



日本神経学会治療ガイドライン

ALS治療ガイドライン2002

Ⅷ. 対症療法，緩和ケア

この項では，球麻痺，偽性球麻痺症状により患者の日常生活の質が落ちると考えられる，流涎，強制笑いに対する薬物療法を示す。

流涎

ALSの流涎に対し比較試験はおこなわれていないが，アトロピン（硫酸アトロピン[®]），トリヘキシフェニジル（アールテン[®]），スコポラミンなどの抗コリン作用を有する薬物が有効と報告されている¹⁾。これらの使用にあたっては，とくにALS患者でADLが落ちているばあい，イレウスや排尿困難などの副作用に十分注意が必要である。また最近ボツリヌストキシンA（ボトックス[®]）の唾液腺への注入が流涎に有効であるとの報告がある¹⁾。しかしとくにボツリヌストキシンAは適用外使用であるため，流涎により患者のQOLがいちじるしく阻害されているばあいのみ，添付文書に記載されている副作用を十分説明の上，患者の同意のもと，使用を考慮すべきで，安易な使用は避けるべきであろう。

また唾液とは別に鼻腔分泌物，気道分泌物による粘稠な分泌物が多いばあいは，β遮断薬が有効であると報告されている²⁾。

流涎に対する治療指針：水様の分泌物が主体であるばあいはアトロピン，トリヘキシフェニジル，スコポラミンを，粘稠な分泌物が主体であるばあいはβ遮断薬を試みる。

強制笑い，強制泣き

強制笑い，強制泣きはALS患者で頻繁にみとめられる症状で，これらに対しアミトリプチリン（トリプタノール[®]）が比較対照試験で有効であると報告されている³⁾。またオープン試験であるがSSRIであるフルボキサミン（デプロメール[®]，ルボックス[®]）が有効であると報告されている⁴⁾。

強制笑い，強制泣きに対する治療指針：アミトリプチリンをもちいる。有効でないか，副作用があるばあいはフルボキサミンを試みる。

文 献

1. Giess R, Naumann M, Werner E, et al.: Injections of botulinum toxin A into the salivary glands improve sialorrhoea in amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000; 69: 121—123.
2. Newall AR, Orser R, Hunt M.: The control of oral secretion in bulbar ALS/MND. *J Neurol Sci* 1999; 139 (Suppl): 43—44.

3. Schiffer RB, Herndon RM, Rudick RA.: Treatment of pathologic laughing and weeping with amytryptilin. *N Engl J Med* 1985; 312: 1480—1482.
4. Iannaccone S, Ferini-Strambi L.: Pharmacologic treatment of emotional lability. *Clin Neuropharmacol* 1996; 19: 532—535.

緩和ケア

【ALSにおける緩和ケア（末期に限定）の定義】

WHO（1990年）は，癌を対象とし「緩和ケアは，治癒を目指した治療が有効でなくなった患者に対する積極的な全人的ケアで，痛みやその他の症状コントロール，精神的，社会的，霊的問題の解決がもっとも重要な課題である。その目標は，患者とその家族にとってできるかぎり可能な最高のQOLを実現することであり，末期だけでなく病初期からおこなうものである（広義の緩和ケア）」と定義している¹⁾。日本では医療哲学の立場から，清水は「緩和医療は，対象となる人の現在のQOLを可能なかぎり高めることによって，今後の余命期間にわたるQOLの積分を可能なかぎり高めることに寄与することを目指す」とし，癌のみでなくALSなどの神経疾患もふくめてQOL評価，緩和医療，尊厳死などに言及している²⁾。

ALSにおける緩和ケアも，WHOのいう「病初期からのQOLを重視した全人的ケア」を目指すのは当然であるが，ここではALSの末期の各種身体的および精神的苦痛の緩和（狭義の緩和ケア）の医学的方法論に限定する。

ALSを代表とする難治性進行性神経筋疾患の緩和ケアの広範な論議は世界的にも緒に就いたばかりである^{3)~10)}。とくに，人工呼吸療法や終末期医療の捉え方は，文化的・社会的背景，価値観，医療制度の違いなど様々の要因により，日本と欧米ではかなりことなっている¹¹⁾。さらに国内でも医療者によって大きな差異があるのが現実である。したがって，緩和ケアや終末期医療の定義を明確にし共有化を図ったうえで具体的方法論を確立し普及することが必要となる。

【倫理上の考慮】

1. 意思決定の共有
各種療法の選択に際し，医師と患者は意思決定を共有すべきである¹²⁾。
2. 各種の治療の利益とリスクについての説明
酸素投与は高炭酸ガス血症の悪化¹³⁾を，抗不安薬や睡眠薬

は呼吸抑制を招く可能性がある。しかし、各種延命処置を選択しないことを自己決定している終末期の ALS 患者のばあい、家族にリスクをよく説明し了解してもらったうえで、苦痛の緩和を最優先すべきとの意見もある。

