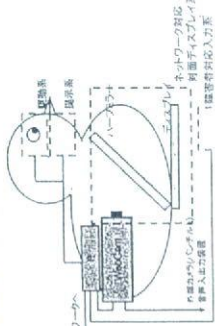


Fig. 4 System composition of I-PET

4. 2 障害者対応入力系
障害者対応入力系は、図 5 に示すような通信ボックス (Information Interchange Interface, I³) と名付け I-Cube と呼ばれ) を用いることで、文字による意思伝達が困難な利用者がセンサーやスイッチを使用して意思の伝達を行えるようになっている。図 6 に使用風景を、図 7 にシステム構成図を示す。I³ は、RS232C と汎用入出力をコミュニケーションユニット、駆動系、医療診断機器に接続できるようにしたもので小型サーボとなっており、java でアプリケーションを記述し、ホームページを介してコントロールできる。

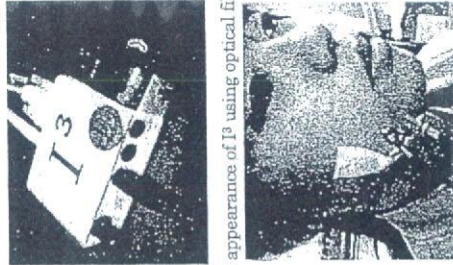


Fig. 5 An appearance of I³ using optical fiber sensor

Fig. 6 A use scene of I³ using optical fiber sensor

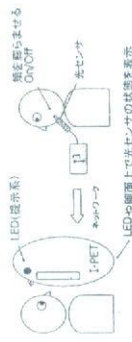


Fig. 7 A example of non-verbal communication

4. 3 I-PET の試作
実験に試作した I-PET の外観を図 8 に示す。今回試作した I-PET は、WebCam、ディスプレイ、ハードミラーで構成し、ネットワーク対応対面ディスプレイ系を実現している。ディスプレイは、ボタン一つで左右反転するようになっている。標準画面をミラーで反転した時のような、鏡に映したような左右反転した画面になるのを防ぐことが出来るようになっていて、ディスプレイを映すミラーに誘電体コーティングハーフミラーを使用するため、2 重映りが防がれ、通信者同士が視線を合わせやすくなる画面が実現できた。



Fig. 8 An appearance of prototype I-PET

4. 4 テレレイグジスタンス・インターフェースの試作
4. 4. 1 テレレイグジスタンス・インターフェース
図 3 に示したようなテレレイグジスタンス環境を実現するために、I-PET を外部からコントロールできるようにする必要が考えられる。そこで、WebCam のカメラコントロールを司るコントロール部と WebCam を外部から制御できるユーザーインターフェース部の試作を行った。

4. 4. 2 テレレイグジスタンス・インターフェースのコントロール部
I-PET の映像通信には、対面通信系の一部として I-PET 内に取り付けられている WebCam を用いる。WebCam は、LAN と電源に接続するだけでインターネットに動画配信できるカメラサーバである (8)。また、高速で映像を転送するために、効率の良いビデオ圧縮方式である Wavelet 変換を採用しており、JPEG 方式よりも高い圧縮率で映像をインターネットに転送できる。その他にも、最大 30 フレーム/秒の画像伝送や、最大 100 名までの同時アクセス、高解像度の画像の配信が可能などの特徴がある。また、外部接続用の

RS232C ポートを持ち、これを利用して音声入出力機能 (サウンドボックス) やパシフィック/ズーム機能 (外部カメラ) などの拡張が可能である。

通常、WebCam から送信される映像は、WebCam にあらかじめ登録されている Web ページを開くことで見ることが出来る。このページのみで WebCam の様々な画像調節機能を利用することが可能である。また、Web ページの内容を変更することも可能である。しかし、元から登録されているページの内容変更は難しく、また元に戻せなくなる可能性もあるため危険である。

そのため、今回は WebCam の Web プログラミングによって、I-PET 利用に適した Web ページの試作を行う (10)。図 9 に Web プログラミングによる WebCam の制御関係図を示す。Web プログラミングは、ユーザーが HTML を使用して Web ページを作成し、ブラウザで WebCam 用の Plug-in (Netscape Navigator 用) や ActiveX コントロール (Internet Explorer 用) をインストールすることで WebCam の映像をホームページに表示することが可能になるというものである。さらに、JavaScript を使用して WebCam に命令を送ることで、WebCam の制御も可能となる。今回は、ActiveX コントロールを用いて、Internet Explorer 対応の Web ページを試作する。

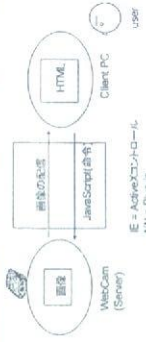


Fig. 9 Tele-existed control using Web programming

4. 4. 3 試作したユーザーインターフェース部
今回、医師と患者が I-PET を使用してコミュニケーションをとる場面を想定し、医師が患者と円滑なコミュニケーションを行うのに不可欠な遠隔カメラ操作機能を抽出し、I-PET のユーザーインターフェース部を作成した。通常の WebCam と外部カメラを切り替える。図 10 にそのユーザーインターフェース部のレイアウトを、表 3 にその制御項目を示す。

Table. 3 The control specifications for I-PET

制御項目	制御値
画面の拡大縮小	1/4, 3/4, 5/4, 10/4, 15frames/sec
視野角の調整	0deg, 15deg, 30deg, 45deg
カメラの向き	xt, xz, xl, xl
カメラのズーム	OVOFF
シリアルポート	OVOFF
プロシリアルポート	OVOFF
ヘルプメニュー	left, right, up, bottom
ズーム機能	web, tele, near, far



Fig. 10 A layout of I-PET control page

5. I-PET を用いた基本通信実験

5. 1 対面通信実験

試作した I-PET を使用し、仙台西多賀病院との通信実験を行った。今回の実験では、病院と在宅患者のみに限った匿名告知やその後の在宅化の場面を想定し、図 11 に示すように、仙台側に I-PET を置き、こちらはミラーにアクリル板を使用したネットワーク対応対面ディスプレイを置き、WebCam にはサウンドボックスを接続した。

実験の結果、I-PET を使用した仙台側ではクリアな映像で視線を合わせた対面通信を行うことが出来た。また、この時の映像伝送速度は 17~19 [frames/sec] であった。映画の画像伝送速度は 24 [frames/sec] であり、ビデオ電話の 1 対 1 通信が最大 15 [frames/sec] であることから、主に頭を中心とした通信であるならば十分な値が得られたといえる。音声通信の結果、音声と映像がずれるとは無く、スムーズな通信が行えた。また、医師・患者による主観評価が得られたので表 4 に示す。なお、今回の実験では、小型 I-PET による対面通信が可能かを主目的としたため、画質は主観評価で視線が合わせられたかに留め、伝送時間遅れや回線の品質などの考慮は行わなかった。



Fig. 11 A situation of communication experiment using prototyped I-PET from Sendai to Kisarazu

Table. 4 subjective evaluation of experiment

評価対象	主観評価
対面空間	臨場感があった
視線問題	視線が合った
話しやすさ	話しやすかった
ペイント型	話しやすかった
小型	置き場所に困らなかった

5. 2 アクセスマイク

今後の円滑なコミュニケーションについての通信実験において、最小構成の I-PET がネットワーク性能に有用であるかを調査する目的でアクセスマイクを行った。図 12 に示すように、仙台の西多賀病院に設置した I-PET に、木更津高専、著者宅より接続ユーザー教を 1 人～複数人として同時に接続し、その時の画像伝送速度を調べるという方法で実験を行った。

表 5 にアクセスマイク実験の画像伝送速度を示す。一人アクセス時は木更津高専、著者宅ともに滑らかな映像での通信が行える、画像伝送速度は 20[frames/sec]以上の値が得られた。現在の映画のコマ送り速度が 24[frames/sec]であることから、数値の上でも滑らかな映像が得られたといえる。5 人同時アクセスでは、仙台～木更津高専間では画像伝送速度は 15[frames/sec]であった。携帯テレビ電話の 1 対 1 通信での画像伝送速度が 15[frames/sec]であることから、顔のみを主体とした通信ならば十分な値が得られたといえる。また仙台～著者宅間では 5 人同時アクセスでもコマ切れの映像となってしまう、数値上でも 9[frames/sec]と低い数値であった。3 人同時アクセスまでならば 15[frames/sec]以上の値が得られた。



Fig.12 An experiment constitution figure of access experiment.

Table.5 Results of frame transmission number

接続ユーザー数(人)	画像伝送速度[frames/sec]	平均伝送速度[frames/sec]
1	20	41815
2	18	37772
3	15	34875
4	13	28707
5	9	34183
6	8	34579
7	14	34182

6. 結言

今回、神経難病患者が家にいながら対面で視病を台合わせ、同じ空間に存在しているような臨場感のあるコミュニケーションが取れるような環境を構築することを目指して、I-PET の設計、ネットワーク対応対応ディスプレイ系と障害者対応入力系を備えた試作機の製作・評価を行った。また、その実用性について検討するために、仙台西多賀病院の協力により I-PET 試作機を実際に遠隔地に置き通信実験を行い、その結果、

患者から病院サイドでの利用者の「顔、対面通信での臨場感が向上して、話しやすかった。」と今回製作したネットワーク対応ディスプレイ系がより良いコミュニケーション空間を実現するのに有用であるということが確認できた。また障害者対応入力系は、光センサーを用いての意思の入力を実現できた。

今後の課題として、自宅療養患者の方の協力を得て、実際に I-PET を使用した通信を実験で想定した環境で行ってもらうことにより、使用環境として想定している実際の現場での I-PET の有用性・問題点を調査することが必要であると考えられる。今回は主に利用者の主観評価と画像伝送速度で基本システムとして評価したが、円滑なコミュニケーションの評価については、今後評価尺度を検討する必要があると考えられる。

