

筋萎縮性側索硬化症 (ALS) 診療ガイドライン

2023

監修 日本神経学会

編集 筋萎縮性側索硬化症診療ガイドライン作成委員会



監修

日本神経学会

[協力機関]

日本神経治療学会

厚生労働省「神経変性疾患領域の基盤的調査研究」班（研究代表者：中島健二）

編集

筋萎縮性側索硬化症診療ガイドライン作成委員会

委員長

青木 正志 東北大学大学院医学系研究科神経内科学 教授

副委員長

漆谷 真 滋賀医科大学内科学講座脳神経内科 教授

委員

熱田 直樹 愛知医科大学医学部内科学講座（神経内科）特命准教授

和泉 唯信 徳島大学大学院医歯薬学研究部臨床神経科学分野 教授

狩野 修 東邦大学医学部内科学講座神経内科学分野 教授

清水 俊夫 東京都立病院機構東京都立神経病院 副院長

中山 優季 東京都医学総合研究所社会健康医学研究センター難病ケア看護ユニット
ユニットリーダー

成田 有吾 三重大学医学系研究科看護学専攻基盤看護学領域 教授
(現 三重大学医学系研究科神経病態内科学 リサーチアソシエイト)

野寺 裕之 金沢医科大学脳神経内科 准教授
(現 天理よろづ相談所病院 神経筋疾患センター長・脳神経内科 副部長)

藤田 拓司 医療法人拓海会 神経内科クリニック 理事長

溝口 功一 国立病院機構静岡医療センター 副院長 脳神経内科
(現 泰平会 城西クリニック 副院長 脳神経内科,

国立病院機構静岡医療センター臨床研究部 外部研究員)

森田 光哉 自治医科大学医学部内科学講座神経内科学部門・附属病院リハビリテー
ションセンター 学内教授・リハビリテーションセンター長

割田 仁 東北大学病院脳神経内科 病院講師 [兼 事務局幹事]

外部委員

中山 健夫 京都大学大学院医学研究科健康情報学分野 教授

研究協力者

池田 謙輔 東北大学病院脳神経内科 医員 [事務局担当]

井村 保 中部学院大学看護リハビリテーション学部理学療法学科 教授

植竹 日奈 国立病院機構まつもと医療センター ソーシャルワーカー
(現 ケ・セラ社会福祉士事務所 主任相談支援専門員)

沖 良祐	徳島大学病院脳神経内科 医師
早乙女貴子	東京都立病院機構東京都立神経病院リハビリテーション科 医長
田中 優司	愛知教育大学健康支援センター 教授
直井 為任	自治医科大学附属病院リハビリテーションセンター 病院講師
中井三智子	鈴鹿医療科学大学看護学部 教授
中澤健一郎	医療法人拓海会 神経内科クリニック 医師
野崎 園子	若弘会 わかくさ竜間リハビリテーション病院リハビリテーション科 診療部長
藤本 保志	愛知医科大学耳鼻咽喉科学講座 教授
松田 千春	東京都医学総合研究所 主任研究員
山下 賢	熊本大学大学院生命科学研究部神経内科学講座 准教授 (現 国際医療福祉大学成田病院脳神経内科 病院教授)
渡辺 保裕	鳥取大学医学部脳神経医科学講座脳神経内科学分野 准教授

システマティックレビュー (SR) 委員

小川 暢弘	滋賀医科大学内科学講座脳神経内科 助教
織田 雅也	微風会 ビハーラ花の里病院脳神経内科 部長 兼 副院長
北村 彰浩	滋賀医科大学内科学講座脳神経内科 学内講師
土師正太郎	徳島大学病院脳神経内科 特任助教
藤田 浩司	徳島大学大学院医歯薬学研究部臨床神経科学分野 講師
宮本 亮介	徳島大学大学院医歯薬学研究部臨床神経科学分野 特任講師

CQ 独立パネル委員会委員

石山 麗子	国際医療福祉大学大学院 教授
井手口直子	帝京平成大学薬学部 教授
岩木 三保	九州大学大学院医学研究院保健学部門広域生涯看護学 講師
牛久保美津子	群馬大学大学院保健学研究科看護学 教授
嶋守 恵之	日本 ALS 協会 会長
杉澤 樹	東邦大学医療センター大森病院リハビリテーション科 作業療法士
中本 富美	国立病院機構医王病院 医療ソーシャルワーカー
野中 道夫	医療法人北祐会 北海道脳神経内科病院 副院長
丸山 博文	広島大学大学院医系科学研究科 教授
三保浩一郎	広島市歯科医師会 広報部副委員長, 日本 ALS 協会広島支部 支部長

