

最近、リスネキネリーに関しては、大量のL-dopa長期投与の影響が強く疑われており、ドパミンアゴニストなどの他の抗パーキンソン病薬との併用治療が推奨される。

3. ドパミン受容体刺激薬

遺伝子クローニング法により、ドパミン受容体はD1からD5まで複数の受容体の存在が知られるようになった。この受容体は神経伝達物質のドパミンと同じように結合し、細胞内第二伝達系の活性化を生じる化学物質をドパミンアゴニストという。わが国では1985年にプロモクリプアチンが初めて市販され、現在ではベルゴリド(ベルマキナクス)やカベルゴリン(カバセリン[®])などの変角質型アゴニストや、タリベキソール(ドミン[®])、プラミベキソール(ビ・シアロー[®])、ロビニロール(ロキセップ[®])などの、非変角質型体となるドパミンアゴニストが複数存在する(図3、図4)。

図3 ドパミンアゴニストの特徴

ドパミンアゴニスト	半減期(時間)	受容体選択性	構造
プロモクリプアチン	6	-	D1 ++ D2 ++
ベルゴリド	28	+	++
カベルゴリン	43-72	+/-	++
タリベキソール	5-7	-	++
プラミベキソール	8	-	++
ロビニロール	5	-	++

(+/-: 1より一部D2結合)



図4 変角アムカロイド

変角アムカロイドの構造式を示す。

どのアゴニストも基本的な抗パーキンソン作用に違いはないが、作用時間や副作用には明確な相違がある。パーキンソン病のような慢性疾患が強い疾患では、このように複数の薬があることは薬剤選択の幅も広がり、QOLの見地からも望ましい状況にある。以下に、これらのアゴニストの中で最初に開発されたプロモクリプアチンの抗パーキンソン作用を中心として述べる。

プロモクリプアチンとは、悪心・嘔吐・血圧低下などの消化器系副作用や、導入初期には明確な効果を示す一方で、悪心・嘔吐・血圧低下などの消化器系副作用を除いた場合、抗パーキンソン病薬としての必要立血圧低下などの副作用が出現しやすくなり、長期L-dopa治療歴の対照として、少量を追加投与する方法が採られてきた。長期L-dopa療法で出現したリスネキネリーや日内変動をL-dopaの過剰投与が原因とする仮説に基づいて、プロモクリプアチンの追加投与により、パーキンソン症状を悪化させるとはならずL-dopaの投与量を減らすことが可能となり、問題症状の対策になることが報告されている。そのほか、少量のプロモクリプアチンと少量のL-dopaを発病初期から投与する併用療法が推奨され、最近では、ドパミンアゴニストで先行する治療を基本とすべきである、とする研究報告が増えてきている。

少量のドパミンアゴニストとL-dopaとの早期併用やドパミンアゴニスト先行療法により、L-dopaの投与量を長期少量に固定できれば、線条体ドパミントランスポート系でのドパミン代謝、放出阻害の障害が軽減されること、後シナプスドパミン受容体の過敏性を減弱し得ることなどが想定されている。また、ベルゴリドはラットの加齢による黒質神経細胞死を抑制することが報告されており、パーキンソン病の患者でも同様の黒質神経細胞死を抑制する可能性が示唆されている。

ほかのアゴニストについても同様の可能性が考えられ、今後ドパミンアゴニストの臨床および使用は増加するものと推測される。しかし変角質型ドパミンアゴニストには、頻度は低いものの心臓弁閉塞、線粒体病起すものもあり、特にベルゴリドとカベルゴリンは、非変角質型の治療効果が十分、または劣性に問題があると考えられる患者のみに投与するとされている。

4. ドパミン放出促進薬(濃縮アマンタジン)

抗ケイ化薬として開発された濃縮アマンタジンは、偶然に抗パーキンソン作用を合わせ持つことが発見されたユニークな薬である。ドパミンの放出を促すことが抗パーキンソン病作用の由来と考えられているが、抗コリン作用やNMDA (N-メチル-D-アスパルテート)受容体拮抗作用を持つことが明らかになれば、その薬理作用は未だ十分には解明されていない。しかし、抗コリン薬に似た治療効果を示すこと、効果発現時間が速いこともあり、軽症患者やL-dopaの過剰投与として使用されている。

副作用は、うつ症状の改善が認められることであり、副作用は、高齢者では1日の服用量が200mgを超えると幻覚が出現しやすいことである。最近、300mg以上の大量ではリスネキネリーを減らすことが報告されているが、この場合、当高パーキンソンズムに対してはマイナスイ効果となるので、濃縮アマンタジンの使い方には注意が必要である。

5. 中枢性抗コリン作用薬

健常者では、線条体でのドパミン系機能はアセチルコリン系機能と相衡を保っている。患部脳内では、減少したドパミンとアセチルコリンの相衡を保つために、抗コリン薬を投与すればドパミン減少を補正できることになる。抗コリン薬は、1980年代後半にペラドニアアルカロイドが最初の抗パーキンソン薬として用いられて以来、L-dopaが発見されるまではほとんど唯一の内服治療薬であったが、L-dopaが重篤化してからはL-dopaの増強薬として位置付けられている。しかし、重症や流涎が目立つ患者では時にL-dopaに悪影響を示し、捨て難い薬でもある。副作用は、高齢者では排尿困難やせん妄など一過性の記憶障害を生じやすいこと、便秘や口乾症状が増悪する頻度が高いことである。

6. ノルアドレナリンのプロドラッグ(ドロキシドパ)

L-dopa 抵抗性のすくみ現象、姿勢反射障害、無動症などにレドパスを投与すると有効なことがある。軽症パーキンソン病では、ドパミン以外催化酵素 (DBH) の作用により、L-dopa由来のドパミンからノルアドレナリンが産生されるが、病変が進行しDBH欠乏が顕在化するとノルアドレナリンも欠乏し、上記の諸症状を生じる。そこで、ノルアドレナリンの前駆体であるドロキシドパが処方され、有効と報告されている。通常は1日300～600mgを用いる。この薬は本剤では群作用を示すため、L-dopaやドパミンアゴニストで起立性低血圧を示す患者では禁忌となる。

7. モノアミン酸化酵素B (MAO-B)阻害薬

MAOはモノアミン(ドパミン、ノルアドレナリン、ノルアドレナリン、セロトニン)からアミノ基を外すことにより、モノアミンを代謝させる酵素である。これには2種類のサブクラスがあり、MAO-AとMAO-Bに分類されている。MAO-Aはセロトニンやノルアドレナリンを基質とし、クロルギリンで特異的に阻害され、主に肝臓や小腸に分布している。一方、MAO-Bはドパミンやフェニラミンを基質とし、組織セレギリンやラサギリン(臨床予定)で特異的に阻害され、主に脳や小脳に分布している。MAO-Aは加齢による影響をほとんど受けないのに対し、MAO-Bは加齢とともに活性が亢進する。MAOはドパミンの分解酵素の一つであるから(図5)、この酵素活性の低下はドパミン活性の上昇の原因となることが予想される。同様の論理に基づいて、MAO-Bの阻害薬はパーキンソン病の治療薬となる可能性が考えられる。

1975年、MAO-B阻害薬(塩酸セレギリン)をL-dopaと併用すると、パーキンソン病に対するL-dopaの効果が増しく促進されることが報告され、以来これを支持する研究結果が多数発表された。これらの効果は症状を改善する、いわば対症効果であり、この効果が塩酸セレギリン治療開始後1～1年半持続することが現在でも確認されている。

問題は、MAO-B阻害薬が神経保護薬としても有効であるかどうかという点である。この可能性は二つの仮説に基づいて示唆された。第一に、MPTP処理が神経毒性を受けたマウスの線条体のドパミンレベルの低下が、MAO-B阻害薬によって阻止されたことである。これは、MPTPがグリア細胞の

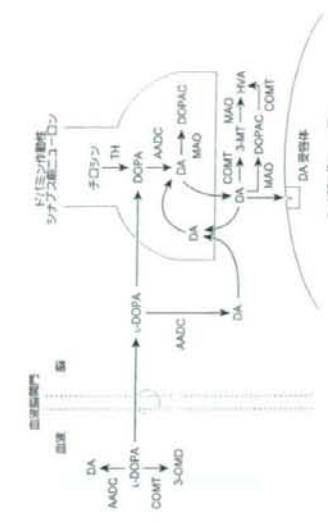


図5 ドパミンの合成、代謝経路と血中投与したL-dopaの運命
 図5は説明したL-dopaは肝臓で産生され、このときdopa脱羧酵素やカテコール-Oメチルトランスフェラーゼが存在するとドパミンや3-O-MDを産生している。L-dopa 薬は皮下注射して使うことになる。
 DA: ドパミン、MAO-B: 脳内型モノアミン酸化酵素、COMT: カテコール-Oメチルトランスフェラーゼ、3-O-MD: 3-O-メチルドパミン、TH: チロシンヒドロキシラーゼ、MAO: モノアミン酸化酵素、DOPAC: 3,4-ジヒドロキシフェニル酢酸、HVA: ホドバニリン酸、3-MT: 3-メチルトランスフェリン

MAO-Bによって神経毒性を持つMPTP+に変換するためである。もし、神経伝達因子としてMPTP類似物質が存在し、これらの因子がパーキンソン病進行の原因の一つであれば、MAO-B阻害薬は神経保護治療薬として期待できる。第二に、ドパミンがMAOによって分解されてDOPAC(3,4-ジヒドロキシフェニル酢酸)を産出する時、過酸化水素が発生することである(図5)。大脳症候群には鉄が比較豊富に存在し、過酸化水素は鉄イオンの存在下でヒドロキシラジカル(HO \cdot)を発生し、細胞障害の原因となり得る。
 したがって、MAO-B阻害薬の投与により、ドパミンのturn overを低下させることが神経保護増となる可能性がある。しかし、USA Parkinson study groupのこれまでの検討の結果では、MAO-B阻害薬およびラサギリン(ドコフェロール-ドパミンE)による、重症の神経保護効果の証明は得られなかったため、ヒトにおける神経保護効果については今なお確證の余地がある。

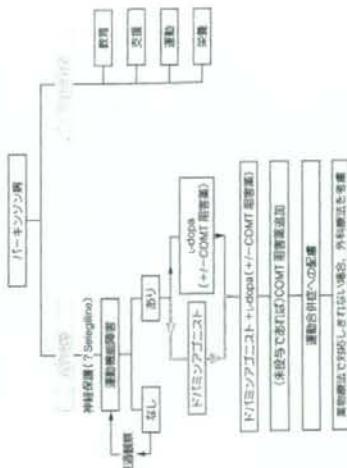
8. カテコール-O-メチルトランスフェラーゼ (COMT) 阻害薬

COMTは身体組織(肝臓、腎臓、脳脊髄、脳など)の細胞内と細胞膜にあって、L-dopa、ドパミンおよびそのほかのカテコール類をメチル化して代謝する酵素である。動物のみならず植物にも存在し、Mg $^{2+}$ の存在下で作用し、Ca $^{2+}$ が存在すると作用が阻害される。哺乳類では、COMTの役割は

カテコール期の生物活性と神経伝達作用である。COMTは本精系(血中)においては、L-dopaを代謝して3-OH-メカドールを産出し、脳においてはドパミンの代謝に参与して3MT(3-メトキチラミン)を産出する(図5)。したがって、COMTの阻害によってL-dopa効果が高まることが期待される。事実、2種類のCOMT阻害薬(エンタカポン、トルカポン〔トルカポンは中国では未承認])は、いずれもパーキンソン病に対するL-dopa治療効果を促進した。トルカポンは真なり、エンタカポンは最高阻害率を超過できない。本精系(血中)のCOMTを阻害すると、血中L-dopaレベルが上昇するだけでなく、その代謝産物、3-OH-メカドールが低下する。3-OH-メカドールは半生アミノ酸であるから、血液脳関門の透過性に対してL-dopaと競合する可能性がある。