参考文献

- 木村・今井、特定疾患の地域支援体制の構築に関する研究 2002 年度厚生労働科学難治性疾患克服研究報告書、(2003)、pp.2-9.
- 栗本・森・ほか 2 名、地域神経難病とコミュニケーション支援-地域社会に密着した教育・研究課題-マの選定とその問題解決、日本高専学会、高等専門学校教育と研究創造教育実践事例集、No.3、(2002)、pp.2-9.
- 栗本、森、ALS 患者支援装置の設計と試作評価、日本福祉工学会第 4 回学術講演会、(2001).
- 塚本・内田・ほか、神経難病患者のためのメーチャルホスピタル構築のためのネットワークシステム、日本福祉工学会第 6 回学術講演会、(2002)、pp.53-54.
- 内田・栗本・ほか、福祉・保健・医療・地域コミュニケーション支援システム I-PET の提案、日本福祉工学会第 6 回学術講演会、(2003)、pp.61-62.
- 嶋崎・土屋・ほか 3 名、在宅、遠隔医療のためのテレレイジシステム I-PET の設計と試作、日本高専学会第 10 回学術講演会論文集、(2004)
- 嶋崎・白井・ほか 2 名、在宅、遠隔医療のためのテレレイジシステム I-PET の設計と基本通信実験、日本福祉工学会第 7 回学術講演会、(2004).
- 佐藤、「筋萎縮性側索硬化症を知る」葉の知識、Vol.49、No.5、(1998)、pp.10-11.
- (株) アルファオオノソフト、WebCamE10 ユーザーズガイド、(2000)、pp.41-47.
- (株) アルファオオノソフト、WebCam プログラマーズガイド、(2000)、pp.43-66.

特集 ALSの非侵襲的陽圧呼吸(NIPPV)ケアをめぐって

ALS診療におけるNIPPVの長所と問題点*

● 荻野美恵子*

Key Words : non-invasive positive pressure ventilation (NIPPV), amyotrophic lateral sclerosis (ALS), QOL, dysphagia, palliative medicine

はじめに

筋萎縮性側索硬化症(ALS)に呼吸障害を生じたときの対応としては非侵襲的陽圧呼吸(NIPPV)、気管切開、侵襲的人工呼吸療法(以下、TVと略)、酸素投与、抗不安薬や抗うつ薬の投与、モルヒネの使用などさまざまな方法があるが、これらはしばしば重複して用いられるが、それぞれの長点と悪い点を十分にインフォームドした上で、患者本人の意思を尊重し慎重に選択していく必要がある²⁾。

なかでもNIPPVは、ALS診療の場において近年急速に広まってきている。無呼吸や筋疾患などでもよく使用されるが、ALSの場合、通常球麻痺も伴うようになってくるため、他の疾患で使用する場合とは違った難しさがある。

本稿では、ALSの呼吸障害に対するNIPPVの長所と、気をつけておかなければならない問題点を述べ、できるだけその解決方法についてもふれる。

ALS診療におけるNIPPVの長所

1. 導入・離脱の簡便さ

NIPPVは気管切開のような特別の侵襲的手技を伴わず、マスクを鼻または鼻口にあてるだけのため、痛い思いをしないで導入でき、着脱が簡単に基本的にはいつでもやめられるため、抵抗感なく比較的容易に使ってみようという気になる。

特別な手技が必要ないため、外来でも導入でき、夜間だけとか呼吸困難を感じたときだけとか、必要なときだけ使用できるという利点がある。また、装着に特別な技術を必要としないため、外来で指導して在宅導入することも可能である。呼吸補助が必要な状態になったALS患者は通常、頸部四肢筋力低下もきたしていることが多いが、なるべくセツトアップした在宅の場合が多い場合は、外来でも導入できるといえるのは大きなメリットである。

2. 自然な会話が可能

TVでもスピーキングカニューレを用いたり、サイドチューブから酸素を流したりすることで会話することは可能であるが、鼻マスク式のNIPPVは自身の呼吸を使用するためより自然な会話ができる。

3. QOLの改善に有効

呼吸障害の初期においては呼吸機能が低下しやすい夜間の導入することで、日常生活動作

(ADL)や疲労感が改善し、より高いQOLを保てる場合がある。

NIPPVを使用する意思のある方には、できるだけ呼吸障害早期に夜間のみ導入するようにしている。とくに呼吸筋麻痺が四肢麻痺に先行するような症例は、夜間導入により就労なども継続可能になる場合がある³⁾。

4. 限度のある延命

閉鎖式でない分、換気能力に限界があり、誤嚥を防ぐこともできないためTVに否定的な考えをもった患者にとっては限度のある延命となることや居所となる場合もある。TVの導入を拒否している患者でもNIPPVは受け入れられる場合が多い。

これまでNIPPVの延命効果については効果があるという報告も、ないという報告もあり、エビデンスは確立していないが、これはNIPPVの導入時期にばらつきがあったため導入が早すぎてコンプライアンスが悪かったり、逆に遅すぎたために延命効果がなかったり、認容性に問題があったりしたことによる。

しかし昨年、導入時期を一定にしてRCTを行った研究で球麻痺が軽度の症例では有意差をもって約半年間の延命効果があったと報告された⁴⁾。

5. TVの希望の有無による長所

a. TVを希望している場合
TV導入を希望されている場合でも、TVに比べて自然な発声ができるとか、一定時間だけ用いることができるといった自由度の高いNIPPVはメリットがある。球麻痺が軽度の間は、いずれTVに移行するとしてもTVが必要とならないうる。NIPPVを用いるという選択肢もありうる。

b. TVの希望について迷っている場合
TVを希望するかどうかが迷っている症例には、とくにNIPPVを用いる意味があると考える。TV装着について考える時間を確保し、NIPPVを用いることにより呼吸器にある程度依存した生活を軽減することになり、よりTVへのイメージを理解しやすくなるため具体的に検討できる。

6. TVの希望のない場合

TVはしないといふ決めている症例でも、まだ死にたくない、もう少し時間が欲しいと思うとき、なぜTVを望まないかを深く掘り下げて理解する

必要がある。中には全例まったく自分の意志を表出できなくなる(totally locked in state : TLS)と思ひ込んでいる方もおられる。また、介さないで考えている方もおられる。また、介護の問題など工夫のしようがある場合もある⁵⁾。その上で本人の望む生き様から選択を望まないものであれば、次の選択として限界のある延命治療としてのNIPPVの使用を薦める。ある程度は時間を確保できるが、TVと同じではないので、とくに球麻痺が進行した場合はいずれは限界がくる。

d. TVもNIPPVも望まない場合

どうしてNIPPVも望まないのか理由を明確にする必要がある。とくに延命治療は望まないという漠然とした思いのなかでNIPPVも拒否するが、緩和医療は受けたいという方がおられる。NIPPVはALSの場合、延命治療として捉える考え方のほかに、呼吸苦をとるといふ緩和医療の一環という捉え方もできる。そのように話をするとNIPPVの使用に前向きになる方もおられる。どうしても使用したくないという方にも一度は装置自体をみせ、体験してもらおうようになっている。想像をして、体験してもらおうようになっている。ありうるからである。

6. 球麻痺のある症例の場合

球麻痺のある症例にはNIPPVは使いにくい。球麻痺と呼吸筋麻痺は密接な関係があり、NIPPVを用いて呼吸筋麻痺を改善することで球麻痺も改善することがある。

また、痰が出にくくするためにNIPPVが上手くいかない症例には気管切開を併用し、普段は気管カニューレをスピーキングとして一方方向性はキャップをして用いて、痰がからんだときは吸引するという方法でTVまでの期間を延長することができ。

NIPPVと気管切開を併用するのであればTVとどう違うのか疑問に思われるかもしれない。しかし、カフつきカニューレの違和感や発語のしやすさを考えると、そのような選択肢もQOL向上のためにはありえる。自験例でも呼吸筋麻痺と声帯麻痺が四肢筋力低下よりも先行し、感染を契機に気管切開をおいたものの、より自然に近い形で発声したという希望もあり、カフな

しカニューレを用いてNIPPVを直接気管カニューレに装着するバイレベルの呼吸補助を行っている症例がある。夜間のみNIPPV導入し、日中は仕事に復帰することができ、QOLを考えた選択となっている。

7. 胃ろう造設におけるNIPPV

呼吸障害がある程度進行してからの経内視鏡的胃ろう(PEG)造設のときもNIPPVは有効である。術中鎮静剤などにより呼吸不全になる危険性のある症例、具体的には%VCで50%以下の場合は必要時NIPPVによる術中の呼吸管理を行うことで、十分な鎮痛剤や鎮静剤を用いて手術にあたることができる。この場合、術中必要時のみ使用し、短時間で手技を終了することで術後には離脱が可能である。

ALS診療におけるNIPPVの問題点

以上述べてきたように、ALS診療においてNIPPVは非常に利点があるが、それではいいことづくめかという点、以下述べるような問題点もある。得てして長所は裏を返せば短所にもなりうる。なかには少しの工夫で解決できるものもあるし、気をつけてからなければならぬものもある。

1. 導入に際して

NIPPVの長所として、着脱が簡単に導入が簡便と述べたが、ときどき導入自体が困難な場合がある。導入が上手くいかない原因として、導入時期の選定の問題や球麻痺の有無、マスクをあてるだけで精神的に圧迫感を感じてしまうなど精神的な問題などがある。

a. 導入時期について

まず、方針はできるだけ早く立てておいた方がスムーズである。本当に必要なようになってから話し始めるのでは遅すぎる。誰しも身体状況が困難になってから、複雑なこと重要なことに立ち向かう気力はなかなかないという気分になってしまうこともままある。インフォームドコンセントのなかで呼吸障害が将来起こりうるということに言及するならば、安心できるようにどのような対処方法があるかも同時に説明しておく必要がある。元氣なうちに、冷静に考えられるうちにプレッシャーをかけないような話し方で話を始

めに呼吸を助け、どのような限界があるかを図表などを用いて説明する。いきなりマスクを顔にあてるのではなく、まず手に当てるなどして、圧のかかり具合などを肌で感じてもらう。つぎに本体と接続しないでマスクだけを顔にあてていようなら初めNIPPV本体と接続し、実際に体験してもらい、いやならすぐにマスクをとるからといって中止できることを確認しておくことと安心してつけることができる。