協力

日本医療機能評価機構：

奥村晃子	EBM 医療情報部 部長
森實敏夫	客員研究主幹

東京慈恵会医科大学学術情報センター：

阿部信一	日本医学図書館協会診療ガイドラインワーキンググループ
------	----------------------------

(50 音順)

神経疾患診療ガイドラインの発行にあたって

日本神経学会では、2001年に柳澤信夫理事長の提唱に基づき、理事会で主要な神経疾患について治療ガイドラインを作成することが決定され、2002年に「慢性頭痛」「パーキンソン病」「てんかん」「筋萎縮性側索硬化症」「痴呆性疾患」「脳血管障害」の6疾患についての「治療ガイドライン2002」を発行しました。

その後、日本神経学会では「治療ガイドライン2002」の発行から時間が経過し、新しい知見も著しく増加したため、2008年の理事会で改訂を行うことを決定し、さらにそれ以降も関連学会と協力してガイドラインごとに作成委員会を設置して順次改訂や新規作成に取り組んできました。現在では18のガイドラインを出版本やホームページで公表しています。ガイドラインは、当初「治療ガイドライン」として作成されていましたが、2010年に改訂版として公表した「てんかん」「認知症疾患」「多発性硬化症」「パーキンソン病」のガイドラインからは、検査・診断を含めた「診療ガイドライン」として作成・公表されるようになりました。

筋萎縮性側索硬化症(ALS)に関するガイドラインとしては、根拠に基づく医療(evidence-based medicine: EBM)の考え方に基づいたQ&A方式(質問と回答)形式を取り入れ、日本神経学会の監修のもと、「筋萎縮性側索硬化症診療ガイドライン2013」が作成され公表されました。

今回のガイドラインは、2013年版の改訂版で、日本神経学会監修のもと、日本神経治療学会および厚生労働省「神経変性疾患領域の基盤的調査研究」班(研究代表者:中島健二)の協力によりガイドライン作成委員会を構成し、作業を進めて、「筋萎縮性側索硬化症診療ガイドライン2023」として公表するにいたったものです。

筋萎縮性側索硬化症診療ガイドライン作成委員会の委員長、委員、研究協力者、システマティックレビュー(SR)委員、CQ独立パネル委員会委員、評価・調整委員、および外部委員には、毎年日本神経学会代表理事に利益相反自己申告書を提出し、日本神経学会利益相反委員会が審査し、重大な利益相反が生じないようにマネジメントを行うとともに、その申告状況については本誌で公表しています。

本ガイドラインの改訂・作成は従来同様、根拠に基づく医療(evidence-based medicine: EBM)の考え方に従い、日本医療機能評価機構による「Minds診療ガイドライン作成マニュアル」2017および2020 ver3.0に準拠して作成されました。

診療ガイドラインは、臨床医が適切かつ妥当な診療を行うための臨床的判断を支援する目的で、現時点の医学的知見に基づいて作成されたものです。個々の患者さんの診療はすべての臨床データをもとに、主治医によって個別の決定がなされるべきものであり、診療ガイドラインは医師の裁量を拘束するものではありません。診療ガイドラインはすべての患者に適応される性質のものではなく、患者さんの状態を正確に把握したうえで、それぞれの治療の現場で参考

にされるために作成されたものです。

筋萎縮性側索硬化症（ALS）の治療も日進月歩で発展しており、今後も定期的な改訂が必要となります。本ガイドラインを各関係学会員の皆様に活用していただき、さらには学会員の皆様からのフィードバックをいただくことにより、診療ガイドラインの内容はよりよいものになっていきます。本ガイドラインが、皆様の日常診療の一助になることを期待しますとともに、次なる改訂に向けてご意見とご評価をお待ちしております。

2023年5月

日本神経学会 前代表理事 戸田 達史
日本神経学会 代表理事 西山 和利
日本神経学会ガイドライン統括委員会 前委員長 亀井 聡
日本神経学会ガイドライン統括委員会 委員長 青木 正志