④ パーキンソン病治療アルゴリズム

図6 2001年6月に米国神経学会誌に発表されたパーキンソン病治療のアルゴリズム(治療指針)の邦文訳である。通常3回目の改訂であるが、基本はパーキンソン病と診断されても、直ちに



④ 米国におけるパーキンソン病治療のアルゴリズム
運動機能に障害が出てきた際に薬物療法を検討する。1998年までは、ドパミンアゴニストまたはL-dopaのみで行われていたが、2001年まではドパミンアゴニストとL-dopaの併用が行われている。図6より引用。



④ 日本におけるパーキンソン病治療のアルゴリズム(作成中)
早期パーキンソン病では、症状が軽く日常生活に支障がなければ薬物治療を開始しなくてもよい。改薬が必要ならば、運動機能に障害が明確な場合はL-dopa薬物治療を開始し、非運動性ではドパミンアゴニスト薬物治療を行う。(図6より引用)

すべての患者に薬物治療が必要ではなく、運動機能に障害が出てきた時に開始することである。患者のQOLを重視し、軽症で日常生活に支障がない場合はすぐに薬物治療を開始せず、パーキンソン病に関する説明や治療・経過について情報を提供し、リハビリテーションや栄養指導などの非薬物対応を行う。この時点で、MAO-B阻害薬などの神経保護効果を期待する場合は開始してもよい。その後、症状が進行しADL(日常生活動作)に支障をきたした時点で、あとに述べる脱パーキンソン病薬の投与を開始される。

④ 2001年までは、最初の1998年版では、ドパミンアゴニストまたはL-dopaのいずれかで開始となっていたが、2001年版では、ドパミンアゴニストで先行する方の欠陥が指摘されている点がある。これは、ロビニロール、プラミベキソール、カベルゴリンなどの、第2世代のドパミンアゴニストのレベカル1の大幅な副作用が、いずれもL-dopaとの比較で、ドパミンアゴニストで先行した患者群における、クスクスジーなどの副作用の発現頻度が有意に低いことが反転されたものと思われる。現在、日本神経学会においても、早期パーキンソン病の治療アルゴリズムを作成中であり、今後患者の予後に大きなインパクトを与える可能性がある(図7)。

④ 薬物治療の今後の展望

本症の2大発症要因は、多因子性遺伝要因と環境要因とされている。特に、MPTP毒によるパーキンソン病発症の患者の出現を契機として、外源性または内因性のドパミン神経細胞がニューロンのミトコンドリアに蓄積して、呼吸酵素の遺伝伝達系を障害すると考えられている。また、このシステムに関与する遺伝子が発見されれば、呼吸酵素の障害が高度となり、これに遺伝療法などの

High risk factors for valvular heart disease from dopamine agonists in patients with Parkinson's disease

Tomonko Oeda · Motoaki Masaki · Kenji Yamamoto · Eiji Mizuta · Naoyuki Kitagawa · Taroichi Isono · Satoshi Taniuchi · Kiyoshi Doi · Hiroshi Yaku · Chikao Yotani · Takashi Kawamura · Sadaaki Kuno · Hideyuki Sawada

Received: 4 June 2008 / Accepted: 11 November 2008
© Springer-Verlag 2008

Abstract An association between ergot-derived dopamine agonists and asymptomatic valvular heart disease in Parkinson's disease has been established. For safe use of these agonists, it is important to specify those at high risk for valvular heart disease among patients with Parkinson's disease. We performed a nested case-control study of 223 patients with Parkinson's disease. In results of

multivariable logistic analyses, use of pergolide, use of cabergoline, age, male sex, and hypertension were independent significant risk factors for left-sided valvular regurgitation. In patients receiving cabergoline or pergolide, elderly (≥ 70 years) hypertensive patients had a markedly high risk for valvular regurgitation (odds ratio 94.5) as compared to non-elderly (< 70 years) patients without hypertension. The risk of valvular regurgitation caused by pergolide or cabergoline was found to be highly enhanced by comorbid hypertension or aging, suggesting that special attention should be paid when prescribing cabergoline or pergolide for those patients.

Keywords Dopamine agonists · Pergolide · Cabergoline · Adverse effects · Valvular heart disease · Risk factors

Introduction

A series of case-control studies have shown that the frequency of valvular heart disease (VHD) is higher in patients with Parkinson's disease (PD) when treated with pergolide or cabergoline than in patients not treated with those drugs (Baceman et al. 2004; Van Camp et al. 2004; Waller et al. 2005; Perakis et al. 2006; Yamamoto et al. 2006; Jughams et al. 2007; Schade et al. 2007; Zanetti et al. 2007; Yamashiro et al. 2009), while an association between VHD and dopamine agonists with serotonin 2B receptor agonistic actions has also been established (Roth 2007). Furthermore, a population-based cohort study revealed that the prevalence of mitral (MR), aortic (AR), and tricuspid (TR) regurgitation increases with age, and those are seen in 8.5–19.1% of middle-aged individuals in the general population (Singh et al. 1999). Since PD is a chronic neurodegenerative disorder that occurs in middle-

8. 治療薬の選択と用量

フリードソジカルが関与して大量の神経細胞死を生じて、パーキンソン病が発症すると推定されている。この仮説に基づいて、MAO-B阻害薬やラシカルスカベンジャーによる黒質神経の進展阻止を目的とした薬物治療が試みられつつある。

表4に新たに開発されつつある薬剤で、わが国で活用される可能性のある薬剤を中心にまとめた。

2.2 パーキンソン病治療薬の今後の展望

1. ドパミンアゴニストの副作用の軽減のためのコチニン拮抗薬
→ 橋下重隆らにも報告
2. 作用機序が従来の薬剤と異なるソニタミド、アズナジリンAの臨床試験が進行中
3. ドパミン神経細胞死を抑制する新規薬剤の開発が急務

(久野貞子)

- 1) 村田英博: 新薬の開発動向。『パルキンゾロジー』。脳の科学 20: 1306, 1999
- 2) Chissov CW, Waza JL, Keller WC: Neurology 56 (31 Suppl 5): S146, 2001
- 3) 日本神経学会治療ガイドラインAD: 臨床神経学 45 (3): 323, 2002

Electronic supplementary material The online version of this article (doi:10.1007/s00702-008-0160-2) contains supplementary material, which is available to authorized users.

T. Oeda · K. Yamamoto · E. Mizuta · N. Kitagawa · H. Sawada
Clinical Research Center, and Department of Neurology,
Utsunomiya National Hospital, Kyoto, Japan

M. Masaki · T. Isono
Department of Otolaryngology, Utsunomiya National Hospital,
Kyoto, Japan

S. Taniuchi · K. Doi · H. Yaku
Division of Cardiovascular Surgery, Department of Surgery,
Kyoto Prefectural University of Medicine, Kyoto, Japan

C. Yotani
Laboratory of Clinical Pathology, Department of Life Science,
Osakayama University of Science, Okayama, Japan

T. Kawamura
Kyoto University Health Service, Kyoto, Japan

E. Kuno
Department of Neurology, National Center of Neurology
and Psychiatry, Tokyo, Japan

H. Sawada (✉)
Clinical Research Center and Department of Neurology,
Utsunomiya National Hospital Organization,
1-1-1 Otsu-cho, Utsunomiya, Kyoto, Japan
e-mail: sawada@nwhb.org.jp

Published online: 10 December 2008

aged or elderly individuals, there is a risk of VHD associated with aging or atherosclerosis in PD patients. In other words, VHD in PD patients may be caused by dopamine agonists in combination with atherosclerosis, however, this has not been clarified that the association between these two factors.

We conducted a nested case-control study of 223 consecutive patients with PD who underwent an echocardiographic examination at Utsunomiya National Hospital in Kyoto, Japan. We analyzed the risk of VHD in PD patients by focusing on atherosclerotic factors (hypertension, hyperlipidemia, diabetes mellitus) and aging. The aim of the study is to determine the risk of using dopamine agonists incorporating the association of atherosclerotic factors and also report data regarding VHD frequency in PD patients grouped by atherosclerotic factors.

Subjects and methods

Subjects

From December 2003 to October 2006, 230 consecutive patients with PD who had been treated for 3 or more years at the Center for Parkinson's Disease and Related Disorders at Utsunomiya National Hospital in Kyoto, Japan, were asked to participate, and informed regarding the purpose and methods of the study. Of those, 224 patients provided consent. The clinical diagnosis of PD was made according to steps 1 and 2 of the United Kingdom Parkinson's Disease Society Brain Bank Clinical Diagnostic Criteria (Dunnet and Lees 1993). Patients with a history of myocardial infarction in the five previous years, rheumatic fever, cardiomyopathy, or with prior or current use of ergotamine, dihydroergotamine, metylergoline, or mirtazapine were excluded. Echocardiographic exclusion criteria were: bicuspid aortic valve, mitral valve prolapse, and findings suggestive of myocardial infarction, such as hypertrophy of the ventricular walls. Patients with a history of myocardial degeneration of the heart valves were also excluded. The study was approved by the Ethics Committee of Utsunomiya National Hospital.

Echocardiography protocol

A complete transthoracic echocardiogram was performed for all patients by an experienced echocardiographic technician using a GE Vivid 7 PRO (General Electronics Medical Systems, Milwaukee, WI, USA). Movements of the mitral, aortic, and tricuspid valves were recorded from all possible views. The extent of aortic regurgitation (AR), mitral regurgitation (MR), and tricuspid regurgitation (TR) was determined by structural and Doppler parameters,

including color flow imaging. Structural parameters included the sizes of the chambers and movement of the leaflets, while Doppler parameters included the regurgitant jet area in the receiving chamber (MR, TR), the central jet width in the left ventricular outflow tract (AR), and the pressure half-time (AR). According to the recommendations of the American Society of Echocardiography (Zoghbi et al. 2003), the severity of regurgitation was classified as "mild" (grade 2), "moderate" (grade 3), or "severe" (grade 4), and cases in which regurgitation barely occurred were graded as "trace" (grade 1), while cases without regurgitation were classified as "none" (grade 0). The recorded echocardiogram was evaluated by a cardiologist blinded to the patient's clinical information, including medications.

Data collection

Prescriptions for dopamine agonists (bromocriptine, pergolide, cabergoline, and pramipexole) for the 3 years prior to the echocardiographic examination were noted by reviewing the patients' medical records. Age, sex, duration of PD, Hoehn and Yahr stage, and the presence of comorbid hypertension, hyperlipidemia, or diabetes mellitus were analyzed. Hypertension, hyperlipidemia, and diabetes mellitus were identified in patients who had been treated with antihypertensive, antihyperlipidemic, or antidiabetic agents during the 3 years before the date of the echocardiographic examination.

Statistical analyses

This was a nested case-control study. Subjects with grade 2-4 valvular regurgitation were classified as case-patients and those with grade 0-1 valvular regurgitation were designated as controls, using grade 1 valvular regurgitation as a polytomic and as little clinical significance. Demographic and clinical characteristics were compared between the case-patients and controls by means of a χ^2 test for categorical variables and Fisher's exact test for categorical variables. Independent risk factors, multivariate logistic regression analysis was performed and odds ratios (ORs) with 95% confidence intervals (CIs) were calculated. Parameters, the prevalence of VHD was evaluated by multiplying patients according to clinical factors found in the multiple logistic analyses to be a significant risk for VHD.