また、最初は圧の設定が高すぎると抵抗感をきたしやすいため、吸気圧(inspiratory positive air pressure: IPAP)は4 cmから7 cmの範囲から始め、EPAPはできるだけ低いほうがいい。機種によってEPAPの設定できる下限が異なるので、抵抗感が強い場合はより低いEPAPを選択できる機種に変更をするのもよい。

2. 球麻痺の症例について

球麻痺があるとNIPPVでは排痰困難の解消が困難なため上手くいかないこともあるが、前述のように球麻痺が軽度であれば、むしろ導入した方が嚥下障害がよくなることもある。また、排痰を促すために気管切開やトラヘルバーをおいたり、カフマシンやパーカッションを用いたり、排痰しやすくすることによりNIPPVが使用可能となる場合がある。

3. マスクの選定について

長時間使用すると、マスクがあたる密着部位に床ずれと同じように表皮剥離を生じる場合がある。マスクの種類を変更したり、テュエオアクタイプのような皮膚保護剤を張ることも有効である。NIPPVはもともと非閉鎖式なので、マスクからのもれにより神経質になる必要はないが、上方にもれると眼球が乾燥してしまうので、マスクの種類や形状をかえるか、厚目の皮膚保護剤を張って密着しやすくすることで解決できる。

NIPPV導入時には顔面の筋力も低下してきている場合が多いので、睡眠時には開口していることが多い。NIPPVを導入しなくても口腔内の乾燥が問題となっていている場合が多い。このような入眠時に口をあけて呼吸してしまう方は、鼻マスク式のNIPPVを導入することで口腔内の

乾燥が悪化し、熟眠できないうことがあり、また、換気も不十分となる。対策としては、NIPPVの加湿を調整したり、顎を押さええるチンバンドや開口を押さええる口唇テープの使用や口腔内の保湿ゼリーを使用することで改善することがある。

また、このような症例では、むしろ鼻だけでなく口までおおうマスクにして加湿器の設定を強めにすることでかえってNIPPV導入した方が楽になる場合がある。しかし、吸引のときなどはマスクをはずさなければできないことや会話時にしにくくなるなどの欠点もあるので、使用時点での状態をよく分析して最良の方法を選択する。

4. 経鼻経管を使用している場合

経鼻経管を使用している場合は、そのうえからマスクをすることになるため経管がマスクで圧迫されて皮膚にあたり、痛みを訴えたり、褥瘡になることもある。そのような場合は皮膚保護剤を添付した上に経管を通しマスクをすするようにする。なかには細い経鼻経管ならば通る穴のあるマスクがあるのでマスクの交換を試みる。着脱はしにくくなる。

呼吸障害の程度によってはPEG導入を考慮してもよい。嚥下障害よりも呼吸障害が先に進行する場合には、実際にはすぐに使用しなくてもPEG造設を行っておいたほうがNIPPVを使用するつもりがある症例の場合には有益である。

5. NIPPVの限界とTVと同様の問題

NIPPVはいずれは球麻痺が進行し、排痰できなくなることや呼吸が苦しくなり限界がくる。また、自発呼吸がますます弱くなり、換気が不十分となったときにやはり限界がくる。このような場合はTVを導入するのか、導入せずに緩和ケアを併用し終末期を迎えるのかという決断がせまられる。NIPPV導入時には限界がきたときにはどうするかもよく説明し、意思確認をしていく必要がある。また、NIPPVを使用しているうちにTVに対する考え方も変わる場合があるので、一度TVを導入しないと思いきや思いついても絶えず気持ちに変化がないか気を付けて確認する必要がある。

しかし、NIPPVでもさまざまな工夫で換気を改善することが可能である。たとえば、フルフレ

イスマスクにすると、IPAPをあげるとか、酸素を併用するなどの方法である。それも限界はあるが、一時的には限りなくTVの換気状況に近くなり、患者が限度のある延命を希望している場合には、どこまでそのような対応をしておくのかを手ゆよく話し合っ、方針を立てておく必要がある。24時間NIPPVになったときにはTVと同じように事実上離脱不可能となる。現在離脱後すぐに生命に危険が生じる場合はTVの離脱は現実的に認められていないため、NIPPVでも同様の問題が生じることになるからである。

6. NIPPVと終末期の緩和ケア

NIPPVを使用しても進行期には換気は十分となり、高CO₂血症による意識障害をきたすようになると、意識がなくなるとは呼吸困難感が生じ、NIPPVを使用していない症例の終末期と同じ問題が生じる。呼吸困難に対する自覚は意識障害の有無により症例により異なるため、必ずしも全症例に積極的な緩和ケアが必要になるわけではないが、筆者の経験では、呼吸苦の訴えが強い場合はモルヒネなどの使用が苦痛の軽減に有効である⁶⁾。

7. NIPPVと災害

いずれの機種も内部バッテリーはほとんどないので、災害時や外出時などに備え、外部バッテリーを用意するとよい。NIPPVはレンタルで保険の適応になっており、特定疾患または身体障害より保険の自己負担はない患者がほとんどためNIPPVを用いるにあたっての経済的負担はあまりないが、外部バッテリーは通常個人で購入になる。

おわりに

非侵襲的陽圧呼吸(NIPPV)を患者に試してみたいもの、あまり有効でないという印象を最初にもってしまつと、その後、他の患者にも積極的にすすめてなくなってしまう医師もいるが、以上述べたように、問題点に上手に対応し、

長所を生かせば、NIPPVは筋萎縮性側索硬化症症例のQOLの向上に大変役に立つ、積極的に使うことが少なかった施設もぜひ試してみるべきである。

文 献

- 1) ALS治療ガイドライン2002. 臨床神経 2002; 42: 670-719.
- 2) 荻野美恵子. 神経疾患の医療手順. 筋萎縮性側索硬化症(ALS)の医療手順. 神経治療学 2004; 21: 127-37.
- 3) 荻野美恵子, 荻野 裕, 坂井文彦. ALSにおけるNIPPV在宅導入. 日本在宅医学会誌 2006; 8 (in press) (第8回日本在宅医学会大会抄録集. 2006. p.112)
- 4) Bourk SC, Tomlinson M, Williams TL, et al. Randomised controlled trial of non-invasive ventilation in amyotrophic lateral sclerosis. ALS and other motor neuron disorders 2004; 5 Suppl 2: 59.
- 5) Bourk SC, Tomlinson M, Williams TL, et al. Effects of non-invasive ventilation on survival and quality of life in patients with amyotrophic lateral sclerosis: a randomised controlled trial. Lancet Neurology 2006; 5: 140-7.
- 6) 荻野美恵子. ALS患者の呼吸器選択・呼吸器離脱の意思決定. 日本在宅医学会誌 2006; 7: 23-7.
- 7) 上出直人, 荻野美恵子, 平賀よしみ, ほか. ALSにおけるSNIPの有用性について—第1報—, 厚生労働省・平成17年度難治性疾患克服研究事業「特定疾患患者の生活の質(QOL)の向上に関する研究」班研究報告会抄録集. 東京: 厚生労働省; 2006. p. 7.
- 8) 坂ヶ谷美峰, 荻野美恵子, 由井進太郎, ほか. ALS終末期における緩和ケアについて—当院におけるオビオド等の使用経験—, 厚生労働省・平成17年度難治性疾患克服研究事業「特定疾患患者の生活の質(QOL)の向上に関する研究」班研究報告会抄録集. 東京: 厚生労働省; 2006. p. 46.

*

*

*

侵襲的人工呼吸療法を選択しない ALS患者さんの緩和ケア

おまの
荻野美恵子

北里大学専任講師 (医学部神経内科学)

緩和ケアとは

「緩和ケア」ときくと通常がんにおける終末期ケアを思い起こす方が多いと思う。本来緩和ケアとは「治癒を目的とした治療に反応しなくなってきた疾患をもつ患者に対して行われる積極的で全体的な医学的ケア。痛みや苦しみ、その他の症状、および心理的、社会的、スピリチュアルな問題の解決が最も重要な課題である。

緩和ケアの目標は、患者と家族にできる限り良好なQOLを実現させることにある。そのため緩和ケアは終末期だけでなく、もともと早い病気の患者に対しても病変の治療と並行して実施すべき多くの利点を持っている。」(厚生労働省・日本医師会 平成17年がん緩和ケアに関するマニュアルより抜粋)と解されている。そして緩和ケアの実践にあたっては次のようなことがあげられている。

- (1) 生きることが尊重し、誰にも例外なく訪れる「死にゆく過程」にも敬意を払う、
 - (2) 死を早めることも、死を遅らせることも意図しない、
 - (3) 痛みのマネジメントと同時に、痛み以外の諸症状のマネジメントを行う、
 - (4) 精神面でのケアやスピリチュアルな面のケアも行う、
 - (5) 死が訪れるとしたら、その時まで積極的に生きていけるように患者を支援する、
 - (6) 患者が病気に苦しんでいる間も、患者と死別した後も家族の苦難への対応を支援する。
- このように考えると、ALS診療においてのすべてのケアが緩和ケアであると言え換えられること

に気付く。なぜならばALSにおいては病初期から症状だけでなく、告知や疾患受容など苦悩があり、経過でみられるあらゆる肉体的精神的苦痛に対応していくことが必要であるからである。その中で終末期緩和ケアはALS緩和ケアの一部でしかないが、われわれ日本の神経内科学はその点においてはすこし、しり込みがあったように思う。

日本と欧米のモルヒネの使用状況

神経内科領域ではがんを扱うことは少ないので、通常我々はモルヒネ等の麻薬(オピオイド)を使いなれていない。また、痛みが強い患者さんに対してモルヒネを使用するという可能性は考えても、呼吸抑制が副作用として考えられるモルヒネを、呼吸が弱くなっているがために、苦しんでいる終末期のALSの患者さんに使用するという点に、非常に違和感を覚えたのは私だけではないと思う。