序

脳神経内科が担当する疾患は頭痛・めまい・しびれ・物忘れ（認知症）などの common disease から、脳卒中（脳血管障害）・脳炎・てんかんなどの神経救急疾患，それに変性疾患をはじめとする神経難病と多岐にわたる。脳神経内科医であれば、認知症や脳卒中などの common disease を診ることは当然だが、それに加えて、ぜひ、筋萎縮性側索硬化症（amyotrophic lateral sclerosis：ALS）に自信をもって対応できる力量を持ってほしいと思う。しかしながら、ALS の診療はなかなか難しい。その難しさにはいくつか理由があるが、一番の理由はそれほど頻度が高くないことによる。また、診断から在宅療養までの経過をひとつの医療機関でカバーすることが困難であり、さらに今の臨床研修制度では一人の患者さんを長期にわたってフォローする機会を持ってなくなっていることにもよると思われる。

ガイドラインを読んだだけで、ALS 患者さんの診療ができるようになるわけではない。本ガイドラインでも言及しているように診療に際しては多職種によるかかわりが重要であり、私たちの説明が患者さんに伝わっているか、患者さんはどのように考えているのかをチームで検討しながら、進めていくことが大切となる。医療者が一人で抱え込んではいけない。そのうえで、先ほど長期間のフォローは制度上も難しいと述べたが、ぜひ、たとえ一人であっても一度は患者さんの初診から診断、病状の説明、対症療法を含めた治療法の相談、呼吸器や気管切開をどうするか、緩和医療はどうするか、在宅医療から最期までずっとかかわっていただくことをお勧めする。その際にはこのガイドラインを手元に置いて適宜、参考にして、患者さん・家族の希望や気持ちを大切にしながら診療を進めていただくのがよいと思う。そのような経験のあとには、この説明のタイミングや治療法の導入時期は適切だったのか、の振り返りもお願いしたい。

ALS は症候群であり、その定義も変遷している。運動ニューロンに変性をきたす原発性側索硬化症やいわゆる進行性筋萎縮症などとの関連（Q&A 1-8）も議論があるが、本ガイドラインは最も臨床で遭遇することが多い、ALS の中核群を形成する脊髄発症型（古典型）および球麻痺型 ALS を想定して記載している。家族性 ALS の原因遺伝子が加速度的に明らかとなり、その遺伝子変異を伴う人工多能性幹（iPS）細胞から誘導された運動ニューロンの病態解析も進んでいる。これからは治療法の開発も進んでいくと確信しているが、現在できることをまずはこのガイドラインで確認していただきたい。

2023年5月

筋萎縮性側索硬化症診療ガイドライン作成委員会 委員長
青木 正志

筋萎縮性側索硬化症(ALS)診療ガイドライン 2023 について

1. 本ガイドライン作成の背景

2002年に日本神経学会からALS治療ガイドライン作成小委員会(田代邦雄委員長)による「ALS治療ガイドライン」が発表されたあと、その改訂版として筋萎縮性側索硬化症診療ガイドライン作成委員会(中野今治委員長)による「筋萎縮性側索硬化症診療ガイドライン 2013」が発刊された。その後も国内外でALS臨床・基礎研究の成果が着実に蓄積され、①日本発の疾患修飾薬エダラボン承認、②呼吸療法と栄養療法による予後改善の可能性、③協働意思決定や事前ケア計画の重要性などに代表される新知見を整理し、広く診療の向上をめざすガイドライン再改訂の時機が到来した。

2. 目的・対象と基本理念

本ガイドラインはALSを対象とし、ALS患者の身体機能および生活の質(QOL)の長期予後および生命予後を改善させるために、ALS診療に携わる脳神経内科医にとって標準的診療の具体的指針となることを第一とした。加えて一般医家(総合診療医、訪問診療医など)、他科専門医(耳鼻咽喉科など)、医療従事者(看護師、薬剤師、臨床検査技師、言語聴覚士、作業療法士、理学療法士、社会福祉士など)がALS患者・家族に接する際に参照できるものとした。さらに、患者・家族にとってもできる限りわかりやすいように配慮した。