The necessary sample size was determined by power analysis for a single proportion. According to the results of our previous study (Oda et al. 2006), we hypothesized that the frequency of valvular regurgitation would be 5% in

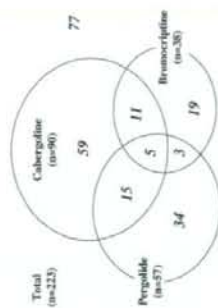


Fig. 1 Results of ergot-derivative drug use for the 3 years before echocardiographic assessment. Ninety patients were treated with cabergoline, 57 with pergolide, and 38 with bromocriptine, while 15 patients were treated with cabergoline and pergolide, 11 both cabergoline and bromocriptine, 3 both pergolide and bromocriptine, and 5 were given a combination of cabergoline, pergolide, and bromocriptine during the 3-year period before the echocardiographic examination performed in this study

Clinical characteristics of patients with VHD and those without VHD

Clinical characteristics of patients with VHD (AR, MR or TR) and those without VHD were analyzed. Patients with VHD were older ($P = 0.0066$), had a longer duration of PD ($P = 0.0015$), more severe Hoehn and Yahr stage ($P = 0.0120$), and more frequent finding of calcification of aortic or mitral valves ($P = 0.0104$) compared to patients without VHD. There was no significant difference in the mean values for left ventricular ejection fraction and fractional shortening. The prevalence of atherosclerotic factors was similar between the two groups (Table 2).

Because atherosclerotic factors may contribute to each side of the heart differently, we performed a case-control analysis concerning left-sided and right-sided VHD separately. In the analysis of left-sided VHD, 78 patients with mild-to-severe AR or MR were assigned as case-patients and the remaining 145 were assigned as controls. The results were almost similar with those of ADMR/TR analysis, i.e., the case-patients were older ($P = 0.0007$), had a longer duration of PD ($P = 0.0283$), more severe Hoehn and Yahr stage ($P = 0.0124$), and higher frequency of calcification ($P = 0.0004$), compared to the controls. However, hypertension was significantly more common in the case-patients (55.9%) than in the controls (22.1%) ($P = 0.0189$). The prevalence of hyperlipidemia and diabetes mellitus was not significantly different between the groups (Table 3). In the right-sided VHD analysis, 56 patients with mild-to-severe TR were assigned as case-patients and the remaining 167 without TR as controls.

patients without an ergot agonist prescription and 20% in patients with such a prescription. The sample size was calculated as 178 (for a power level greater than 90% with a error of 0.05). These analyses were performed using GraphPad Prism version 4.0, GraphPad Software, San Diego, CA, USA and SPSS (Statistical Package for the Social Sciences, version 14.0, SPSS Inc, Chicago, IL, USA) software. All statistical analyses were two-tailed and a P value of $P < 0.05$ was considered to indicate significance.

Results

Study population and profile of dopamine agonist usage

Of the 224 PD patients, 1 was excluded because of a history of recent myocardial infarction and the remaining 223 (91 men and 132 women; mean age, 70.4 years; SD, 9.7) were enrolled in the study. The prevalence of mild-to-severe regurgitation was as follows: AR 60 (26.9%), MR 36 (16.1%), and TR 56 (25.1%) (Table 1).

The profile of ergot-derivative drug use for the 3 years preceding the study is summarized in Fig. 1. Ninety patients were treated with cabergoline, with 31 of those also treated with other ergot-derivative drugs. Fifty-seven patients were treated with pergolide and 38 with bromocriptine, while 77 patients were not treated with any ergot-derivative agents and 44 of those were treated with pramipexole. The cumulative dosages were as follows (mean \pm SD): cabergoline 2.120 \pm 1.500 mg, pergolide 7.59 \pm 4.64 mg, bromocriptine 12.700 \pm 17.700 mg, and pramipexole 7.95 \pm 7.97 mg. The durations were 25.2 \pm 11.4, 29.1 \pm 10.6, 25.7 \pm 11.2, and 13.3 \pm 6.7 months, respectively, and the daily drug dosages were 2.7 \pm 1.3, 0.9 \pm 0.4, 17.7 \pm 27.2, and 1.9 \pm 1.2 mg, respectively.

Table 1 Prevalence of valvular regurgitation in the present patients

Grade	AR		MR		TR	
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Grade 0: none	120 (53.8)	83 (37.2)	39 (17.5)			
Grade 1: mild	42 (19.3)	104 (46.6)	128 (57.4)			
Grade 2: moderate	21 (9.4)	21 (9.4)	33 (14.8)			
Grade 3: moderate	37 (16.6)	15 (6.7)	23 (10.3)			
Grade 4: severe	2 (0.9)	0 (0)	0 (0)			
Grade 2-4	60 (26.9)	36 (16.1)	56 (25.1)			
Age, mean (SD)	73.4 (8.5)	72.1 (7.2)	72.1 (8.6)			
Hypertension, n (%)	21 (13.6)	14 (18.9)	13 (23.2)			

Table 2 Characteristics of patients with and without VHD

	Patients with VHD (AR, MR or TR) (n = 108)	Patients without VHD (n = 115)	P values
Total (n = 223)			
Age, year, mean (SD)	72.7 (9.6)	68.3 (9.6)	0.0006
Male, n (%)	45 (41.7%)	46 (40.0%)	0.8016
Disease duration, year, mean (SD)	10.7 (6.0)	8.2 (5.7)	0.0013
Hocbs and Yale stage, mean (SD)	3.0 (0.9)	3.0 (0.9)	0.0282
Findings of echocardiography			
Ejection fraction, %, mean (SD)	60.3 (6.0)	58.4 (6.0)	0.0089
Fractional shortening, %, mean (SD)	37.4 (7.1)	35.8 (6.0)	0.0712
Calculation of aortic or mitral valve, n (%)	33 (30.6%)	18 (15.7%)	0.0104
Prevalence of atherosclerotic factors			
Hypertension, n (%)	32 (29.6%)	28 (24.3%)	0.4022
Hyperlipidemia, n (%)	12 (11.1%)	10 (8.7%)	0.6547
Diabetes mellitus, n (%)	5 (4.6%)	1 (0.9%)	0.1099

Table 3 Case-control analysis of left- and right-sided VHD

	Left-sided VHD (n = 79)	Control patients (n = 145)	Right-sided VHD (n = 56)	Control patients (n = 107)	P values
Total (n = 223)					
Age, year, mean (SD)	72.2 (8.1)	68.9 (10.2)	72.3 (10.0)	69.8 (9.2)	0.0003
Male, n (%)	38 (48.7%)	53 (38.6%)	21 (37.5%)	70 (64.9%)	0.0037
Disease duration, year, mean (SD)	10.6 (6.0)	8.8 (5.9)	11.1 (5.9)	8.9 (5.9)	0.0172
Hocbs and Yale stage, mean (SD)	3.4 (0.9)	3.1 (0.9)	3.3 (1.0)	3.0 (1.0)	0.1050
Findings of echocardiography					
Ejection fraction, %, mean (SD)	59.2 (8.9)	59.6 (8.2)	64.497	60.4 (6.4)	0.2077
Fractional shortening, %, mean (SD)	36.5 (6.6)	36.8 (6.4)	0.4212	37.5 (7.1)	0.2447
Calculation of aortic or mitral valves, n (%)	28 (37.2%)	22 (15.2%)	0.0064	16 (28.6%)	0.2711
Prevalence of atherosclerotic factors					
Hypertension, n (%)	28 (35.9%)	32 (22.1%)	0.0389	33 (32.2%)	0.6010
Hyperlipidemia, n (%)	11 (14.1%)	11 (7.6%)	0.1569	19 (17.8%)	0.2991
Diabetes mellitus, n (%)	3 (3.9%)	3 (2.1%)	0.4281	2 (3.8%)	0.6423

VHD valvular heart disease, SD standard deviation

Between the two groups, no significant differences were found for any of the factors other than disease duration that was significantly longer in the case-patients than controls (Table 3). Therefore, we focused on AR and MR in the following analyses.

Multivariable logistic analyses for VHD

To evaluate risk on VHD of these factors and dopamine agonist prescription independently, multivariable logistic analysis was performed. According to the results described in Table 3, relationship between VHD and age, sex, disease duration and severity, hypertension, and dopamine agonist (cumulative dose or duration of prescription) were analyzed.

In results of multivariable logistic regression analysis of the cumulative dose of dopamine agonists, treatment with

High risk factors for valvular heart disease from dopamine agonists in patients with Parkinson's disease

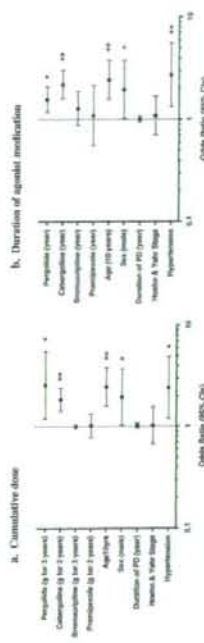


Fig. 2 Odds ratios of AR or MR for cumulative dose (AR) and duration of medication (MR) for each age, sex, and duration of medication. Age and sex (male) significantly elevated the risk for left-sided VHD (OR 2.46; 95% CI 1.58–3.82, $P < 0.001$) and OR 1.97; 95% CI 1.03–3.78, $P = 0.042$), and that hypertension was also a risk for left-sided VHD (OR 2.71; 95% CI 1.33–5.52, $P = 0.006$) in analyses focused on the duration of agonist medication (Fig. 2b).

Calcification of the valves is seen commonly in elderly people and may cause valvular regurgitation. In our study, 51 of 223 patients had calcification of the aortic or mitral valves on echocardiographic study. To exclude the possibility that valvular calcification distorted our findings, we performed the same multivariable logistic analyses in patients without calcification of the valves ($n = 172$). We found that the analysis of cumulative dose of drugs showed that cabergoline was associated with an increased risk of left-sided VHD (OR 1.60; 95% CI 1.19–2.16) and that age and male-sex significantly elevated the risk for left-sided VHD (OR 2.27; 95% CI 1.39–3.70, $P = 0.001$) and OR 2.38; 95% CI 1.11–5.01, $P = 0.029$). Pergolide and hyperlipidemia elevated the risk of left-sided VHD, although insignificantly (Fig. 3a). When we focused on the duration of drug medication, pergolide, cabergoline, higher age, male-sex and hypertension were significant independent risk factors (Fig. 3b). Significant risk factors for left-sided VHD were the same in analysis excluding the calcification cases as in analysis incorporating all the cases.

Analysis of VHD risk according to cumulative dose of pergolide or cabergoline

To investigate whether drug dose was correlated with the development of VHD, patients treated with either pergolide

or cabergoline as a dopamine agonist during the 3-year period to the study were divided into 2 groups by median cumulative dose (pergolide 820 mg, cabergoline 2100 mg). We compared the frequency of AR or MR in each group with that in a group of patients who had received neither pergolide nor cabergoline. In the high-dose pergolide group (mean cumulative dose 1,182 \pm 337 mg, mean daily dose 1.1 \pm 0.34 mg/day, the risk for AR or MR was significantly elevated (OR = 5.42; 95% CI: 1.87–15.66, $P = 0.0021$), whereas it was not elevated in the lower-dose pergolide group (mean cumulative dose 396 \pm 251 mg, mean daily dose 0.6 \pm 0.3 mg/day). In patients treated with cabergoline, the risk for AR or MR was significantly elevated in both the high-dose (mean cumulative dose 3,525 \pm 909 mg, mean daily dose 3.2 \pm 0.8 mg/day) and the low-dose (mean cumulative dose 957 \pm 619 mg, mean daily dose 0.9 \pm 0.6 mg/day) groups, though the OR was higher in the high-dose group (OR = 5.49; 95% CI: 2.35–12.83, $P = 0.0001$) than in the low-dose group (OR = 3.47; 95% CI: 1.51–7.98, $P = 0.0039$) (Table 4).