一方、日本は人工呼吸器を選択するALSの患者さんが世界一多い国ではあるが、いまだ約7割の方が人工呼吸器を選択することなく、亡くなっている。その方々が皆さんモルヒネが必要な状態になるわけではない。ただし、約50%の方が呼吸筋麻痺から来る呼吸音を訴え、(O'Brien 1992, Oliver D 1993, Saunders C 1981)、一方米国のホスピスの現状ではモルヒネを用いることにより81%の患者で呼吸音をとり除くことができると報告されている。(O'Brien 1992)

アメリカ神経学会の提唱しているALSの終末期ケアでもモルヒネの使用が推奨されている(The ALS Practice Parameters Task Force Neurology 1999)が、欧米では終末期を施設または在宅ホスピスで迎

表1 モルヒネの種類

短時間型	長時間型	製剤	非経口投与	半減期(hr)	投与回数	換算モルヒネ換算
短時間型	長時間型	塩酸モルヒネ	経口 注射	1.9±0.5	6回 持続	1
		硫酸モルヒネ	経口 注射	1.9±0.5	6回 持続	1
		オプゾ液	経口 注射	4.2(10mg)	4回	1
		アンベック坐薬	経口	4.91±1.9(20mg)	2回	1
		MSコンチン	経口	9.2	1回	1
		カデアインカプセル	経口	9.2	1回	1
		カデアインスチック粒	経口	9.2	2回	1
		モルベス細粒	経口	34.6	3日に1回	約20-50
		デユロップパッチ	貼付剤	5.7±1.1(20mg)	2回	1.5
		オキシコンチン	経口			

える方がほとんどなので、がんの方に対してと同様に使用されやすい環境にある。衆知のように日本では神経難病はホスピスの対象疾患として認められておらず、多くの患者さんは通院中の病院(おそらくは神経内科)で最後を迎えられていると思う。

そもそも日本のがんにおけるモルヒネの使用においても1日当たりのモルヒネ消費量は、カナダの10分の1、アメリカの7分の1と、極端に少ない状況にある。ましてや、がん以外の疾患に対しての使用はもっと少ないと思われる。ALSに対するモルヒネ使用についてのデータはないが、それほど多くないと考えられる。これは保険適応になっていないことも大きく影響しているが、使い慣れていないということも理由として挙げられると思う。

当院でも全例ではないが、進行期に長いこと呼吸音を訴え、NIPPVや酸素投与、抗不安薬、抗うつ薬等、従来用いていた方法を用いても、なかなか緩和できない症例を経験していた。苦渋の選択で人工呼吸器を選択しない思いをするのをなんとかできないかと思っていた。海外からは、がん疼痛に用いるよりも少量で副作用なく呼吸音をとり除く、中には年余りにわたって投与する患者もいると報告されており、試みてみる価値があると考えた。

しかし、欧米とは使用できるモルヒネの種類や量も異なることも考えられ、どのような場合に本当に有効であるのかを含め、がんの場合の使用方法もどのよう異なるのか、呼吸抑制などの副作用の度かたはどうかなど、多くの点で、検証する必要があると考えた。

北里大学におけるALS終末期におけるモルヒネの使用

モルヒネの選択とプロトコルの作成

使用にあたり、まずどのような種類のモルヒネを用いるべきかを検討した。モルヒネにも多くの種類があり、表1のように短時間型の塩酸モルヒネ、長時間型の硫酸モルヒネ、フェンタニールなどがあり、投与形態としても錠剤、散剤、液剤、貼付剤、注射薬などがある。これまでの報告から呼吸器にはがんの疼痛と異なった作用機序があり、がんで用いられているオピオイドが必ずしも呼吸器に有効とは限らないことがわかった。

肺がんの経験等より、呼吸器には塩酸モルヒネ、硫酸モルヒネが用いられており、当院でもそれらの薬剤を用いることにした。また、多くの症例では終末期には経口摂取が困難になっていることが多く、経管栄養でも使用しやすい形態を選択する必要があったため、散剤、液剤、などから選択した。注射薬は継続的な効果を得るためには持続皮下注射などを用いるようになるため、在宅で生活する患者の抵抗感も考え、経口薬の投与を選択した。

以上の検討の結果、表2のように投与のプロトコルを作成した。

適応患者の選択基準の設定

前述のようにすべての患者でモルヒネが必要と

表2 導入法（プロトコル）

①有効回量の決定 塩酸モルヒネ散 2mgを頓服で使用、10mg/回まで増量
②短時間作用型オピオイドの1日必要量の決定 有効1回量×1日の頓服投与回数 (2時間以上あけて6回まで投与可とする)
③10mg/日を超える場合、長時間作用型オピオイドに変更 硫酸モルヒネ(カデアイン®)10mg～
④症状が出たらレスキュードーズとして短時間作用型モルヒネ製剤を追加 (内服：1日基本量の1/6～1/10、持続注射：1/24) 追加量を翌日の基本量に上乗せする。
⑤必要に応じて塩酸モルヒネ持続注射(静注・皮下注)に変更 (その場合、投与量は1日経口投与量の1/2とする。)

るわけではない。モルヒネを使用する対象としたのは以下のような症例である。

- (1) 十分なインフォームドコンセントのもと、熟慮の上、侵襲的人工呼吸療法を選択しないという決定を行ったALS症例
- (2) 呼吸障害がある程度進行した状態であり、終末期で入院され、呼吸苦の訴えが強い
- (3) 抗不安薬、抗うつ薬、向精神薬や少量のO₂吸入やBIPAPでは改善されない呼吸困難
- (4) 特にオピオイドの使用が問題となるような腎機能障害等の合併症がない
- (5) 副作用などの十分なインフォームドコンセントを行い、本人および家族が十分に納得した上でオピオイドによる緩和治療を希望する場合

実際の使用例の経緯

平成17年1月から平成18年4月に北里大学東病院神経内科に入院した進行期(終末期)ALS患者16例中、上記適応基準に該当した症例は6例(37.5%)、男性3例、女性3例いらした。上記プロトコルによってモルヒネを使用したが、表3のごとく、意識レベルを低下させることなく、呼吸苦が改善し、中には動脈血ガスでも改善がみられた症例もあった。また、副作用も下剤で対応できる便秘程度であり、今回用いた量では呼吸抑制などの心配された副作用はきたさなかった。

以上の経緯より、従来のALS終末期における呼吸

苦緩和手法では意識レベルを低下させやすいのに対して、少量のモルヒネ投与は意識レベルの低下や呼吸状態を悪化させず呼吸苦や不安が緩和できるところが最大のメリットであった。十分にコミュニケーションがとれる状態が緩和するため、退院し在宅生活が可能となったり、家族との有意義な時間を確保できた。

ALSの呼吸苦とモルヒネの作用

ALSにおいてはさまざまな理由で呼吸苦をきたす。通常は酸素が足りない状態になると息苦しさとして自覚するが、たとえ動脈血ガスにて異常がなくとも、つまり酸素が足りない状態や、二酸化炭素がふえてしまっている状態までいってなくとも呼吸が苦しいと感じることがある。これには様々な理由があり、痰がからんだり、のみ込みが上手でできない状態になっているときなど、唾液がたこれこんで、うまく咳き込めないために、苦しいと感じたり、呼吸の機能としての換気は十分にできていたとしても、深く息を吸えないということが呼吸苦として感じたりする。

モルヒネの呼吸困難改善のメカニズムとしては、呼吸中枢の感受性を低下させることにより苦しさを感じにくくする作用や、呼吸数減少による酸素消費量の減少、鎮咳作用、中枢性の鎮静作用などがあげられている。ALSにおいてもこれらの作用がお互いに影響しあって、結果的に楽になると考えられる。

表3 6症例のまとめ

①使用オピオイド	塩酸モルヒネまたは硫酸モルヒネ
②剤型	散粒または脱カプセルによる細粒
③投与方法	経PEG
④有効一回量	2～5mg (平均3.6mg)
⑤有効一日量	8mg～90mg(平均34.6mg)
⑥平均投与期間	平均41.8日、1例は4ヶ月以上継続治療中
⑦BIPAP導入	全例
⑧血中CO ₂ 濃度	1例未満、3例ほぼ1、2例漸増
⑨意識レベル	眠気(+)だがほぼ清醒、2例は多幸的
⑩呼吸苦の軽減	全例で軽減
⑪副作用	軽度の便秘、口渇のみ

ALSにおけるモルヒネの使用と保険適応

適応

ALSにおけるモルヒネの使用は海外では標準的な使用方法となっているが、日本においてはALSの呼吸苦に対するモルヒネの使用は保険適応にはなっておらず、ALSでモルヒネの保険適応を考えると、疼痛に対する塩酸モルヒネが適応になるだけである。塩酸モルヒネは短時間しか有効でないため、持続的效果を期待するとすると持続皮下注射または持続静脈注射で使用するようになる。

今回使用したような長時間型の経口(もしくは経管)モルヒネは、がん以外の疼痛に対してのみ保険適応となっており、がん以外の疼痛に対してのみ保険適応は保険は適応にならない。使用する際には厳密には適応を詳細に記して保険請求するが、保険で認められない場合もありうる。

現在、自費請求と保険請求を同時に行うことはできないため、他の医療費を保険請求すると、保険負担となってしまう。経済的理由のみならず、保険適応外使用における副作用発生時の責任の問題などもあり病院によっては保険適応外の使用を認めないところもある。

モルヒネの使用と患者の明示の意思

前述のように、モルヒネは必ずしも全例に必要というわけではないので、どのような症例に対して使用するのかが、よく検討する必要がある。苦しみを感ずる感受性は人によって異なり、状況によっても異

なる。薬物療法以前に試みるべき他の方法がないのかも注意深く検討する必要がある。また、日本においてまだ一般的な治療となっていない現状では、保険適応の問題や副作用がありうることなど、モルヒネを使用することによるデメリットもよく説明し、理解納得を得た上で、患者自ら使用したいという明示の意思があってはじめて開始すべきと考ええる。