【緩和ケアの目標】

1. 患者の苦痛の軽減を最大の目標とすべきである¹²⁾。
2. 具体的症状としては、呼吸困難、不安、疼痛の軽減を目標とする。

【症状緩和の方法】

全国の神経内科医に対する緩和ケアに関するアンケート調査では、終末期を診療する経験の多い医師ほど ALS 患者の苦痛の緩和を優先し、各種薬物や酸素投与などを積極的にこなうのがよいとの意見が多くみられた⁸⁾。しかし、日本では終末期の苦痛症状緩和の系統だった方法論やその outcome の研究はほとんどないため、具体的方法論とその評価などは、1999 年、Neurology に発表されたアメリカ (AAN) のガイドライン⁶⁾を参考 (一部改変) にする。

1. 可逆の原因があれば、その治療 (例：肺炎、気管支痙攣など)
2. 間歇的な呼吸困難の治療
 - a. 不安の軽減：抗不安薬、抗鬱薬の内服、注射 (できるだけ呼吸抑制作用の少ないもの)
 - b. オピオイドの投与
 - c. 酸素の投与
3. 継続的な呼吸困難の治療 (癌の疼痛緩和に準ず)
 - a. オピオイドの時間毎の投与 (例：4—6 時間毎のモルヒネ投与、非経口または経口)
 - b. 重症のばあいはモルヒネの連続注入
 - c. 夜間の症状コントロールにはジアゼパムやミダゾラムを追加
 - d. 末期の落ち着きのなさに対してはクロルプロマジンなど抗精神薬の時間毎の非経口の投与
4. 低酸素血症に対しては酸素療法
 - a. 低用量 (0.5L/min) から使用
 - b. 低酸素状態がなくても少量の酸素により呼吸困難感が軽減することもあるので使用してみる価値あり。

【症状緩和の評価】

1. 疼痛
ALS 末期においては 40~73% の患者が疼痛を経験する^{9)14)~16)}。その原因としては、関節の硬直、筋痙攣、不動による皮膚や関節の圧迫などが考えられる。抗炎症薬、抗痙攣薬、非麻薬性鎮痛薬の併用が 55% の患者で有効との報告がある。ALS 患者へのオピオイドの有効性については、日本では塩酸ブプレノルフィンの症例報告があるのみである¹⁷⁾、外国のホスピスでは約 80% に有効との報告があり¹⁵⁾、AAN は癌性疼痛に対すると同様にオピオイドの使用を推奨している⁶⁾。日本でのアンケート調査では、疼痛に対するオピオイドの使用は 13~26% と少ないが、使用に賛成は 61~82% と多く⁷⁾⁸⁾¹⁰⁾、ALS に対する保険適応の拡大と普及が望まれる。

2. 呼吸困難、不安

呼吸筋力低下による呼吸困難は ALS 患者の 50%~60 数%にみられる⁹⁾¹⁵⁾¹⁶⁾。

オピオイドは、ホスピスに入院している ALS 患者の呼吸困難の軽減に 81% で良好との報告がある¹⁵⁾。AAN は末期の神経疾患患者の呼吸困難の治療にオピオイドの投与をみとめ、1999 年のガイドラインでもこれを推奨している⁶⁾。日本でのアンケート調査では、全体ではオピオイドの使用経験ありは 15%、使用に賛成は 42% と少ないが、使用経験のある群、ない群でみると賛成が 81%、35% と大きな差がみられる⁸⁾。

酸素の効果は拘束性肺疾患をともなった低酸素血症の痛患者に有効とされ¹⁸⁾¹⁹⁾、ALS においても有用性があると考えられる。酸素投与に関して日本におけるアンケート調査では酸素の使用および標準化は、「どちらともいえない」が半数あり、その理由としてほとんどが呼吸抑制や CO₂ ナルコーシスの危険性を挙げており、苦痛の緩和との間で躊躇する様子が伺われた⁸⁾。とくに高炭酸ガス血症のあるばあいは低換気性呼吸不全を誘発することがあるので家族への説明と了解をえることが必要である。

呼吸困難にともなう不安に対して抗不安薬の効果は有用と考えられており、AAN は不安発作に対し短時間作用の抗不安薬の投与を推奨している⁶⁾。日本でも抗不安薬の使用経験は 92% と大多数の神経内科医が使用しており、81% が積極的に使用すべきと考えている⁸⁾。また、痛患者においてクロルプロマジンが呼吸困難症状を軽減すること²¹⁾、鍼灸療法も有用である可能性が示されている²⁰⁾。

【推奨方法】

1. 疼痛の管理
 - a. ALS 患者の疼痛の初期治療には、非麻薬性鎮痛薬、抗炎症薬、抗痙攣薬をもちいる。
 - b. 非麻薬性鎮痛薬が奏効しなかったばあいには、WHO の指針にしたがってオピオイドを適宜に使用する。
2. 末期の呼吸困難の治療
 - a. 安静時の呼吸困難に対しては、オピオイドを単独または酸素投与と組み合わせて使用する。
 - b. 高用量では呼吸抑制のリスクがあることを家族に了解してもらうこと。
 - c. クロルプロマジンと鍼灸療法を検討すること。
3. 終末期の不安の治療
 - a. 抗不安薬、抗うつ薬などを積極的に投与する。(注) モルヒネの使用に際しては現段階では各施設の倫理委員会を通して対応すべきである。