Associations of risk factors for VHD: hypertension, aging, and agonist

Our findings showed that the risk of VHD was stratified by age ($\geq 70 < 90$ years), hypertension (yes/no), and use of pergolide or cabergoline (yes/no). When patients with hypertension were treated with cabergoline or pergolide, the risk for AR or MR was significantly higher than that in patients without hypertension (OR = 4.39; 95% CI: 1.78–10.82, $P = 0.0009$). Moreover, elderly patients (≥ 70 years) in the hypertensive group had a markedly higher risk for AR or MR (OR = 94.50; 95% CI: 9.62–928.0, $P < 0.0001$) than younger subjects without hypertension

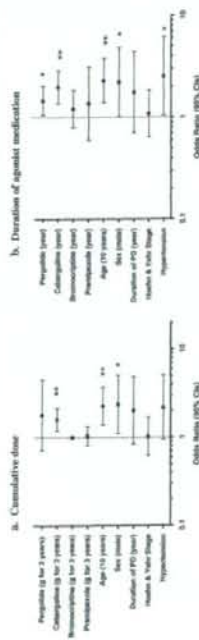


Fig. 3 Odds ratios of AR or MR in analysis among the cases without cumulative dose for 3 years. **(a)** Use of ergot-derivative agonists, sex, male, and hypertension increased risk of VLD and these results were very similar as Fig. 2. * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$

Table 4 Risk for AR or MR with cumulative dose of pergolide or cabergoline

	Treated with pergolide*		Treated with cabergoline*		Without pergolide/cabergoline
	Lower dose group	Higher dose group	Lower dose group	Higher dose group	
<i>n</i> (male %)	19 (08.1)	18 (50.0)	36 (38.1)	34 (47.1)	96 (46.6)
Age (years), mean (SD)	72.0 (8.2)	74.0 (8.7)	71.6 (8.4)	63.9 (11.6)	71.9 (8.3)
Cumulative dosage for 3 years (mg)	15-119	820-1643	75-2189	2196-5475	-
Range (mean \pm SD)	0.61 (0.57)	11.02 (3.37)	0.87 (0.69)	0.82 (0.60)	-
Daily dosage (mg/day)	0.61 (0.57)	0.61 (0.57)	0.82 (0.69)	0.82 (0.60)	-
Range (mean \pm SD)	0.61 (0.57)	0.61 (0.57)	0.82 (0.69)	0.82 (0.60)	-
Duration (months)	0.61 (0.57)	0.61 (0.57)	0.82 (0.69)	0.82 (0.60)	-
Range (mean \pm SD)	0.61 (0.57)	0.61 (0.57)	0.82 (0.69)	0.82 (0.60)	-
Hypertension (%)	31.6	33.3	30.6	20.6	30.2
OR (95% CI)	2.52	5.42	3.47	5.49	-
<i>P</i> values	0.187-7.32	1.87-15.66	0.0039	0.0061	-

AR acute reorganization, MR mitral regurgitation
 * Patients treated with pergolide but not cabergoline. These patients were assigned to either the low cumulative dose or high cumulative dose group
 † Patients treated with cabergoline, but not pergolide. These patients were assigned to either the low cumulative dose or high cumulative dose group

(Table 5). In patients who had not been treated with cabergoline or pergolide, elderly patients with hypertension showed a moderately elevated risk for AR or MR as compared to the younger non-hypertensive patients, though the difference was not significant (OR = 2.4, 95% CI: 0.23-24.97, $P = 0.6238$) (data not shown).

Discussion

Although pergolide and cabergoline are not recommended as first choice-drugs for PD treatment because of the risk of

Table 5 Odds ratios of AR or MR in groups stratified according to risk factors in patients treated with pergolide or cabergoline (OR 95% CI)

Factor	OR (95% CI)	<i>P</i> value
HT (+) versus HT (-)	4.39 (1.78-10.82)	0.0009
Age ≥ 70 versus age < 70	1.19 (0.59-2.40)	0.7205
Age ≥ 70 , HT (+) versus HT (-)	5.11 (1.49-17.88)	0.0113
Age ≥ 70 , HT (+) versus HT (-)	3.57 (0.95-13.44)	0.0643
AR acute reorganization, MR mitral regurgitation, HT hypertension, OR odds ratio, CI confidence interval	94.50 (4.62-928.0)	<0.0001

cause VHD even at low doses and also indicate that elderly PD patients with hypertension should not be treated with pergolide or cabergoline. In cases when such patients are obliged to use pergolide or cabergoline, medical practitioners should pay special attention to the occurrence of valvular reorganization.

Acknowledgments The summary of the study has been presented in the XVth WPN World Congress on Parkinson's Disease and Related Disorders (9-13 December 2007). We would like to thank Professor Ryusuke Takahashi, Department of Neurology, Kyoto University for his helpful comments on the manuscript and Osamu Takahashi, National Hospital for Leukodystrophies and Chorea (Tokai University Hospital) for his kind assistance. This work was supported by Grant-in-Aid for Clinical Research from the National Hospital Organization.

Conflict of interest statement DR reports having received honoraria from Boehringer Ingelheim and ChiropharmaKine, and research grants from Pfizer and the Sumitomo Pharmaceutical Company. TO reports having received lecture fees from Boehringer Ingelheim and the Kinokai Pharmaceutical Company. The other authors report no conflicts of interest.

References

Bianchi DG, O'Sullivan PH, Rainford SE et al (2004) Pergolide use in Parkinson's disease: associated with valvular valve disease. *Neurology* 63:361-368
 Daniel SW, Leys AJ (1993) Parkinson's Disease Society Brain Bank. London overview and research. *J Neural Transm Suppl* 39:165-172
 Fritschy JM, Olanow PW et al (1999) Proliferating activity of the substantia nigra in Parkinson's disease. *Neurology* 52:1068-1070
 Janghnam S, Parkman JT, Simoni G et al (2007) Valvular heart disease in Parkinson's disease patients treated with dopamine agonists. *Neurology* 69:1223-1227
 Kawanishi Y, Matsuda T, Mitsuhashi T et al (2004) Predictors of sudden onset of sleep in Parkinson's disease. *Mov Disord* 19:1296-1302
 Lidsky TH, Olanow PW et al (2004) Dopamine agonist-induced valvular disease: a potential cardiovascular risk with pergolide and changes in clinical practice after label change: a survey among European neurologists. *Eur J Neurol* 13:644-649
 Oda T, Maekawa M, Kitagawa N et al (2006) Valvular heart disease in Parkinson's disease patients treated with pergolide and cabergoline: a retrospective study in PD and non-PD patients. *Mov Disord* 21(suppl 3):12 Abstract

病期によるパーキンソン病の薬物治療

久野貞子*

abstract

パーキンソン病 (Parkinson's disease: PD) の運動症状は、黒質ドパミン神経細胞の喪失・減少により大脳基底体の機能低下をきたすことによるものである。黒質、脳回廊、黒質などの運動経路は、ドパミン神経細胞を軸うレドパミンアセチルコリン系を中心とする神経回路で動的な調整をきたす。また、本疾患は不眠、うつ、認知機能低下などの精神障害、便秘、頻尿などの自律神経障害等の非運動症状を生ずる全身疾患でもある。したがって、PDの治療は薬が主役となる。しかし、これらの薬物は病状を改善させるものの、神経細胞死を抑制する根治療法ではなく、数十年にわたる長期治療中にはさまざまな問題症状が出現する。治療は患者のADL/QOLを最優先に保つよう病期に応じた、最適な薬物を選択することが求められる。本稿では、病期の経過PO薬の特徴と問題点を記述し、さらに早期治療と進行治療に時間を分けてガイドラインに沿って記載した。

はじめに

パーキンソン病 (Parkinson's disease: PD) は、黒質ドパミン神経細胞の喪失・減少によって脳全体でのドパミン欠乏をきたし、姿勢揺動、動作緩慢/無頓、脳回廊、姿勢反射障害など特有のパーキンソン症候群を呈する。したがって、治療は不足したドパミン機能を補うレドパミンアセチルコリン系などの薬物療法が主役となるが、これらは病期に応じた進行を抑制する根治療法ではないため、長期治療中にはさまざまな問題症状が出現する。治療の目標は、患者の病期に応じて最も適した薬物療法治療を大枠にかけ、患者のADLやQOLを最優先に保つよう工夫することが必要となる。本稿では薬物療法について、病期を分けて解説する。また、PD治療薬を用いて治療を開始する際には、患者の年齢、職業、環境などから日常生活への障害

の度合いを考慮して、患者のQOLを重視した薬物を選択することが大切である。また、薬物の用量調節が難しく、重症・重症とより詳しく合わせて治療方針を調整してもらいようにすることが重要であるから。

PO治療薬の分類

PDの治療薬は、主に脳内の神経伝達物質ドーパミン神経系およびその周辺神経系へ作用して、神経伝達を正常に戻すことを目的として使用されている。現在、市販されているPD治療薬は、概して示すように、ドパミンのアゴニスト、ドパミンアセチルコリン系、MAO-B阻害薬、COMT阻害薬の大きく4種類に分類される。

1 レドパミン製剤

レドパミン製剤は、あらゆる重症度の患者に使用で

T. Oishi et al.
 Yamamoto M, Uesugi T, Nakayama T (2006) Dopamine agonists and cardiac vulnerability in Parkinson disease: a case-control study. *Neurology* 67:1222-1229
 Yamamoto M, Uesugi T, Oishi T, Hattori M, Hattori T et al (2008) The frequency of cardiac ventricular repolarization in Parkinson's disease. *Mov Disord* 23:935-941
 Zammit R, Aronson A, Casso G et al (2007) Valvular heart disease and the use of dopamine agonists for Parkinson's disease. *N Engl J Med* 356:354-364
 Zoghbi WA, Kurlan R, Striano M, Fitzer B et al (2003) Biomechanical regulation for reduction of the severity of ataxic ventricular repolarization with two-dimensional and Doppler echocardiography. *PNP J Am Soc Echocardiogr* 16:777-802

Preiss C, Wolf R, Albers H et al (2006) Valvular heart disease in Parkinson's disease vs. controls in an echocardiographic study. *Mov Disord* 21:1106-1113
 Roth BL (2007) Design and valvular heart disease. *N Engl J Med* 356:6-9
 Schulte R, Andreola F, Busca E et al (2007) Dopamine agonists and the risk of cardiac-valvular repolarization. *N Engl J Med* 356:26-36
 Singh JP, Evans JC, Levy D et al (1999) Prevalence and clinical determinants of mitral, tricuspid, and aortic regurgitation (the Framingham Heart Study). *Circulation* 100:954-962
 Van Camp G, Plamen A, Ouyts B et al (2005) Treatment of Parkinson's disease with pramipexole and relation to restrictive valvular heart disease. *Lancet* 365:1178-1183
 Walter EA, Kaplan J, Heckman MG (2005) Valvular heart disease in patients taking pramipexole. *Neurology Clin Pract* 49:1016-1020

睡眠・パーキンソン病治療の最新知識——運動症状と非運動症状への対応

以上、進行期PDでは、長期治療の問題が多岐出現し、その対応が必要となるため治療は複雑になる。さまざまな病状に応じたきめの細かい薬物治療が必要になる。

薬物治療と食事との関係

一般的には、食事は制限する必要がある。便を少しでも動かすため、野菜や水分を多めに摂るとよい。ただし、L-DOPAを多く摂ると胃腸に負担がかかる。胃腸に負担がかかることは、胃の中の食物がL-DOPAの吸収を阻害していることがあるため、食後の空腹時にL-DOPAを飲むより遅くしていくことが望ましい。また、L-DOPAをより効果的に利用させるために、薬を飲む時間の調整が必要になることもある。特に、ミルキ、ヨーグルトなど蛋白質を多量に含む食品によって薬の効果が弱くなる可能性がある。このような場合は量を減らす、タイミングをずらすなど、摂取の仕方に変更が必要である。

参考文献

1) Marsden CD, Dorian JD: Success and problems of long-term levodopa therapy in Parkinson's disease. *Lancet* 1977; 1: 115-116.
 2) 大塚 隆夫: PD治療薬の副作用。最新パーキンソン病治療 124-126頁。1998.
 3) 大塚 隆夫: PD治療薬による非運動症状の改善と治療。最新パーキンソン病治療 127-130頁。1998.
 4) Gnanapavan S, Vignati M, Scalfari M: Aromatic amino acids and modification of parkinsonism. *N Engl J Med* 2001; 345: 193-194.
 5) 大塚 隆夫: PD治療薬による非運動症状の改善と治療。最新パーキンソン病治療 127-130頁。1998.
 6) 大塚 隆夫: PD治療薬による非運動症状の改善と治療。最新パーキンソン病治療 127-130頁。1998.
 7) 大塚 隆夫: PD治療薬による非運動症状の改善と治療。最新パーキンソン病治療 127-130頁。1998.