ALSの場合、呼吸苦の究極の緩和は侵襲的人工呼吸器の装着であるが、たとえ、当初は装着を断念していても、気持ちが変わる場合もありうる。侵襲的人工呼吸器装着にたいする十分な検討がないままに安易にモルヒネ使用にいたることも問題であるし、たとえ、いったん緩和ケアとしてモルヒネの使用を始めたとしても、いつでも装着すると変更してもよいのだということを医療側も、患者側も理解して治療を進めるべきであると考ええる。

最終末期のモルヒネの使用

これまでの経緯では、使用時期は呼吸苦を感じた早期から使用しても少量で増量することなく長期間使用できており、あまり使用することに躊躇する必要はないと考ええる。しかし、死の数日前からはこれまでの使用量では呼吸苦を緩和しきれなくなり、増量を余儀なくされることが増える。これはあくまで呼吸苦を緩和するために行う増量であり、決して安易に死を早めるために行われる医療行為ではない。

がんにおける緩和ケアの考え方と共通のものであるが、緩和ケアにおいては死を早めることも、遅くすることも意図しておこなわれるものではない。その時々で必要十分な苦痛の緩和を行うべきで、モルヒネを使用もしくは増量することを躊躇すべきではないと考ええる。

おわりに

実際に使用してみて、モルヒネを用いた緩和ケアはより良い終末期を迎える一策であると感じている。安易に使用すべきではないが、同時に躊躇すべきでもない。

患者のQOL向上に役立つか、役立たないのかという観点から判断すべきであらう。ひとりひとりの人間が最後まで、できるだけ苦痛なく生き抜くために必要な治療であるならば、がんと同様にALSの緩和ケアとしても保険適応にすべきであると考えられている。



神経難病の診療と社会資源の配分*

西澤正豊** / 稲毛啓介**

Key Words: intractable neurological disorders, utilitarianism, medical economy, normalization, capability

社会資源の配分と功利主義

限りある社会資源をいかに有効に配分するかをめぐってはさまざまな考え方があつた。この中で現在もっとも有力なのは、いわゆる功利主義であろう。現代ミクロ経済学の基本的なバックボーンとなった限界効用モデルも、功利主義と強い関連をもっている。

功利主義は、ある行為の善悪に関する価値を、その動機ではなく、その行為を行った結果に基づいて判断しようとする目的論の立場をとる。そして、人々に幸福をもたらす善い結果は、特定の個人のみでなく、より多くの人々にもたらされなければならないとする最大化原理を採用する。すなわち、ある費用を投入した時、得られる効用の増加分の総和を最大化することが社会の利益を最大化すると考えられるわけである。言い換えれば、最大多数が最大の幸福を得られることを最善と考へ、そのような結果が得られるであろう施策を採用しようとする主張である。

10年ほど前に筆者(西澤)は、重症神経難病者の在宅療養への支援を求めて、某県の障害福祉課長と話し合った。その折に、「行政が行う施

策は広く、浅く、対象が多いほど善い施策であり、特定の個人に手厚い対応をすることは不公平である」と指摘されたことを今でもよく覚えている。たとえば、敬老の日に70歳以上の高齢者に一律に1万円の祝いを配るとすると、これははるかに広く、浅く、対象者が多く、最大多数が(最大の?)幸福を得られる善い行政施策であるという。これに対して、1人のALS患者が在宅で人工呼吸器療法を継続しようとするれば、療養費を増やすためにすぐに50万円以上の費用が必要になる。これを公的支援で負担するのは特定の個人に手厚過ぎ、不公平な対応であるというのである。

しかし、全員に一律に1万円ずつを積み増しても、最底辺は依然として最底辺にとどまるだけである。これでは神経難病者の療養環境は「ノーマライズする」にはほど遠く、格差が埋まることがない。大震災後の住宅再建への支援のあり方をみても、この国の基本的な考え方は依然変わってはいない。

神経難病者やそれにかかわる人々たちと健康者の間に、重大な情報の不均衡があることは事実である。それでは情報が共有されれば、神経難病者に対して十分な社会資源が配分されるであろうか? より本質的な問題は、神経難病者の療養に対しても限られた社会資源の配分を求めるとすれば、どのような格差があれば、

* Intractable neurological disorders, utilitarianism, and redistribution of social resources.
** Masatoyo NISHIZAWA, M.D. & Keisuke INAGE, M.D.: 新潟大学脳研究科神経内科 [〒951-8585 新潟県新潟市旭町通一番町757] ; Department of Neurology, Brain Research Institute, Niigata University, Niigata 951-8510, Japan.
① 現 順天堂大学附属病院

どの範囲までであれば、「社会」はその負担に納得するのかわかることなのである。

費用対効果分析

医療費の削減を目的とする立場からは、費用対効果が厳しく評価されるようになってきている。医療経済学では、その指標としてQALY (quality adjusted life year) という数値を用いる。Qはquality of lifeを指しているが、障害の程度により、それに0から1までのutilityという係数を掛ける。たとえば、脳梗塞の後遺症で左不全麻痺があれば、utility=0.8とする。Utility=0.8の100人が10年生きられるための施策は、0.8×100×10=800 QALYの効果をもたらすと計算するわけである。

この数値が大きいほど、費用に対する効果の比率が高く、有効な施策であると考へるのが功利主義の立場である。したがって、功利主義の考へを徹底すれば、「枯れ木に水をやる必要はない」という判断に到達する。ベッドサイドで患者さんの治療にあたる際にも、どの範囲まで費用をかけて治療するべきか、治療するに値するか否かについても、現場の医師が判断しなければならなくなる (bedside rationing)。

それではALSで人工呼吸器を装着した患者さんのutilityはどのように見積もられるのであろうか? 限りなくゼロに近いのであろうか? だとしたら、人工呼吸器を装着し、電動車椅子を利用し、音声変換装置で講演を行うHawking博士のutilityはどう見積もるのであろうか?

もっとも、思想的な意味での功利主義においても、万人に通約できる「効用」とは何かというのには重要な歴史的論点であった。たとえばミルのように、効用には(モラルによる)階層の存在を想定する論者もあつたのであり、このような議論は医療の世界に限られるものではない。

QOLについては別項で扱われるので、ここでは述べないが、そもそもQOLは理性的な判断を下すことが可能な当業者においては、当業者自身の主観的判断に基づいて決められる。QOLは他者によって評価されるものではなく、相互比較の対象となる指標でもないのである。身体機能に関する評価が大きなウェイトを占めるQOL

評価スケールを用いられれば、身体機能が次第に低下していく神経変性疾患患者のQOL値が次第に低下していくのは当然のことである。他者がutilityを決定するQALYの考え方を採用する限り、当業者による主観的評価は反映されない。

医療従事者がどのような価値観(先入観)を持っているかによって神経難病に対応しているかに関与しては、米国のBachによる興味深い報告がある。Life Satisfaction Indexという指標を用いてQOLを評価した場合、Duchenne型筋ジストロフィーで人工呼吸器を装着した当業者は、自身のQOLを健康人と同様と考へており、必ずしも低いとは評価していなかった。これに対して、彼らのケアにあつたことによって専門医集団が当業者に代わって彼らのQOLを評価した場合には(上記のようにこれは本来のQOL評価ではないが)、当業者自身による評価値の半分を過ぎないと判断したというのである。専門医であるがゆえに、このような評価になったのであろうか? それでは一般の人々には、やはり「見た目が9割」なのであろうか?

対案1—ノーマライゼーションの理念

神経難病の分野にも社会資源が広分に配分されるように求めるためには、費用対効果分析を重視する功利主義の立場に対して有効な反論がなされなければならない。もっとも基本に立ち戻って、保健医療福祉の基本理念から見直してみると、わが国における基本理念は「国民基本法(平成5年12月施行、平成16年改正)に定められているが、法律にはノーマライゼーションという用語こそ登場しないが、その基本理念は「国連障害者の10年」をひき継いだノーマライゼーションそのものといつてよい。しかし、多くの医療従事者や医学生は、基本理念が法律によって定められていることすら知らない。

いうまでもないことであるが、ノーマライゼーションの理念は、地域社会の皆が普通に、当たり前にしていることは、社会の構成員が皆、可能な限り同じようにできるように、地域社会(コミュニティ)が生活環境を整えることを目指している。生活環境が同等のレベルに到達するために、それぞれの構成員が必要とする支援のレ

ベルは同じではない。神経難病患者が在宅で療養を続けようとするれば、もっとも多くの支援が必要になるであろう。

ノーマライゼーションの理念は、昔がノーマライズすることに最大の価値を置いていたもので、そのための負担という観点からは「平等」ではない。しかし、平等というときには何に関する平等かが問われなければならない。昔がノーマライズすることこそが「公正」な社会であると考えると、この国は基本法を定めたのである。

わが国の最近の社会は、「金儲けは悪いことですか？」という考え方に象徴されるように、「donation」という価値観が未だ成熟していないことを示している。ノーマライゼーションの理念も、基本法には定められながらも、日本の学校教育、さらには医学教育の現場で徹底され、定着してきているとはとていえない。筆者が直接かわってきた医学部教育には、このような理念を繰り返して教養する場はまったくといっていいほどなかった。

功利主義に裏づけられた医療経済学からの主張には、それなりの説得力があり、配分できる財がなければ仕方がないで終わってしまう。ノーマライゼーションの理念が広く社会に共有されない限り、持てるものからその財の配分には同意を得ることは困難なのであり、もっとも重要なのはこの基本理念の教育なのである。しかし、何を教育すべきかを見失っているこの国の現状では、この前提条件は満たされそうもない。

対案 2—Amartya Senの理論

現代ミクロ経済学では、多くの人間は功利主義的に動くというベンサム的な考え方が前提にあり、先に述べたように、限界効用の総和を極大化することを目指してきた。限界効用とは、個人が得られるべき利益(効用)を、要する費用で除いたものである。つまり、ある個人が得られる財(サービス)に、その費用による重しつけをしたものであり、この総和を可能な限り大きくすることが究極の目標とされてきた。