3. 委員会の構成と利害関係者の参加

日本神経学会「筋萎縮性側索硬化症診療ガイドライン作成委員会」が作成にあたった。本作成委員会には、神経内科専門医のみならず、リハビリテーション科専門医、臨床遺伝専門医、日本臨床神経生理学会認定医、日本難病看護学会・難病看護師も委員として参画した。さらに、医学、看護学、リハビリテーション、医療・社会福祉といった各専門職に研究協力いただき、外部委員を加えて構成された。Clinical Questions(CQ)については、CQ独立パネル委員会をALSにかかわる患者会、看護師、薬剤師、医療福祉専門家、作業療法士、医療ソーシャルワーカー、医師といった幅広いメンバーで構成した。

4. 本ガイドラインの作成手順

公益財団法人日本医療機能評価機構によるMinds診療ガイドライン作成マニュアル2017(改訂開始時)および2020 ver.3.0(最新版)に可能な限り準拠して作成した。日本神経学会、厚生労働科学研究費補助金難治性疾患政策研究事業「神経変性疾患領域の基盤的調査研究」班(研究代表者:中島健二)、および日本神経治療学会の協力を得て、2019年11月ALS診療ガイドライン改訂に向けた準備委員会が発足、2020年1月31日の日本神経学会理事会にて筋萎縮性側索硬化症診療ガイドライン作成委員会が承認され、同年2月22日に第1回作成委員会が開催された。おりしも新型コロナウイルス感染症蔓延の影響で第3回以後の会議はすべてオンライン化され(計16回)、メール審議も併用した(最終2022年2月11日)。

日本神経学会承認後、日本医療機能評価機構による講演会「ガイドライン作成における注意点」

に参加した作成委員 13 名により改訂方針を協議決定した。筋萎縮性側索硬化症診療ガイドライン 2013 (以下、旧ガイドライン) を踏まえ、各委員の担当領域を決定した。後述のように旧ガイドラインと構成を変更したこともあり、追加もしくは統廃合するか否かも含め各委員が担当領域について会議に提案、全体会議を経て協議修正を重ねて最終案を作成した。さらに、全編通じて用語の統一を図った (CQ については「CQ の設定と推奨の作成方法」を参照)。

エビデンスの現状を偏りなく精査するため、3 つのデータベース (The Cochrane Library, PubMed, 医中誌 Web) に 2000~2020 年掲載された英語および日本語論文を対象とし、文献検索を日本医学図書館協会に依頼した (検索式一覧 [日本神経学会ホームページに掲載予定] を参照)。検索後も 2021 年 12 月 31 日までに得られたほかの重要文献、参考となる二次資料は、作成委員のハンドサーチにより追加した。

5. 本ガイドラインの構成

旧ガイドラインと異なり、無作為化比較試験によるエビデンスが蓄積しシステマティックレビュー後に推奨を作成しうるものを Clinical Questions (CQ)、それ以外、エビデンス不十分ながら重要な臨床課題を Questions and Answers (Q&A) に大別し、原案作成にあたっては各委員が分担した (表 1)。

表 1 原案作成の分担

【Clinical Questions (CQ)】			
CQ		責任担当委員	参加委員
1	ALS 患者においてリルゾールは推奨されるか	漆谷 真	熱田直樹
2	ALS 患者においてエダラボンは推奨されるか	和泉唯信	熱田直樹
【Questions and Answers (Q&A)】			
Q&A		責任担当委員	参加委員
1	疫学、亜型、経過・予後、病因・病態	熱田直樹	漆谷 真
2	診断、鑑別診断、検査	野寺裕之	清水俊夫、熱田直樹
3	患者・介護者対応	狩野 修、中山優季	和泉唯信
4	薬物治療	漆谷 真、和泉唯信	熱田直樹
5	対症療法	割田 仁	狩野 修
6	嚥下・栄養	清水俊夫	6~9. で連携
7	呼吸管理	藤田拓司	3. と連携
8	リハビリテーション医療、QOL	森田光哉	清水俊夫、成田有吾
9	コミュニケーション	成田有吾	中山優季
10	療養生活支援	溝口功一	中山優季、成田有吾

6. 外部評価

日本神経学会のガイドライン統括委員会での評価を受けたあと、日本神経治療学会外部ガイドライン対応ワーキンググループのコメントを反映し一部改訂した。そのうえでパブリックコメントを受けつけ、得られた意見をもとに修正を加えて最終稿とした。さらに、公益財団法人日本医療機能評価機構 AGREE II による評価を公開前に評価を受け、可能な限りガイドラインに反映させた。