の吸収が悪くなり効果が低下することもある。以下の方法を試してみると、有効なことがある。治療の具体例として、①L-DOPAを食前、空腹時に服用して使用する。②L-DOPAは空腹状態で吸収されるため、ドレナベドL-DOPAを併用して胃からの吸収時間の遅延を促す。③L-DOPAの効果が急激に低下したときには、原因を調べる必要がある。

3 ジスベキシア

L-DOPAの過剰を示す症状のため、L-DOPAの用量に制限を、特に副作用を減らす。ドレナベドL-DOPAが未使用であれば追加して、L-DOPAの用量を減らしたり、服用間隔を長くしたりする。L-DOPAの用量が過剰な場合には、低用量ジスベキシア50-200mgを追加するとジスベキシアが軽減することがある。

4 幻覚・妄想

幻覚、妄想が現れた場合は、まず用量を追加した薬剤を中止することが原則である。L-DOPA製剤の副作用は1日150-300mg程度まで減量が可能である。PDの運動症状の悪化に注意する必要がある。具体的対応として、ガイドラインでは、①低用量MAO-B阻害薬を中止する。②ジスベキシアを中止する。③L-DOPAを減量する。④非定型抗精神病薬を追加する(例:クエンキアピン 0.5mg) 1日、2回投与する。

5 ずくめ足

Wearing-off現象(Off)時に出現するずくめ足とは、Off時に出現するずくめ足は区別して治療することが大切である。Off時ずくめ足ではwearing-off現象の出現のためで減量するが、off時に出現するずくめ足では、ドレナベドL-DOPAを追加する。

6 うつ状態

SSRI、四環素抗うつ薬のいずれかで治療を行う。PDの約60%にうつ状態が合併するとされているが、大多数の患者では運動症状がよくなることと改善する。しかし、なかにはうつが持続する場合がある。うつ状態はQOLの低下の要因となり、PD治療そのものへも大きく影響するため適切な対応が必要となる。

しない場合は、L-DOPAを追加する。原則として、L-DOPAはそれ以下でも運動症状を伴う患者では、L-DOPAで治療を開始し、L-DOPAの追加で十分改善しない場合はジスベキシアの追加を考慮する。認知症のない若年の患者では余命が長く、その後の治療が長期にわたるため、ガイドラインのようにドレナベドL-DOPAでの治療開始が望まれる。しかし、歩行や巧緻運動障害などの症状が仕事や家事に支障をきたす場合には、L-DOPAの投与も考慮するなど、薬物療法の間隔と処方内容の内容は、患者の病状、社会生活の必要性、年齢などを考慮して決めることが多い。平均余命の長い40歳未満発症の患者では、認知症が早く、重症の長い低用量L-DOPA、低用量MAO-B阻害薬をまず試み、十分な場合にドレナベドL-DOPAを併用することも多い。一方、日常生活に全く支障がない軽症の患者では薬物投与は控え、睡眠を十分とる。規則正しい生活を送るなどの日常生活上の注意が対応することも可能である。

進行期PDの治療

進行期PDの治療では、L-DOPAの長期服用により機嫌の悪化や不安定な状態が過半数の患者で出現する。L-DOPAによる長期治療の問題点とその対策を下記に記述する。

1 Wearing-off現象

Wearing-off現象とは、薬効時間が短くなり、薬の効果が減る現象である。OffになるとPD症状が悪くなり、動作は鈍く、足が出にくくなる、すくみ足となった状態を示すこともある。このような場合は、L-DOPA投与を調整するMAO-B阻害薬またはCOMT阻害薬を使用する。ジスベキシアを併用して治療する場合は、MAO-B阻害薬COMT阻害薬、ドレナベドL-DOPAを併用するとジスベキシアがさらに強くなる可能性がある。その場合はL-DOPAの少量投与を試みる。

2 No on/off現象

L-DOPAを服用しても、なかなか効いてこない場合、消化管からの吸収障害が主な原因と考えられている。高齢患者では胃腸が弱い人が多いことから、制酸剤などの投与を服用することによってL-DOPA

施設・病院療養と福祉サービスの利用

- 釘木 千春* 黒岩 義之*
(札幌市立大学)
- 1 国の財政悪化を受け、医療費の増正化のために、新たな高齢者医療制度の創設、療養病床の削減などの医療制度改革が実施されている。
 - 2 今後、高齢者人口は増え続ける傾向にあるが、その受け皿となるべき病院、施設は病床削減により縮小傾向である。
 - 3 在宅療養や訪問看護の利用は、在宅療養支援診療所数とともに伸び悩んでいる。
 - 4 ケア付付高齢者住宅など、病院、施設以外の高齢者の“第三の住みか”も整備していく必要がある。

*Key Words：介護療養型医療施設、特別医療療養病床、在宅療養支援診療所、ケア付付高齢者住宅

■ 医療保険制度の改革

2005年に医療制度構造改革法案が公布された。これは、医療費適正化策の一つとして医療機能の分化と連携による、平均在院日数の短縮などの具体的な取り組みからなるものである。

現代世代との均衡を考慮した適切な保険料負担の高齢者の患者負担の見直し(2割→3割)や、平成20年には、70~74歳の高齢者の患者負担の見直し(1割→2割)が行われた。また、平成24年4月には、介護療養型医療施設の廃止が決まっており、改正は段階を追って進められる¹⁾。

■ 病床と施設の構成

現在の医療制度で定められている病院、施設の種類には、以下の種類のものがある(図1)。介護療養型医療施設のうち、介護療養型医療施設は、平成24年4月までに廃止が決まっている²⁾。

■ 介護療養型医療施設の廃止

介護療養型医療施設は、平成24年3月31日に廃止され、平成20年4月以降、転居料等は政令で定められるまでのあいだ、病院転居補助事業を実施するとされている。

医療型療養病床について、厚生労働省の用い試算によれば医療保険適用の療養病床は現在の25万床から、15万床に削減され、介護保険適用の療

*札幌市立大学大学院医学部健康科学研究科 神経内科科

表1 介護三施設の種類

399332	303346	119625
392547	283589	111099
96.3	90.7	92.7
3.74	3.18	4.27
1429	220.1	359.5
2.7%	30.2%	17.0%

*平成18年10月1日現在
厚生労働省「平成18年介護サービス施設・事業所調査結果の概要より」

**平均介護介護費＝在所別介護費の合計÷要介護1～5までの在所者数の合計

省による調査で、医療保険での療養病床に入院している患者の状況と、介護保険での療養型介護療養施設に入院している入所者の比較で、医師の対応がほとんど必要ない人が5割で、両者に差がない状態がある。

医療型療養病床として残る15万床分の慢性期入院医療の計画については、患者の特性に応じた評価を行うため、医療の必要性、ADLの状態による区分と認知機能障害加算による、患者分類を用いた評価を導入することとし、総合的に医療的なケアが必要な患者のみを受け入れることとなった。

他方、医療の必要度が低い患者については、退院し、在宅、居住系サービスを受けられるが、あるいは老人保健施設に移すこととされている。

■ 特殊医療療養病床の存続

特殊医療療養病床は、長期にわたり療養が必要で重度の肢体不自由児(児)、骨髄損傷などの重度障害者、重度の意識障害者、前脳ストロクフィー患者、神経難病等が入院するための病床である。若くは介護保険へのアンケートから、肢体不自由児(児)施設以外の医療機関では、対象となる患者者が多い場合もある。このため、療養型療養病床で対応可能なことから廃止が決定された。平成20年(2008年)3月までの経過措置で存続されていたが、一度点数が引き下げられた状態でも、その届出医療機関数は毎年減少傾向にあった。これに封じ、日本ALS協会は、特殊医療療養型療養・病

の診療報酬増額を希望を出した。病院運行により人工呼吸器装着が必要となり、在宅医療や介護福祉などが不十分なことから在宅療養ができない重症患者にとって特殊医療療養病床、病保の廃止は、生きるための治療選択と療養の場が著しく減ることになる、とアピールした³⁾。日本神経学会も特殊医療療養型療養病床の存続を要望した。その結果、平成20年3月31日に廃止予定であった「特殊医療療養型療養入院料等」については、期待される役割があることから存続させるとともに、対象となる疾患を見直すこととなった。具体的には「重度の肢体不自由児(児)または骨髄損傷等の重度の障害者」から、脳卒中の後遺症患者および認知症の患者を除く(ただし、準備期間を半年間設け、平成20年10月1日実施)。また、特殊医療療養型療養型へ転換した場合は、療養型療養型として、一定の経過措置を設けること、また名称を「特殊医療療養型入院料」とすることが、ごく最近定められた。

■ 退院調整・地域連携の課題

1. 介護三施設の種類、利用中、入所者の概要

介護三施設の種類ごとの定員を表1に記した。利用率は三施設とも9割を超えている。在所者を要介護別にみると、介護老人福祉施設では「要介護4」が32.4%、介護老人保健施設では「要介護4」が26.7%ともっとも多し、介護療養型医療施設では「要介護5」が52.5%ともっとも多し、在所者数の5割を超えている。

介護老人福祉施設では、在所日数が平均1429日であり、死亡退所率が62%である。介護老人福祉施設を「親の暮家」としている人が6割いることになる。

一方、介護老人保健施設では、試行的退所サービス費が明瞭された。これは入所者である介護老人福祉施設が在宅において試行的に退所期間、介護などのサービス費を利用する場合に、当該期間施設サービス費に代えて算定するものである。(1ヵ月につき1日を限度)施設はこのサービス費の範囲内で、訪問介護事業所などと契約して在宅サービス提供ができることになる。

2. 介護保険施設の利用者の状況 (性別、年齢、罹りたきりや認知症の割合)
平成18年9月の入所者を性別にみると三施設平均で女性が77%と多数を占めている。また、年齢階級別にみると、いずれも「90歳以上」の割合が20%以上で3年前と比較して増えており、「85~89歳」の割合が次に多い。

入所者の認知症と寝たきりの状況は、「認知症あり(ランク目以上)で寝たきり者」の割合が38~76%を占め、やはり増加傾向にある。「寝たきり後期高齢女性で、認知症のある患者」が各施設入所者の大半を占めていることがわかる。

川島らが主任研究者となり、医療施設入所中の重症高齢者、ALSなどの患者に対し退院できない理由の調査を行っている¹⁾。医療的要素として(複数回答可)、①常時病状の観察が必要である42.8%、②嚥下、経管栄養などの行為に不安がある28.4%、③呼吸器、呼吸器管理に不安がある28.4%、④相次ぐ入退院している21.9%、⑤医療的要素に当てはまらないが22.9%であった。社会的要素に(複数回答可)、①受け入れ施設が不足している55.1%、②家族が在宅療養を拒否している52.7%、③上々の介護者が短期間で退院する26.4%、④社会的要素に当てはまらないが3.8%であった。医療的/社会的要素を包摂して、退院できない理由を3つ、複数回答で集計してみると、①受け入れ施設の不足40.5%、②家族が在宅療養を拒否しているが39.8%であった。