1998年度のノーベル経済学賞を受賞したインド出身のAmartya Senは、このような見解に異を唱え、capability(潜在能力と訳される)という概念を導入して、これを限界効用に代わって再配

分の指標にしようと考えた。彼は「不平等の再検討」の中で、透析患者のような重度のハンディキャップをもつ人に、健康人と同様の効用に交換を与えても、それを健康人と同様の効用に交換することはできないという数学的なモデルを示している¹⁾。功利主義からみれば、適切な分配によっても格差の拡大が生じるといふ事例が存在することを証明しているわけである。

Senの主張するcapabilityは、その個人が本来得られていたであろう、そして、今は障害や差別などの理由で奪われている選択肢の可能性の総和である。このように考えると、効用に対する費用対効果比は低下して、一部の人々には非常に高いコストが必要になるが、選択肢が制約され、生活の可能性が低下している人々への手厚い再分配が正当化される。障害や差別、ジェンダーなどから派生する問題に取り組むためには非常に有力な、理想主義的な考え方である。しかし、Senの理論は単なる高邁な理想主義ではなく、高度な理論経済学の裏づけをもっていることは付言しておく必要がある。それではSenの主張ならば、この国に広く受け入れられるであろうか？

おわりに代えて

すでにおわかりのように、要は何についての平等がもっとも重要かという問題に帰着するのである。しかし、これについてのコンセンサスは容易には得られそうもない。神経内科医はもっとも困難な神経難病の診療に従事し、患者さんと家族の生活のありさまを知っている。神経内科医には、彼らとともに、彼らにも応分の社会資源が再配分されるように求めて、社会に対して発信し続ける責務があると信じる。

文 献

- 1) Bach JR, Campagnolo DI, Hoeman S. Life satisfaction of individuals with Duchenne muscular dystrophy using long-term mechanical ventilatory support. *Am J Phys Med Rehabil* 1991; 70 : 129-35.
- 2) 障害者基本法(六法全書等)。
- 3) Amartya Sen. 不平等の再検討. 東京: 岩波書店; 1999.

2. 治療薬の開発の現状はどうなっているのか

1 序論

最も代表的な運動ニューロン疾患である筋萎縮性側索硬化症 (amyotrophic lateral sclerosis: ALS) は上位および下位運動ニューロンを選択的かつ系統的に障害し、呼吸筋を含む全身の筋萎縮をきたす進行性疾患である。加えて、現在治療薬として唯一認可されているリルゾール (リルテック) の効果も限局的であるため、ALS は神経疾患のなかで最も過酷な疾患とされ、早期に病因の解明と有効な治療法の確立が求められている。ALS の病態としてはフリーラジカルの関与やグルタミン酸毒性、なかでもグルタミン酸受容体のサブタイプである AMPA 受容体を介したグルタミン酸毒性が有力であり、この AMPA 受容体の Ca^{2+} 透過性を亢進させる分子変化が神経細胞死の原因となる可能性が注目されている。一方、遺伝学的解析法の進歩により、1993 年に家族性 ALS においてその一部の原因遺伝子が $\text{Cu/Zn superoxide dismutase}$ (Cu/Zn SOD) であることが明らかになり、さらには ALS 患者で同定された Cu/Zn SOD 遺伝子変異をマウスやラットに導入することにより、ヒト ALS の病態を非常によく再現することに成功した。これらの知見に基づき、新しい治療法の開発が進んでいる。

球脊髄性筋萎縮症 (spinal and bulbar muscular atrophy: SBMA) は成人発症の下位運動ニューロン疾患で、男性のみに発症し、30~50 歳頃から緩徐進行性の筋萎縮と球麻痺をきたす。随伴症状として女性化乳房や発毛の減少などアンドロゲン不応症状が認められる。この原因はアンドロゲン受容体遺伝子のエクソン 1 内の CAG 繰り返し配列の異常延長によることが明らかとなり、この延長した CAG 繰り返し配列をマウスに導入することによりその病態の再現に成功している²⁾。他の「ポリグルタミン病」と同様に球脊髄性筋萎縮症患者およびこのマウスの脊髄前角細胞の核内にはポリグルタミン鎖を含んだ異常蛋白の蓄積が認められている。

2 指針

運動ニューロン疾患には確立した治療法はなく、病態の解明とともに、治療法の開発が強く求められている。

3 エビデンス (国内で実施予定の臨床試験)

1) ALS に対する脳保護薬エダラボン (ラジカット注) 治療

ALS の病態にはフリーラジカルによる酸化ストレスの関与が想定されている。エダラボンはラジカルスカベンジャーであり、過酸化脂質生成抑制作用やハイドロキシラジカル消去作用をもち、脳梗塞急性期における神経細胞保護を目的に広く臨床で用いられている。このエダラボンを ALS 治療へ応用しようという試み³⁾が、国立精神神経センター (現、山形徳州会病院) の吉野らにより自主研究として開始された。まず、市販エダラボ

ン製剤 30 mg/日の 14 日間投与を 2 週間毎に行うオープン臨床試験では投与開始後 6 カ月の時点で、投与前と比較して ALS 機能障害度 (Revised ALS Functional Rating Scale: ALSFRS-R) の悪化率の抑制が認められた。さらには髄液中の酸化ストレスのマーカーとして知られている 3-nitrotyrosine の低下も確認された⁴⁾。さらには 8 週間の短期間ではあるが、プラセボとの二重盲検比較試験を行ったところ、重症度が軽度の患者 (ALS 重症度分類における重症度 1 および 2) における有効性が確認された⁵⁾。これとは別に三菱ウェルファーマ社による第 II 相試験が実施され、60 mg/日投与群においては、投与前の観察期間と比較して ALS 機能障害度 (ALSFRS-R) の進行抑制および呼吸機能 (%FVC) の低下抑制が示唆された。いずれの試験においても安全性には問題がなかった。これらの結果を受けて、二重盲検による第 III 相試験が計画中であり、早ければ平成 18 年度から実施予定である。

2) ALS に対する大量メチルコバラミン療法

前述のように ALS における運動ニューロンの細胞死はグルタミン酸の関与が想定されている。現在唯一認可されているグルタミン酸拮抗薬であるリルゾール (リルテック) が ALS に対して効果を有することもこの仮説を支持している。ビタミン B_{12} 類縁体であるメチルコバラミンの大量療法はこのグルタミン酸毒性の軽減作用が知られている。徳島大学神経内科の梶らは、まずランダム化二重盲検によりメチルコバラミン 50 mg/日筋注の大量投与および 0.5 mg/日の少量投与を 14 日連続で行ったところ、大量投与群では徒手筋力テストで有効な傾向を示した⁶⁾。さらに、オープン非ランダム化対照試験として大量投与群 (21 名) として 50 mg/日週 2 回の筋注を長期間継続し、非投与群 (19 名) との比較を行ったところ生存曲線に有意な改善を認めている⁷⁾。いずれの試験においても重篤な副作用は認められていない。これらの結果を受けて、厚生労働省「神経変性疾患に関する調査研究班」(主任研究者 葛原茂樹) の班員を中心に多施設臨床試験を検討中である。

3) 球脊髄性筋萎縮症に対する酢酸リユープロレリンの医師主導治療

名古屋大学神経内科の祖父江らはアンドロゲン受容体遺伝子の異常 CAG 繰り返し配列を導入したマウスの筋萎縮などの臨床所見および脊髄前角細胞の核内の異常蛋白の蓄積といった病理所見が、特に雄で強く認められたことに注目して、雄マウスに対して去勢を行った。この去勢により前角細胞の核内の異常蛋白の蓄積や運動障害が劇的な改善がみられた⁸⁾。このことはテストステロンに依存した異常アンドロゲン受容体の核内移行がこのマウスの病態を規定していることを示しており、去勢にてこの核内移行を抑制することにより治療効果が得られたと考えられた⁹⁾。この知見に基づき名古屋大学神経内科ではこのマウスに対して黄体形成ホルモン刺激ホルモン (LHRH) アナログによる治療的試みを開始し、LHRH アナログである酢酸リユープロレリンを投与したマウスでは、去勢と同様に臨床所見および病理所見の著明な改善が認められた¹⁰⁾。この酢酸リユープロレリンは前立腺癌など治療薬としてすでに市販されていることから、臨床応用が比

5

コメント

ALSをはじめとする神経変性疾患では、わが国の患者における自然歴を前向きに調査したデータが皆無であり、今後限られた患者数の中で有効な臨床治験をデザインしていくうえで非常に重要な課題である。この問題の解決を目的の一つとしたALS患者の自然歴調査が厚生労働省「神経変性疾患に関する調査研究班」(主任研究者 葛原茂樹)と「政策医療ネットワークを基盤にした神経疾患の総合的研究班」(主任研究者 湯浅龍彦)の合同で開始される予定である(JaCALS)。今後はこの自然歴調査と臨床治験が同時並行で進行していくことが想定されるが、疾患頻度の低い神経変性疾患では、観察研究と臨床治験が上手に情報を共有しながら進んでいくことが、質の高いアウトカムを得る上で重要と考えられる。