【今後検討すべきこと】

1. モルヒネの保健適応
我が国ではモルヒネの保険適応は ALS ではみとめられていない。今後適応承認へ向けての働きかけが必要である。
2. ホスピスケア
日本では緩和ケア、ホスピスケアの保険適応は癌と AIDS に限定されている。今後 ALS にも適応を拡大することがで

きる方向で働きかけるべきであろう。

3. Advance directives

これは国や民族による文化的・宗教的価値観によって大きく異なり、欧米のおこない方が日本においても適用される問題ではない。さらに個人々の価値観、人生観・死生観に関わる問題であるが、日本ではALSにおいて医療現場での公けの議論には到っておらず、今後の大きな課題である。とくにTPPVの離脱については患者から問題提起が出てきている現実もある。この問題は倫理的にはもちろん法的問題も絡み、患者・家族、医療者、哲学者、法律家などをふくめた広範な議論をおこなう時期がきているのではないだろうか。

4. ALS末期の症状の有病率、QOLの調査

5. 緩和ケアでおこなわれている治療法の有効性の検証

6. ALS患者とその家族のQOLの調査・比較(在宅ケア、長期入院、施設)

7. 緩和ケアの医療教育への導入

8. ケアギバーに対する心理的影響

文 献

1. World Health Organization. Cancer pain relief. Report of the WHO expert committee. Technical report series 804. Geneva: WHO, 1990 (III)
2. 清水哲郎: 医療現場に臨む哲学 (URL: <http://www.saltohoku.ac.jp/~shimizu>)
3. Albert SM, Murphy PL, Del Bene ML, et al.: Prospective study of palliative care in ALS: choice, timing, outcomes. *J Neurol Sci* 1999; 169: 108—113 (III)
4. Borasio GD: Palliative care in ALS: searching for the evidence base. *ALS/MND* 2001; Suppl 1: S31—35
5. Miller RG: Examining the evidence about treatment in ALS/MND. *ALS/MND* 2001; 2: 3—7
6. Miller RG, Rosenberg JA, Gelinas DF, et al.: Practice parameter: the care of the patient with amyotrophic lateral sclerosis (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 1999; 52: 1311—132
7. 今井尚志, 難波玲子, 高橋桂一, 他: 筋萎縮性側索硬化症(ALS)の緩和ケアの現状: 全国国立療養所神経内科のアンケートから. *臨床神経* 1997; 37: 1333
8. 難波玲子: ALSマネジメント Up-Date: ALS治療—呼吸管理と緩和ケア—. 第42回神経学会サテライトシンポ(発表) 2001
9. 難波玲子: 筋萎縮性側索硬化症(ALS)の緩和ケアに関する研究—終末期の対症療法の有効性と課題—. 平成12年度QOL研究班報告書. (2001)
10. 難波玲子, 今井尚志, 福原信義, 他: 筋萎縮性側索硬化症(ALS)のインフォームド・コンセントと緩和ケア: 全国国立療養所神経内科のアンケートより. *臨床神経* 1999; 39: 165
11. Carver AC, Vickrey BG, Bernat JL, et al.: End-of-life care: a survey of US neurologists' attitudes, behavior, and knowledge. *Neurology* 1999; 53: 284—293
12. Booth S, Kelly MJ, Cox NP, et al.: Dose oxygen help dyspnea in patients with cancer? *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153: 1515—1518
13. Blackhall LJ, Murphy ST, Frank G, et al.: Ethnicity and attitudes toward patient autonomy. *JAMA* 1995; 274: 820—825
14. Newrick PG, Langton-Hewer R: Pain in motor neuron disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1985; 48: 838—840
15. O'Brien T, Kelly M, Sunders C: Motor neuron disease: a hospice perspective. *BMJ* 1992; 302: 471—473
16. Oliver D: Ethical issues in palliative care—an overview. *Pall Med* 1993; 7 (Suppl 2): 15—20
17. 根本有子, 今井尚志, 青墳章代, 他: 筋萎縮性側索硬化症患者の緩和ケア: 痛みに対する塩酸ブプレノルフィンの効果. *臨床神経* 1996; 36: 1457
18. 難波玲子, 井原雄悦, 信国圭吾, 他: 筋萎縮性側索硬化症(ALS)の緩和ケア: 呼吸困難に対する酸素療法の意義. *神経治療* 1998; 15: 505
19. Bruera E, de Stouts N, Velsaco-Levia A, et al.: Effects of oxygen on dyspnoea in hypoxemic terminal cancer patients. *Lancet* 1993; 342: 13—14
20. Filshie J, Penn K, Ashley S, et al.: Acupuncture for the relief of cancer-related breathlessness. *Pallit Med* 1996; 10: 145—150
21. McIver B, Walsh D, Nelson K: The use of chlorpromazine for symptom control in dying cancer patients. *L Pain Symptom Manage* 1994; 9: 341—345