結局、在宅に移行できない、あるいは在宅療養

が継続できない要因は、いわゆる「ハイケア」のサービス提供ができる診療所が少ないためと考えられ、24時間対応可能な地域の診療所の整備が必要とされている。

現在、在宅療養支援診療所は全国で9454ヶ所(平成18年7月1日)あるが、在宅取りが基本であること、24時間対応の困難であることから、その数はあまり増えていない。また分布について、都道府県に偏在している傾向があることや、その存在が周知されておらず十分に活用されていない状態である。

1. 高齢者人口の今後の動向と対応策

①認知症高齢者 2005年150万人→2015年250万人と増加する。②高齢者一人暮らし世帯→750万世帯となる。③2030年後期高齢者(75歳以上)が現在の2倍の2300万人に増加。④年間死亡者数110万人が2015年には140万人、2040年には170万人、⑤2025年の要介護者総数は24と5の増加率が高い見込みである。

2. 介護保険の利用の伸び悩み

2008年の都道府県別介護保険では、医療連携体制の構築と在宅療養の向上など数値目標を設定した。しかし、診療所で、時間外、夜間、休日診療を行う所は、減少している。在宅医療を行う診療所も減少しており、在宅療養支援診療所の届出は9454ヶ所(平成18年7月1日)である。結局、在宅医療は、減少傾向にあり、訪問看護の伸びは鈍化しているうえ、休止状態の訪問看護サービスも1年で150ヶ所に増加している²⁾。

3. 高齢者住宅など第三の住まい(=ハリア

フリー)の買住宅+外部の医療、介護サービスの普及が必要
増え続ける要介護者総数への対応策としては、在宅か、施設かという選択だけでなく、「第三の住まい」(特定施設や高齢者住宅)の普及と医療面での支援体制が必要である。
欧米では、高齢者住宅のような「第三の住まい」が一般的である。たとえば、英国ではリタイアメント・ハウジング(5.0%)+老人ホーム

(3.0%)で65歳以上人口の8.0%にあたる人数がカバーされており、米国ではリタイアメント・ハウジング(15.0%)+ナースিংホーム(5.0%)で10%カバーされている。日本は0.8%程度で、介護二施設と合わせても4.0%しかカバーしていない³⁾。

これら第二の住まいは、医療的配慮がなされていないので、医療との連携が必要である。ケアハウスや有料老人ホーム、グループホームに入所中の患者は、初期の認知症、精神など、さらに、急性増悪などにより医師の特別指示書が出ている場合のみ、訪問看護または在宅医療チームが認められている。また、特別介護老人ホームの入所者に比べて、末期の重症化傾向の患者で、在宅療養支援診療所の医師の指示による傾向に異なっており、患者訪問看護が認められるなど、制約が多い。2006年度介護報酬改定後から、施設サービスにおける重度の利用者への対応や医療との連携体制の整備が評価され、新たに加算が設定された。このため、こうした体制作りにおいて、施設が24時間連絡体制にある訪問看護ステーションと契約を結び、日常的な健康管理と状況に応じた緊急の訪問などを利用することが定められた。訪問看護ステーションと契約ができる施設は以下のとおりである⁴⁾。

- ① 特別介護老人保健施設
- ② 外部サービス利用型特定老人介護生活圏
- ③ 認知症対応型共同生活圏
- ④ 介護老人保健施設
- ⑤ 短期老人生活圏

4. 最近の厚労省 診療・介護報酬対策

1. 認知症対策
認知症患者について、入院初期におけるせん妄などの認知症兆候に対して、より手早い医療が必要となることに鑑み、入院初期の評価を引き上げる一方、長期入院について適任を行う。認知症の疑われる患者について、かかりつけ医がその患者または家族の同意を得て専門的診断ができる医師機関に対して、認知症の兆候について記載した文

書を添えて紹介した場合は評価を調定する。
2. 緊急中対策
多施設間のクリニカルパスを用いて行う、地域連携診療計画の評価を見直すこととなった。

3. 訪問看護評価

在宅で安心して療養生活を送ることができている環境を整えるため、訪問看護従事者数を引き上げると、また、24時間の電話対応に加えて、24時間緊急訪問対応が可能な体制を整えている訪問看護ステーションから訪問看護を受けた場合に加算を行う。人工呼吸器装着患者に対して、現行の医療行為の標準的な時間(2時間)を超え、長時間の訪問看護を実施し、手厚いケアを行う。長時間訪問看護に対して評価を行う。程度の増減がある患者や夜間訪問を行っている患者に対して、週4日以上訪問看護の実績を内容とする「特別訪問看護指示書」の交付を1ヵ月~2回まで認めるとともに訪問看護を評価する。

4. リハビリテーション対策

疾患別リハビリテーションプログラムともなう減額、医学管理料を廃止し、点数の一本化を図る。発症初期のリハビリテーション科について、「リハビリテーション早期実施加算」を設けて評価する。ADL加算を廃止する。リハビリテーション総合評価評価料は、毎月1回算定できるようにする。

以上のような、厚生労働省の診療・介護への報酬適正化対策から、在宅あるいは入院・入所である患者が療養生活を送ることができている環境作りに向けて取り組むことが期待される。

文 献

- 1) 介護報酬、診療報酬の手引 平成18年9月の改定対応、日本介護協会、編
- 2) 社会福祉士会訪問看護協会、平成19年度訪問看護有資格施設調査報告書、資料
- 3) 日本ALS協会、会報、73号
- 4) 厚生労働省、平成18年介護サービス施設・事業所調査結果の概況
- 5) 厚労省が委託した民間の委託による調査(介護サービス提供状況)調査と運用開始に関する研究発表

施設・病院救急と福祉サービスの利用

釘本千春*1 黒岩巖之*1

*1 横浜市立大学大学院医学研究科神経内科学

key words 介護療養型施設 特殊疾患療養病棟 在宅療養支援診療所
ケア付き高齢者住宅

- 1) 国の財政悪化を受け、医療費の適正化のために、新たな高齢者医療制度の創設、療養病床の再編などの医療制度改革が実施されている。
- 2) 今後、高齢者人口は増え続ける傾向にあるが、その受け皿となるべき病院、施設は病床再編により縮小傾向である。
- 3) 在宅療養や訪問看護の利用は、在宅療養支援診療所数と共に伸び悩んでいく。
- 4) ケア付き高齢者住宅など、病院、施設以外の高齢者の“第三の住みか”を整備していく必要がある。

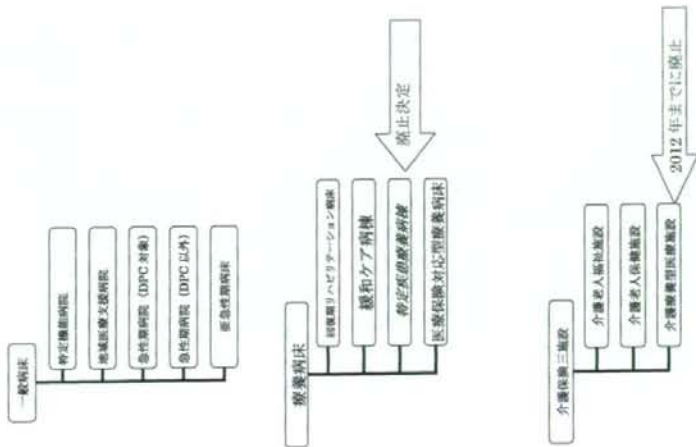
《1》医療保険制度の改革

2005年に医療制度改革試案が公表された。これは、医療費適正化策の一つとして医療機能の分化と連携による、平均在院日数の短縮等の具体的な取り組みからなるものである。

現役世代との均衡を考慮した適切な保険料負担のために、平成18年以降、現役並み所得を有する高齢者の患者負担の見直し（2割⇒3割）や、平成20年には、70から74歳の高齢者の患者負担の見直し（1⇒2割）が行われた。また、平成24年4には、介護療養型医療施設の廃止が決まっており、改正は段階を辿って進められる。1)

《2》病床と施設の構成

現在の医療制度で定められている病院、施設の病床には、以下の種類のものがある。(図)介護保険三施設のうち、介護療養型医療施設は、平成24年4月までに廃止が決まっている。2)



《3》介護療養型医療施設の廃止

介護療養型施設は、平成24年3月31日に廃止され、平成20年4月以降、都

性で、認知症のある患者が各施設在居者の大半を占めていることがわかる。⁴⁾

川島らが主任研究者となり、医療施設入所中の、重症高齢者、ALS等の患者に対し退院できない理由の調査を行っている。⁵⁾ 医療的要因として(複数回答可)

1) 常時病状の観察が必要である 42.8% 2) 吸引、経管栄養等の行為に不安がある 28.4% 3) 呼吸障害、呼吸器管理に不安がある 28.4% 4) 薬剤が適量でない 21.9% 5) 医療的要因に当てはまらないが 22.9% であった。

社会的要因では(複数回答可能) 1) 受け入れ施設が不足している 55.1% 2) 家族が在宅療養を拒否している 52.7% 3) 主たる介護者が病弱、高齢である 26.4% 4) 社会的要因に当てはまらないが 3.8%であった。医療的/社会的要因を包括して、退院できない理由を3つ、複数回答で集計してみると、

1) 受け入れ施設の不足 40.5% 2) 家族が在宅療養を拒否しているが 39.8%であった。

結局、在宅に移行できない、あるいは在宅療養が継続できない要因は、いわゆる「ハイケア」のサービス提供ができる診療所が少ないためと考えられ、24時間対応が可能な地域の診療所の整備が必要とされている。

現在、在宅療養支援診療所は全国で9434ヶ所(平成18年7月1日)あるが、在宅療養が基本であること、24時間対応の困難さから、その数はあまり増えていない。また分布についても都市部に偏在している傾向があることや、その存在が周知されておらず十分に活用されていない状態である。

《6》介護人口の動向と対症策

A) 高齢者人口の今後の動向について

1) 認知症高齢者 2006年150万人→2015年250万人と増加する。2) 高齢者一人暮らし世帯→750万世帯となる。3) 2030年後期高齢者(75歳以上)が現在の2倍の2280万人に増加(4)年間死亡者数110万人が2015年には140万人、2040年には170万人、5) 2025年の要介護者総数は593.9万人、20年間70%増加する。特に要介護4と5の増加率が高い見込みである。²⁾

B) 介護保険の利用の伸び幅

2008年の都道府県医療計画では、医療連携体制の構築と在宅看取り率の向上など数値目標を設定した。しかし、診療所で、時間外、夜間、休日の診療を行う所は、減少している。在宅医療を行う診療所も減少しており、在宅療養支援診療所の届出は9434ヶ所(平成18年7月1日)である。結局、在宅医療は、減少傾向にあり、訪問看護の伸びは鈍化している上、休止状態の訪問看護ステーションも一年で159ヶ所に増加している。²⁾

C) 高齢者住宅など第二の住まい

(=バリアフリーの賃貸住宅+外部の医療、介護サービス)の普及が必要。

増え続ける要介護者総数への対応策としては、在宅か、施設かという選択だけでなく、「第三の住まい」(特定施設や高齢者住宅)の普及と医療面での支援体制が必要である。

欧米では、高齢者住宅のような「第三の住まい」が一般的である。例えば、英国ではリタイアメント・ハウジング(5.0%)+老人ホーム(3.0%)で65歳以上人口の8.0%にあたる人数がカバーされており、米国ではリタイアメント・ハウジング(5.0%)+ナースィングホーム(5.0%)で10%カバーされている。日本は0.8%程度で、介護3施設と合わせても4.0%分しか普及していない。²⁾