参考文献

- 1) Kawahara Y, Ito K, Sun H, et al. Glutamate receptors: RNA editing and death of motor neurons. *Nature*. 2004; 427: 801.
- 2) Katsuno M, Adachi H, Kume A, et al. Testosterone reduction prevents phenotypic expression in a transgenic mouse model of spinal and bulbar muscular atrophy. *Neuron*. 2002; 35: 843-54.
- 3) 吉野 英. ALSに対するエタラボンを用いたオープン試験 厚生労働省研究費補助金特定疾患対策研究事業 筋萎縮性側索硬化症の病因・病態に関する新規治療法の開発に関する研究班 (主任研究者 糸山泰人) 平成14年度研究報告書 p. 33-4.
- 4) 吉野 英, 木村啓生. 筋萎縮性側索硬化症(ALS)に対するedaravoneを用いた臨床試験. *神経治療学*. 2003; 20: 557-64.
- 5) 吉野 英. 筋萎縮性側索硬化症に対するフリーラジカスカベンジャー、エタラボンを用いた二重盲検試験 厚生労働省研究費補助金難治性疾患克服研究事業 筋萎縮性側索硬化症の病因・病態に関する新規治療法の開発に関する研究班 (主任研究者 糸山泰人) 平成15年度研究報告書 p. 41.
- 6) Kajji R, Kodama M, Inamura A, et al. Effect of ultrahigh-dose methylcobalamin on compound muscle action potentials in amyotrophic lateral sclerosis: a double-blind controlled study. *Muscle Nerve*. 1998; 21: 1775-8.
- 7) 梶 龍児, 和泉唯信, 西村公孝, 他. ALSに対する大量methylcobalamin治療 厚生労働省研究費補助金特定疾患対策研究事業 神経変性疾患に関する研究班 (主任研究者 田代邦雄) 2001年度研究報告書 p. 136-8.
- 8) 梶 龍児, 和泉唯信, 西村公孝, 他. 筋萎縮性側索硬化症に対する大量メチルコバラミン大量療法の長期効果 厚生労働省研究費補助金特定疾患対策研究事業 神経変性疾患に関する調査研究班 (主任研究者 葛原茂樹) 2002年度研究報告書 p. 136-8.
- 9) Katsuno M, Adachi H, Doyu M, et al. Leuprorelin rescues polyglutamine-dependent phenotypes in a transgenic mouse model of spinal and bulbar muscular atrophy. *Nature Med*. 2003; 9: 768-73.
- 10) Banno H, Adachi H, Katsuno M, et al. Mutant androgen receptor accumulation in spinal and bulbar muscular atrophy scrotal skin: A pathogenic marker. *Ann Neurol*. in press.
- 11) Nagano I, Shiote M, Murakami T, et al. Beneficial effects of intrathecal IGF-1 administration in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Neurol Res*. 2005;

較的容易であろうと考えられる。問題点としてはこの病気の経過が非常にゆっくりであることより、ALSのようにALS機能障害度(ALSFRS-R)を使った評価は困難である。このために名古屋大学では除糞皮膚生検による異常蛋白の蓄積を指標の一つとすることを提唱し、実際に酢酸リョープロレリン投与による異常蛋白の蓄積の低下を確認している¹⁰⁾。

この臨床試験計画は医師主導治験として厚生労働省治験推進事業にすでに採択されており、日本医師会治験促進センターの支援のもと実施される予定である。実施施設の募集は2006年2月1日日本医師会治験促進センター大規模治験ネットワーク (<http://www.jmact.med.or.jp/>) を通じて行われた。

エビデンス (今後国内で計画されている臨床試験)

1) ALSに対するインスリン様成長因子 IGF-1 髄腔内投与療法

神経栄養因子などの薬物を脊髄の運動ニューロンに対して効率よくしかも副作用を回避できる薬物の投与ルートとして髄腔内投与が注目されており、実際のALS患者に対する治験でも持続注入ポンプを用いた髄腔内投与が試みられている。岡山大学神経内科の阿部らは、ALS患者9名に対して市販インスリン様成長因子 (insulin like growth factor-I; IGF-I) 3 μ g/kg 体重の高用量群および0.5 μ g/kg 体重の低用量群にランダムに割り付け、皮下に埋め込んだリザーバーを通じて腰部にも皮下にも9カ月の持続投与を行った。その結果、高用量群においては低用量群に比較して Norris scale の低下が遅延し、運動機能低下を遅延させる可能性が示された¹¹⁾。今後は、用量や投与頻度などを多数の患者で検討していく必要がある。

2) ALSに対する肝細胞増殖因子 HGF 髄腔内投与療法

肝細胞増殖因子 (hepatocyte growth factor; HGF) はわが国の中村敏一らによってクローニングされた新しい増殖因子である。HGFは海馬、大脳皮質、運動、感覚、小脳顆細胞などの神経細胞に対しても神経栄養因子として作用することが明らかになったが、なかでもHGFの培養運動ニューロンに対する神経生存促進活性は非常に強力である。その活性は既知の運動神経栄養因子の中でも強力とされALSに対する治験が行われたグリア細胞由来神経栄養因子 (GDNF) や脳由来神経栄養因子 (BDNF) に全くひけをとらないとされる。さらに大阪大学の船越らは遺伝子工学的に導入されたHGFのALSマウスにおける有効性を示し、ALSの新しい治療薬として注目されている¹²⁾。ALSに対する治療法の開発のために、東北大学神経内科ではトランスジェニックラックによるALSモデルの開発に成功した¹³⁾。このラックは従来のマウスに比較して約20倍の大きさを持ち、脊髄や背髄腔に対するアプローチが容易である。ALSラックに対してHGFの背髄腔内への持続投与を行ったところ、発症期からの投与開始でも罹病期間の有意な延長を認めている¹⁴⁾。現在GMP基準を満たすヒト型リコンビナントHGFの産生も開始され、霊長類(マレーモセット)を用いてHGFの髄腔内投与の安全性を確認するとともに臨床用量の設定の実験を開始した。これらの検証後は患者への臨床応用を計

27: 768-72.

- 12) Sun W, Funakoshi H, Nakamura T. Overexpression of HGF retards disease progression and prolongs life span in a transgenic mouse model of ALS. *J Neurosci*. 2002; 22: 6537-48.
- 13) Nagai M, Aoki M, Miyoshi I, et al. Rats expressing human cytosolic copper-zinc superoxide dismutase transgenes with amyotrophic lateral sclerosis: associated mutations develop motor neuron disease. *J Neurosci*. 2001; 21: 9246-54.
- 14) 糸山泰人, 青木正志, 石垣あや, 他. ALSラットに対する発症期からの(肝細胞増殖因子 HGF)髄腔内投与による病態進行抑制とその機序. 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業 筋萎縮性側索硬化症の病因・病態に関わる新規治療法の開発に関する研究班 (主任研究者 糸山泰人) 平成 16 年度研究報告書. p. 7-8.

<青木正志>

ALS治療薬の開発の現状

東北大学大学院医学系研究科 神経内科 医師
 あおき まさし
青木 正志



はじめに

筋萎縮性側索硬化症 (ALS) は運動をつかさどる神経 (運動ニューロン) だけが障害を受けることにより、全身の筋肉がやせて力が入らなくなり、やがて呼吸不全にいたるといふ最も激しい神経難病です。日本だけではなく、世界各地でも難病として問題になっています。米国では、ニューヨーク・ヤンキースの戦士といわれた、ルー・ゲーリックがこの病気で倒れたということが人々に対する大変な衝撃となり、それになんでルー・ゲーリック病とよばれています。

ALSはこれまでは全く原因不明とされていましたが、家族内でのALSを発症する家系 (家族性ALS) を多数集めて解析を行うことにより、原因遺伝子を明らかにしようという研究が進んできました。1993年に、ついに一部の家族性ALSは銅、亜鉛スーパーオキシドジスチムターゼ(Cu/Zn SOD)という活性酸素を消去するのに重要な働きを示す酵素の遺伝子異常により起こることが、米国ボストンのハーバード大学を中心とするグループにより発見されました。この時点で、ALSはもはや「原因不明の病気」ではなくなくなったのです。これまでに、日本をふくめた世界中の患者さんからスーパーオキシドジスチムターゼ遺伝子の異常が報告されています。

ヒトの病気と同じ症状を示す動物を疾患モデル動物と呼びますが、モデル動物はヒトの病気の病態解明・治療研究を行うのにとっても重要な役割を果たしてきました。これまでもいくつものALSのモデル動物が知られていましたが、最近の遺伝子工学の技術革新はめざましく、遺伝子解析により発見された患者さんの遺伝子異常をそのままマウスに導入して、マウスに同じような病気を作らせることが可能になりました。

このように、ある特定の遺伝子を人工的に導入し

た結果とともに、厚生労働省に提出され審査を受けます。審査の結果、国から認められはじめて薬の候補が新薬として一般の病院で使われるようになります。

1) ALSに対する脳保護薬エダラボン (ラジカットの注) 治療

ALSの病態にはフリーラジカルによる酸化ストレスの関与が想定されています。エダラボンはこのフリーラジカルを消去する作用を持っており、脳梗塞の急性期の患者さんに対して神経細胞保護を目的に広く臨床で用いられています。

このエダラボンをALS治療へ応用しようという試みは、国立精神神経センター・国府台病院 (現、山形徳州会病院) の吉野 英先生による自主研究として開始されました。最初に、市販エダラボン製剤1日あたり30mgの点滴を14日間行うことを2週間毎に繰り返した臨床試験では投与開始後6カ月の時点で、投与前と比較してALS機能障害度 (Revised ALS Functional Rating Scale: ALSFRSR 言語、歩行などの諸症状を12項目に分けて、それぞれ0~4点で評価します。0点が最も良くない状態を、4点が最も良い状態を示します。) で測定したALSの病気の進行度を抑えることが示されました。

この試験では髄液中の酸化ストレスのマーカー (指標) として知られているニトロチロシンの低下も確認されています。さらには8週間の短期間ではありませんが、二重盲検試験という患者、患者さんのいづれが実際の薬あるいはプラセボ (作用がない薬) のいづれが処方されているのかがわからない状態で試験を行ったところ、日常生活は独力で可能である、比較的病気が軽い患者さん (ALS重症度分類における重症度1および2) に有効であることが確認されました。

これとは別に三菱ウェルファーマ社による治療が実施され、1日あたり60mgの点滴を受けた患者さんのグループでは、投与前の観察期間と比較してALS機能障害度 (ALSFRSR) および呼吸機能の悪化を抑制しました。いづれの試験においても安全性には問題がありませんでした。これらの結果を受けて、平成18年秋から全国規模での治療が開始される予定です。

ALS患者を対象としたエダラボン (MCI-186)の二重盲検比較試験

今回の治療では全国の20以上の施設が参加を予定しています。この試験の対象となるのは、

- (1) El Escorial 改訂Airrie House診断基準でdefinite (ALS確定)、probable (ALS可能性高) またはprobable-laboratory-supported (ALS可能性高) 検査陽性) のいづれかに適合する患者さん
 - (2) ALSを発症して3年以内の患者さん
 - (3) 年齢が20歳以上75歳以下の患者さん
- などで他にも条件があります。