これら第三の住まいは、医療機関が配置されていないので、医療との連携が必要である。ケアハウスや有料老人ホーム、グループホームに入所中の者は、末期の悪性腫瘍、難病等、さらに、急性増悪等により医師の特別指示書が出ている場合のみ、訪問看護または在宅訪問看護が認められている。また、特別養護老人ホームの入所者についても、末期の悪性腫瘍の患者で、在宅療養支援診療所の医師の指示による場合に限って、在宅訪問看護が認められる等、制約が多い。

2006年度介護報酬改定後から、施設サービスにおける重症の利用者への対応や医療との連携体制の整備が評価され、新たに加算が設定された。このため、こうした体制作りにおいて、施設が24時間連絡体制にある訪問看護ステーションと契約を結び、日常的な健康管理と状況に応じた緊急の訪問等を利用することが認められた。訪問看護ステーションと契約ができる施設は以下のとおりである。¹⁾

- ・ 特定施設入居者生活保護
- ・ 外部サービス利用型特定施設入居者生活保護
- ・ 認知症対応型共同生活保護
- ・ 介護老人福祉施設
- ・ 短期入所生活保護

《7》最近の厚労省 診療・介護報酬対策

A) 認知症対策

認知症患者について、入院早期におけるせん妄等の周辺症状に対して、より手厚い医療が必要となることに鑑み、入院早期の評価を引き上げる一方、長期入院について適正化を行う。認知症の疑われる患者について、かかりつけ医師がその患者又は家族の同意を得て専門的診断ができる医療機関に対して、認知症の兆候について記載した文書を添えて紹介した場合は評価を創設する。

B) 臨床中対策

多施設間のクリニカルパスを用いて行う、地域連携診療計画の評価を見直すこととなった。

C) 訪問看護対策

在宅で安心して療養生活を送ることができている環境を整えるため、訪問看護基本運賃を引き上げる。また、24時間の電話対応に加えて、24時間緊急訪問対応が可能な体制が整っている訪問看護ステーションから訪問看護を受けた場合に加算を行う。人工呼吸器装着患者に対して、現行の医療保険の標準的な時間（2時間）を超える長時間の訪問看護を実施し、手厚いケアを行う。長時間訪問看護に対して評価を行う。重度の褥瘡がある患者や尿管切開を行っている患者に対して、週4日以上訪問看護の実施を内容とする「特別訪問看護指示書」の交付を月に2回まで認めるとともに訪問看護を評価する。

D) リハビリテーション対策

疾患別リハビリテーション料に伴う達成制、医学管理料を廃止し、点数の一本化を図る。発症早期のリハビリテーション料について、「リハビリテーション早期実施加算」を設けて評価する。ADL加算を廃止する。リハビリテーション総合計画評価料は、毎月一回算定できるようにする。

以上のような、厚生労働省の診療・介護への報酬適正化対策から、在宅あるいは入院・入所で安心して患者が療養生活を送ることができている環境作りに貢献する事が期待される。

(文獻)

- 1) 介護報酬・診療報酬の手引き 平成18年同時改訂対応
日本看護協会編
- 2) 社団法人全国訪問看護事業協会
平成19年度退院調整看護師養成研修会 資料
- 3) 日本ALS協会 会報 73号
- 4) 厚生労働省：平成18年介護サービス施設・事業所調査結果の概況
- 5) 重度障害者等包括支援が活きる在宅医療—介護連携体制構築と運用戦略に関する研究事業



B. 神経難病

2. ALS 患者の在宅ケア

筋萎縮性側索硬化症 (amyotrophic lateral sclerosis (ALS)) は、運動ニューロンの変性により四肢神経、球神経、呼吸筋をきたす進行性の神経難病である。四肢麻痺になることも意識・知覚が損なわれていることから本人の苦痛は大きく、介護者の負担が大きいことから、神経難病の中で最も対応が困難な疾患の代表とされている。本邦の患者数は約 8,000 人、60 歳代が最も多く、70 歳代が多い。人工呼吸器装着率は約 30% で、その半数以上が在宅療養を行っている。原因究明と治療的効果が積極的に進められているが、現在のところ症状の進行を止め、ケア方法、ケア方法の確立が最大の課題になっている。

ALS 患者の在宅ケアにおいて人工呼吸器装着後の療養場所確保、在宅支援態勢づくり、介護者の負担軽減に加え、QOL 向上も重要である。当院では 1990 年から ALS 患者の在宅ケアに取り組み、2007 年までに 36 名の ALS 患者で在宅人工呼吸療法を行った¹⁾。その経験から、ALS 患者の在宅ケアにまつおれる様々な問題について述べる。

1 ALS の理解

ALS の症状については、従来の成書は呼吸不全に至るまでの記載がほとんどで、人工呼吸器装着後も含めた全経過を説明するものは不十分であり、知られた情報の中で人工呼吸器装着者について「誤嚥と転倒」が少なからず記述していた。ALS において、積極的に呼吸管理を行った場合の経過や残存機能についての情報がほとんどなかったが、呼吸器装着者の増加とともに呼吸器装着後も歩行、会話、嚥下、嚥下の機能がある程度の期間保たれることがわかってきた (図 IV-8)²⁾。また、四肢麻痺では長期療養者において進出性中耳炎による難聴が少なくないことがわかり、耳骨料の処置で難聴が改善することから見過ではならない合併症と考えられている。栄養管理における胃瘻造設、呼吸不全の初期における非侵襲的陽圧呼吸 (NIPPV) の導入、携帯型食品補助装置や意思伝達装置などのコミュニケーション機器の開発など、ALS 患者に対する医療・ケア技術の進歩は著しい。これらの利用により、人工呼吸器装着後も、ALS 患者が生きがいをもつことが可能な時代になっている。

a. 麻痺の進行のしかた

初発症状は上肢、下肢、球状麻痺に多く、呼吸筋麻痺で発症することも数パーセントある。上肢麻痺は筋力低下などの遠位麻痺から始まる場合と、上肢至上肢麻痺などの近位麻痺から始まる場合がある。下肢の障害は、下肢ニューロン障害による上側の弛緩麻痺ではじまる場合と、上位ニューロン障害による下肢の麻痺による下側の弛緩麻痺ではじまる場合がある。前者の場合、病初期は弛緩麻痺

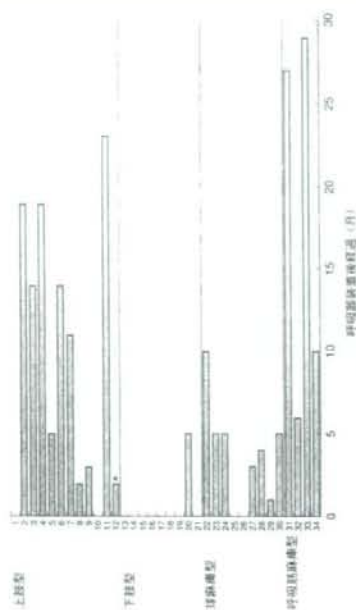


図 IV-8 人工呼吸器装着後の歩行機能保持割合¹⁾ (単位: 患者数に対する割合)

意との鑑別が困難なことがある。

ALS の筋力低下は初発部位から他の部位へ広がっていくが、呼吸筋麻痺が末期症状というわけではない。人工呼吸器を開始したあとも歩行や嚥下、会話機能のいずれかがある程度の期間保たれていることが多いので、残存機能の活用も重要である。ただし、ALS は運動による筋疲労が生じやすいため、運動継続は疲労を防ぐことを目的とする程度がよい。

b. 栄養障害への対応

食事動作が困難になったら、もちやすいすいプーンや滑り止めの付いた箸などを使用する。箸が滑りやすくなるスポンジタイプでもってはいけない場合は、箸を支える補助用具 (BFO など) を使用する。嚥下困難が出現したら、栄養士や言語聴覚士と相談し嚥下しやすいつまみ内容の工夫や嚥下補助食品を利用する。経管栄養の開始時期は、経口摂取での食事時間が 1 時間を超えなくなり、嚥下性肺炎を起しやすくなる状態を目安とするが、体重減少を進行させないためには経口摂取可能時から経管栄養 (PEG) を使用することも多い。

日本神経学会の ALS 治療ガイドライン³⁾では、米国ガイドラインに準じて、NIV が 50% 以上の非閉鎖型胃瘻造設 (PEG) を行うことが推奨されているが、NIPPV や人工呼吸器による呼吸管理を行うのであれば、呼吸管理後に胃瘻造設を行う方法もある。

呼吸不全と嚥下障害が同時に進行した場合であっても、呼吸器装着後に嚥下障害が改善することがしばしば経験される。嚥下と呼吸の両者が改善されてきたときは、まず、呼吸不全への対策が優先される⁴⁾。

■ 表1-2 脈活量 (%VC) と呼吸管理の指標

80%以下	人工呼吸器装着について相読開始
60%以下	非侵襲的陽圧呼吸 (NPPV) の導入
40%以下	人工呼吸器装着の意思決定
40%以下	気管切開を検討

c. 呼吸不全への対応

日本神経学会の指南ガイドラインには、「客観的なALS患者の呼吸機能評価法としては、%予測努力性肺活量 (percent-predicted forced vital capacity = % FVC) の測定が多く用いられ、ALSでは50%以下が呼吸を補助する基準とあげられている。しかし、50%以上保たれていても疲労感、呼吸困難のある患者は呼吸状態になると換気量が有意に低下したり、また、50%以下になっても、必ずしも臨床的な呼吸機能低下が現れないこともある。そのため、患者が換気不全に伴う症状を訴えたら、% FVCの検査例にとらわれずに呼吸補助を考慮していくべきである。しかし、50%以下のときは症状がみられなくても、臨床症状と% FVCの評価を少なくとも3カ月毎に行い、呼吸補助の時期を決めていく対応が必要である」と書かれている。

実際に著者が行っている呼吸管理の段階を基準②に示す。すなわち、%VCが80%以下になったら呼吸補助が出現してきたことを本人、家族に説明し、呼吸補助が進行した場合に人工呼吸器を装着するかどうかの相談を開始する。%VCが60%を切るまで呼吸器の軽減と呼吸不全の進行を遅くさせざることを期待して非侵襲的陽圧呼吸 non-invasive positive pressure ventilation (NPPV) の間欠的な使用を開始する。ALS患者でNPPVを行う場合、EPAPを最低 (2ないし4) に設定しIPAPのみを上げていくと導入しやすいため、%VCが40%以下になると風管や延長をききかけ、1、2日で急速に呼吸不全が進行することが多いため、%VCが40%のみで十分な補助ができず呼吸困難感が強くなったときや、経鼻導管が進行して気道内への分泌物流管がみられるようになったら気管切開を検討する。

訓練、不眠、苦悶感、会話時の息切れ、努力呼吸、呼吸数の増加、頻脈、喉の乾燥感などは呼吸不全の徴候であり、気管切開の時期の目安となる。換気量相対度は呼吸不全が進行しても低下しないことが多く、指標になりにくい。動脈血ガス分析でのPaO₂値は、急性に呼吸不全が進行した場合には必ずしも上昇しないため臨床症状を重視した方がよく、逆に、長期間かけて徐々に呼吸不全が進行した場合には臨床症状が現れず、動脈血のPaO₂値上昇が唯一の指標となることがある。

d. 人工呼吸器の使用法

気管切開のみでも、呼吸不全症状は一時的に改善する例もあるが、当院では呼吸筋の休息を目的として気管切開と同時に単なる人工呼吸器の使用を開始する。間欠的に使用時間を徐々に延ばす場合と最初から24時間装着する場合がある。1回換気量は体重1kgあたり10mlが基準だが、深い

吸の機能がついていない呼吸器を使用する場合には、無気胸を予防するための体重あたり15mlに制限し、過呼吸を防ぐために呼吸回数を減らしたり、回数の配分を大きくとる。最近では、在宅用の人工呼吸器にも深呼吸機能がついているものが増えた。