最新の情報は財団法人日本医薬情報センター (JAPIC) が運営する医薬品情報データベース (<http://www.clinicaltrials.jp>) あるいは米国公立医学図書館が管理するウェブページClinicalTrials.gov (<http://www.clinicaltrials.gov>) に掲載されます。

2) ALSに対する大量メチルコバラミン療法

ALSにおける運動ニューロンの細胞死はグルタミン酸の関与が想定されています。現在唯一認可されているグルタミン酸拮抗薬であるリルゾール (リテック) がALSに対して効果を有することもこの仮説を支持しています。

ビタミンB12類似体であるメチルコバラミンの大量療法はこのグルタミン酸毒性の軽減作用が知られています。徳島大学神経内科の梶 龍児、和泉唯信先生は、まず二重盲検試験でメチルコバラミン1日あたり50mgの大量投与および1日あたり0.5mgの少量投与を14日連続で行ったところ、大量投与を受けたALS患者さんのグループでは徒手筋力テスト (ベッドサイドで筋力を判定するために、手で筋肉の運動に抵抗を与えて検査する方法) で有効な傾向を示しました。

さらに、オープン試験 (盲検試験ではない試験) として患者さんに大量投与グループ (21名) として1日あたり50mg、週2回の筋注を長期間継続し、非投与グループ (19名) との比較を行ったところ生存曲線に有意な改善を認めています。いづれの試験においても重篤な副作用は認められません。

これらの結果を受けて、厚生労働省「神経変性疾

す。この研究により、新しい知見が生まれ、病態の解明、将来の新規治療法につながる可能性がますます。ALSと診断され告知されているすべての患者さんが対象となっており、全国で1,000人以上のALS患者さんに参加していただきたことと考えると、患者さんだけでなく、JaCALSの理念にご賛同いただいた方々もご協力ください。

文 献

- 1) 吉野 英: ALSに対するエタラポンを用いたオープン試験、厚生労働科学研究費補助金特定疾患研究事業、筋萎縮性側索硬化症の病因・病態に関わる新規治療法の開発に関する研究班 (主任研究者 赤山泰人) 平成14年度研究報告書, pp 33-34.
- 2) 吉野 英, 木村悦生: 筋萎縮性側索硬化症 (ALS) に対するedaravoneを用いた臨床試験, 神経治療学, 2003; 20: 557-64.
- 3) 吉野 英: 筋萎縮性側索硬化症に対するフリーラジカルスカベンジャー, エタラポンを用いた二重盲検試験, 厚生労働科学研究費補助金難病研究費補助金研究事業、筋萎縮性側索硬化症の病因・病態に関わる新規治療法の開発に関する研究班 (主任研究者 赤山泰人) 平成15年度研究報告書, p41.
- 4) Kaji R, Kodama M, Imamura A et al. Effect of ultrahigh-dose

を抑制することを示し、ALSの新しい治療薬として注目されています。

ALSに対する治療法の開発のために、東北大学神経内科ではトランスジェニックラットによるALSモデルの開発に成功しました⁸⁾。このラットは従来のマウスに比較して約20倍の大きさをもち、脊髄や脊髄腔に対するアプローチが容易です。これまでのマウスの脊髄は糸のように細かったため、その解剖にも多くの制限がありました。ラットのモデルの登場によりその解剖が容易になりました。

また、モデルラットの開発により、ラットに腰椎穿刺を行って脊髄の周りを取り囲む脳脊髄液(髄液)を採取してその解析をすることが可能になったばかりではなく、薬剤の効率的な投与方法として米国などでは患者さんに試みられていた。慶応大学との共同研究によって患者さんへの髄液内への薬剤投与(動物モデルで行うこと)がはじめて可能になりました。このALSラットに対してHGFの脊髄腔内への持続投与を行ったところ、発症期からの投与開始でも発症期間の有意な延長を認めています⁹⁾。

現在ヒトに使用可能なGMP基準 (WHO (世界保健機構) が規定する医薬品製造の厚良製造工程の実施基準) を満たすヒト型リコンビナントHGFの産生も開始されました。慶応大学との共同研究によって量産型 (マーマセット) に対してHGFの髄腔内投与を行いその安全性を確認するとともに臨床用量の設定を行う実験も開始しました。これらを検証後には患者さんへの臨床応用を厚生労働省へ申請する予定です。

最後に患者さんへのお願い

わが国ではALS患者さんの自然経過 (自然歴) をきちんと調査したデータが皆無であり、今後限られた患者数の中で有効な臨床研究、あるいは治療をデザインしていく上で非常に重要な課題となっています。この問題の解決を目的の一つとしたALS患者さんの自然経過調査が厚生労働省「神経変性疾患に関する調査研究」班 (主任研究者 葛原茂樹) で開始されました (JaCALS <http://www.jacals.jp> 中央事務局・名古屋大学神経内科)。

現在、JaCALSでは、ALS研究で今まで世界的にもあまり行われてこなかった、さまざまな臨床情報と遺伝子を併せた大規模な調査研究を行っておりま

態に関する調査研究」班 (主任研究者 葛原茂樹) の班員を中心に多施設臨床試験が検討されています。

今後国内で計画されている臨床試験

1) ALSに対するインスリン様成長因子 IGF-1髄腔内投与療法

神経栄養因子などの薬物を脊髄の運動ニューロンに対して効果良く、しかも副作用を回避できる薬物の投与ルートとして髄腔内投与が注目されており、実際のALS患者に対する治療でも持続注入ポンプを用いた髄腔内投与が試みられています。

岡山大学神経内科の阿部康二、永野 功 (現、国立山形病院) 先生はALS患者さん9名を体重kgあたり3 mgの高用量グループおよび体重kgあたり0.5mgの低用量グループの2つにわけて、市販インスリン様成長因子 (Insulin-like growth factor-1: IGF¹) スリンに埋め込んだリザーバーを通じて腰背部も皮下に9ヵ月間の持続投与を行いました。

Norris scale という機能評価法で測定した結果、高用量を使用したグループでは低用量を使用したグループと比較してALSの病気の進行度が遅れ、運動機能低下を遅延させる可能性が示されました。今後は、用量や投与頻度などを多数の患者さんで検討していく必要があります。

2) ALSに対する肝細胞増殖因子HGF髄腔内投与療法

肝細胞増殖因子 (Hepatocyte growth factor: HGF) はわが国の中村敏一先生らによって発見された新しい増殖因子です。HGFは海馬、大脳皮質、運動、感覚、小脳顆粒細胞などの神経細胞に対しても神経栄養因子として作用することが明らかになっていいますが、なかでもHGFの培養運動ニューロンに対する神経生存活性は非常に強力であることが明らかになりました。

その活性は既知の運動神経栄養因子の中でも強力とされ、これまで海外でALSに対する治療が行われたグリア細胞由来神経栄養因子 (GDNF) や脳由来神経栄養因子 (BDNF) に全くひけをとらないとされています。

さらに大阪大学の船越 洋先生はHGFを遺伝子工学的的にALSマウス導入することによりALSの進行

methylcobalamin on compound muscle action potentials in amyotrophic lateral sclerosis: A double-blind controlled study. Muscle Nerve 1998; 21: 1775-8

- 5) 梶 龍児, 和泉唯徳, 西村公孝ら: ALSに対する大剂量methylcobalamin治療、厚生労働科学研究費補助金特定疾患研究事業、神経変性疾患に関する研究班 (主任研究者 田代邦雄) 2001年度研究報告書, pp 136-8.
- 6) 梶 龍児, 和泉唯徳, 西村公孝ら: 筋萎縮性側索硬化症に対する大剂量メチルコバラミン大剂量療法の高明効果、厚生労働科学研究費補助金特定疾患研究事業、神経変性疾患に関する研究班 (主任研究者 葛原茂樹) 2002年度研究報告書, pp 136-8.
- 7) Nagano I, Shioe M, Murakami T et al.: Beneficial effects of intrathecal IGF1 administration in patients with amyotrophic lateral sclerosis. Neurol Res 2005; 27: 768-72.
- 8) Nagai M, Aoki M, Miyoshi I et al.: Rats expressing human cytosolic copper-zinc superoxide dismutase transgenes with amyotrophic lateral sclerosis: associated mutations develop motor neuron disease. J Neurosci 2001; 21: 9246-54.
- 9) 赤山泰人, 青木正志, 石垣あや 5: ALSラットに対する発症開始からの (肝細胞増殖因子HGF) 髄腔内投与による病態進行抑制とその機序、厚生労働科学研究費補助金難病研究費補助金研究事業、筋萎縮性側索硬化症の病因・病態に関わる新規治療法の開発に関する研究班 (主任研究者 赤山泰人) 平成16年度研究報告書, pp7-8.

TEL 061-8382
京都府京都市東山区上田町21
京都府京都市東山区上田町21
http://www.creates-k.co.jp

TEL 075 (661) 5741
FAX 075 (660) 6605
送料別 / かもがわ出版 | 送料別 / かもがわ出版 | 送料別 / かもがわ出版

あがり、みんなと一緒よ

首脳性筋萎縮症の少女、地域の学校で学ぶ

大竹元子 著者 | 田中茜史 作画 著者

増刷 出来

1470円

重い障害をもつ人たちが普通に暮らされるために役立つ人

障害医学への招待

特別支援教育 自立支援法時代の基礎知識

杉本健児 二木康之 福本良之 著者

1000円

元氣だった子が突然の高熱やけがで急に倒れ、重い後遺症に！

ふたたび楽しく生きていくためのメッセージ

脳性麻痺の子どものお母さんへ

栗原まな子 アトムのお母さん 著者

1680円

重たい病をもつ人たちが普通に暮らされるために役立つ人

息一くんの桜吹雪

人工呼吸器をつけた少年と母の夢

荒木智子・浦野実美 著者

1890円

子どもの脳死・移植

杉本健児 著者

1890円