人工呼吸器装着後、レスピロメーター (スパイロメーター) を気管カニューレに接続し、脈活量を測定すると呼吸器の性能になる。経験的には、1回換気量が500ml以上あれば30分以上の呼吸器使用が可能で、1000ml以上あれば日中離脱し夜間のみの装着で維持できることが多い。そのような場合、下駄の踏みが保たれている呼吸器使用の事例も可能となる。ほとんどの例で間欠的な呼吸器使用が可能となる。人工呼吸器を夜間のみ使用するだけで半年から1年間維持できる例が少なくない。

e. コミュニケーション手段への対応

気管切開直前まで舌や喉頭筋が保たれれば発音が可能であった場合は、気管切開後も一定の期間はカニューレの種類やカフエアーの調節で発音が可能となることが多い。方法としてカフエアーを減らし口唇へのエアークリップを利用する。スピーキングバルブを同様の材料に接続する。スピーキングトラヤオストミーチューブを使用しカフと声帯との間に外から空気を注入し発音する方法がある。

発語困難になったら筆談、携帯型簡易会話補助装置 (トーキングエイドライター)、ペッチャマ、レップ・チャットなど) 五訂言字體の使用、閉鎖型によるイエス、ノーの表現、意思伝達装置 (圧の心など) の使用で対応する。意思伝達装置は入家中の患者も給付対象になる。症状の進行に応じて入力デバイスを変更していく必要があり、タッチセンサー、光センサーなどが用いられる。希望するケアをスムーズに受け取るため、また、その人の人間性を保つためにコミュニケーション手段の確保は必須である。

■ 2 ■ 在宅療養に向けての準備

a. 在宅人工呼吸療法の条件

本来は、長期入院と在宅療養のどちらでも選択できる体制のもとで、本人・家族の希望により療養方法を決定されるのが理想であるが、在宅療養への移行を条件に人工呼吸器を装着している場合も少なくない。在宅人工呼吸療法の条件を以下に示す。

- 1) 患者と家族に在宅療養の希望がある。
- 2) 相談や研修を依頼できる主治医がいる。
- 3) 緊急入院が可能なベッドが確保されている。
- 4) 病院から十分な退院指導が受けられる。
- 5) 訪問看護などの在宅支援体制がある。

b. 在宅移行時の説明

在宅派遣開始にあたっては、安心、安全、安楽、安否がキーワードである。初めて呼吸器をもつて在宅療養する本人・家族の不安は大きいことが予想される。在宅移行時に説明すべき内容を以下に示す。

- 1) 現時点での身体機能、精神機能
その時点での身体機能、すなわち、上肢筋、下肢筋、球筋（舌筋、嚥下）、呼吸筋の麻痺の程度と、残っている能力、ALS以外の疾患や合併症の有無、意識や知能の状態。
- 2) 今後の進行予測
呼吸筋の麻痺期間が短くなったたり、歩行、会話、嚥下など、退院時点で保たれている機能もやがて低下していく可能性が高いこと。嚥下困難が進行した場合に胃管から栄養する方法があること。リハビリを内服していても症状の悪化は止められないこと。
- 3) 起こりうる合併症
肺炎、無気肺、嚥下困難、尿閉、尿中血、尿中蛋白尿などの合併症が起こりうることと、それらに対しては治療方法があること。まれに、人工呼吸器使用中に不整脈を呈し突然死の例があること。
- 4) 予測される介護負担
症状の進行とともに介護量が増大していくこと、特に四肢麻痺の進行とともに移動やだるさを訴え、四肢のマッサージや屈伸の要求が増える場合があること。完全麻痺になると体位交換の要求が症状を問わず増えてくる可能性があること。嚥下回数の増加が予想されること。

5) かかりつけ医との役割分担

安定した状態におけるかかりつけ医と専門医の役割分担、訪問診療、訪問診療、カンニューレ交換、胃管チューブ交換、専門医の診察の予定。

6) 在宅支援体制

訪問看護、ヘルパー、ケアマネジャー、臨床工学士、人工呼吸器療法士、在宅支援にかかわる多職種がそれぞれの役割、病状の変化、呼吸器トラブル時の連携。

7) 緊急時の対応方法

緊急時の連絡先と対応方法。特に、救急搬送が必要な場合の手順。患者の了解を得て退院時に救急隊に情報提供。

8) レスバイ入院の方法

介護現場がみられたときのレスバイ入院の相談窓口、期間などについて。

c. 退院前カンファレンス

ALS患者のケアには院内院外の多専門職種チーム multidisciplinary care team によるサポートが必要である。退院時に院内におけるALS患者の在宅支援体制、表W-3に各職種の役割を示す。退院時には、管轄の保健所（健康福祉事務所）主催のカンファレンスを開催する。参加者は、病院側からは主治医、病棟看護婦、PT（およびOT、ST）、医療ソーシャルワーカー、臨床工学士、薬剤師から、在宅主治医、保健所保健師、ケアマネジャー、訪問看護士、介護士、訪問看護師、介護士、薬剤師、ヘルパー、ケアマネジャー、臨床工学士、人工呼吸器療法士、在宅支援にかかわる多職種がそれぞれの役割、病状の変化、呼吸器トラブル時の連携。

施設ALSケアチーム

- 神経内科、耳鼻科医
- 理学療法士
- 作業療法士
- 言語療法士
- 薬剤師
- 臨床工学士
- 臨床工学技士
- 医療ソーシャルワーカー（MSW）
- 訪問看護士
- 訪問看護師

院内職種

- 臨床工学士
- 保健師
- 薬剤師
- ホームヘルパー
- ダイアグノーシスセンター
- 行政連絡担当
- 医療機器業者
- 公的医療機関
- 身体障害者施設

図W-9 当院の人工呼吸器設置 ALS 患者の在宅支援体制

表W-3 ALS ケアチーム各職種の役割

医師	病名告知 気管切開・呼吸器療法の説明 症状に応じた在宅療法 在宅患者の訪問診療	臨床工学士 人工呼吸器の管理 人工呼吸器の取扱い方法説明 自宅への呼吸器設置指導 呼吸器トラブル時の対応 費用呼吸器の完備点検 感上困難時の在宅生活 メーカーとの連携
病棟看護婦	日常生活の介助 退院指導 家庭の情報収集	管理栄養士 薬剤師 臨床工学技士
理学療法士	器具の工夫 呼吸可能な訓練 呼吸リハビリ	作業療法士 言語療法士
作業療法士	自動具の工夫 ゴールメイクの製作 文字型の工夫 環境制御装置の工夫	MSW 訪問看護婦 介護士の在宅ケア
言語療法士	発声訓練 意思伝達装置の指導	臨床工学士 保健師 薬剤師 MSW 訪問看護婦 介護士の在宅ケア

介護事業所、デイサービスセンター、消防署救急隊、市町の福祉施設、市町の福祉担当者、身体障害者施設、医療機関業者などに必要に応じて参加を依頼する。

このカンファレンスにおいては、

- 1) ALS の疾患理解
- 2) 在宅人工呼吸療法の意味と目的
- 3) 患者紹介（病状と社会背景）
- 4) 退院指導の内容

- 5) 退院時の問題点とその対策
- 6) 退院後の各種問題の役割
- 7) 緊急時の対応

について紹介や検討を行う。

緊急時対策として、病状変化や人工呼吸器トラブル、停電を想定し、訪問や病院への搬送方法を検討する。地震や台風による風水害で交通手段が断たれた場合に備え、発電機を使用している現場での対応も検討しておく必要がある。また、台風など予測可能な災害に対しては、事前に病院へ搬送する方法も検討しておく。兵庫県では阪神・淡路大震災（1995年）と台風23号災害（2004年）の教訓から在宅人工呼吸装置ユーザー支援計画を作成し、呼吸器装着者に対しては個別災害対応マニュアルを編み出した。

3 人工呼吸療養における合併症と対策

ALS患者には生じにくいと考えられてきた肺球運動障害、膀胱直腸障害、神経痛も、人工呼吸器装着により長期療養患者が増加するにつれて少なからず生じることがわかった。ALSに関連して出現しやすい合併症の主なものを以下に示す。

1) 分泌性中耳炎

嚥下障害が進行し経管栄養に移行した頃から生じやすくなる。嚥下が生成状態で痛みを伴わないので気づかれにくい。人工呼吸器使用中で急が用難症件っている場合には、反応が少なくなることや、認知症や意識障害と判断されかねない。耳鼻科での薬液吸引で聴力はすぐに改善する。全例に出現しようと思ってしまう状態に気を配る必要がある。

2) 肺炎、悪気腫

ALS患者で最も注意すべき合併症である。呼吸リハビリテーションが無効な状態に陥ると重症になる。1日に何回か発生し、バッグで用手的な呼吸を間欠的に行う方法もある。最近、カフアシスト（カフアシスト、図IV-10）（in-exsufflator cough machine）の利用が従来の咳出し効果をあげている。マスク使用でもカニューレを介しても使用できる。NIPPVを行っている患者にも有用である。現在のところ保険適応になっていない。自費でのレンタルは可能である。

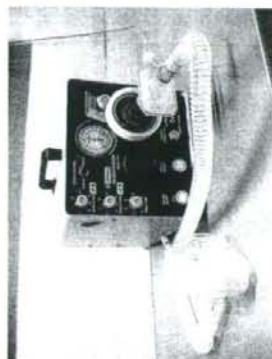
3) 腸管再通

胃や腸に空気がガスが大軍に貯留し、胃の膨満や腸管痙攣をきたすことがある。重症になると腹内圧性イレウスをきたし致命的になることもある。原因の1つに呑気症が考えられる。その場合は食後に背極チューブからのエアークラスを行うことで回避できる。

腹圧が自立した患者の場合、嚥下時の嚥下空気を腸管内初期の減少により、陣臥位では腸管が胃部に静置し、十二指腸が上腸間膜動脈で閉鎖され通過障害をきたすことがある（上腸間膜動脈症候群）。鎮静剤をとりとることで予防できる。

4) かゆみ

陣臥位ではほぼ必発する。自力で掻くことができないうちに苦痛が大きい。抗ヒスタミン剤の内



図IV-10 カフアシスト（カフアシスト）

服に加え、乾皮膚に用いる保湿剤の併用が有効である。

5) めまい

長期臥床患者においては、体位交換時や移動時に回転性のめまい、頭暈、悪気を生じることがある。器具操作位置調整が原因で、右ないし左のどちらかに頭を向けたとらに出現するので、本人の訴えをよく聞いて体位交換の方法を検討する。

6) 浮腫

長期臥床で四肢および体幹部の浮腫が出現することがあるが、血液中のBNP値は正常であり、心不全によるものではない。抗凝固薬もみられず、不動によるものと考えられる。利尿薬の効果は少なく、四肢末端の挙上やエアーマットが有用である。

7) 褥瘡

結果はALS患者に褥瘡はみられないとされていたが、長期臥床例では少なからずみられる。褥瘡発生率で微量元素（銅、亜鉛など）の不足が起こると褥瘡や褥瘡が生じやすくなる。ALS患者は感覚にはむしろ麻痺になっているため、皮膚による苦痛が大きい。陣臥位や自立体位交換できるエアーマットを使用する。

8) 流涎過多

唾液の嚥下が不十分になると上唇および舌背切開孔からの唾液の流出が多くなり、吸引回数が増加する。薬物では対応困難な場合が多く、口腔内吸引吸引装置を使用する。

9) 痛み

ALS患者における痛みの程度は50%から70%とされている。痛みを分類すると、ALS以外の原因、ALS自体によるもの、四肢麻痺による不静（immobilization）によるものに分けられる。これらを見分けることが重要で、それに応じた対応が求められる。不静による痛みとして、関節拘縮、圧迫、同位位によるものに加え、末梢循環不全や自律神経障害が推定されるがまだ明らかではない。

ALS患者の痛みは、痛みは本人に苦痛を与えるだけでなく、夜間に頻りに体位交換や下度の刷