7. 利益相反 (conflict of interest : COI)

本ガイドライン作成委員会の委員長，委員，研究協力者，システマティックレビュー (SR) 委員，CQ 独立パネル委員会委員，評価・調整委員，および外部委員は，日本神経学会の利益相反委員会に利益相反申告書を提出し個別の COI を掲載した (p.xvi)。日本神経学会は「医学研究の利益相反 (COI) に関する共通指針」に基づき COI を管理している。COI について日本神経学会の開示基準に該当した委員は 8 名であった。

本ガイドラインは全面的に日本神経学会の資金により作成した。ほかにいかなる組織や団体，企業などからの資金提供も受けていない。日本神経学会からは，事務局による会議開催関連経費の実費支給，およびオンライン会議実施のためのビデオプラットフォーム提供を受けた。しかし，本ガイドライン作成委員会委員には会議参加に対する交通費の支給のみで，ほかは何も支給されていない。

8. 利用促進と利用時の注意

日本神経学会および Minds のホームページにて公開，書籍として刊行予定である。学術雑誌，学会や研究会などを通じた周知活動に加え，スライド・キットによる日本神経学会会員限定の説明資料公開も計画している。

ただし，すべての ALS 診療において本ガイドラインを一律に適用できるものではなく，医療者の裁量を拘束するものでもない。個々の ALS 診療では，医療者が患者の状態を正確に把握し，さらに患者・介護者の価値観や地域医療・社会福祉の実態を踏まえた十分な相談を経て，協働意思決定を行う。したがって，本ガイドラインは ALS 診療における治療・療養方針決定の参考資料として作成されている。

9. 著作権

本ガイドラインの著作権は日本神経学会に属し，許可なく転載することを禁じる。

10. 今後の改訂予定

本ガイドラインは日本神経学会主導のもと約 5 年後をめどに再び改訂を予定している。その間新たに重要な知見が得られた場合，もしくは発表の約 2 年後をめどに追補版の作成，もしくは改訂時期の見直しについて本作成委員会で協議する予定である。

「筋萎縮性側索硬化症診療ガイドライン」作成委員会

CQ の設定と推奨の作成方法

前述のとおり、本ガイドラインでは臨床の指針となる課題について、無作為化比較試験 (randomized controlled trials : RCT) によるエビデンスが蓄積しているものを Clinical Questions (CQ) とし、システマティックレビュー (systematic review : SR) による GRADE (The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation) システムを用いて、エビデンスレベルの判定とそれに基づく推奨の可否を決定した。GRADE システムの運用にあたって、Minds 診療ガイドライン作成マニュアル 2020 ver.3.0 (公益財団法人 日本医療機能評価機構) を参考とし、構成はエビデンスの量と質が類似している「HTLV-1 関連脊髄症 (HAM) 診療ガイドライン 2019」を参考にした。一方、エビデンスが不十分であるが臨床で重要課題であるものを Questions and Answers (Q&A) とし、少数例の報告や観察研究をもとに、あるいはエキスパートオピニオンのかたちで記載した。

SR と推奨の決定は以下の流れで行われた。

1. CQ

今回 CQ の推奨決定に十分な RCT を有する課題として、以下の 2 つがあげられた。

- (1) ALS 患者においてリルゾールは推奨されるか
- (2) ALS 患者においてエダラボンは推奨されるか

臨床に普及している非侵襲的人工換気 (non-invasive ventilation : NIV) についても議論されたが、RCT が 1 編のみとエビデンスレベルが低いため CQ としては見送られ、Q&A の項での回答に含めることとなった。

2. 外部パネル委員会 (CQ 独立パネル委員会) の設立

推奨決定の評価基準となるアウトカムと推奨レベル、さらにエビデンス総体の判断の確実性を評価する第三者委員として、外部パネル委員会を設立した。診療のみならず、様々なかたちで ALS にかかわる多職種として、医師、看護師、薬剤師、医療福祉専門家、作業療法士、医療ソーシャルワーカー、患者会から計 10 名の委員が選定され、新型コロナウイルス感染症流行 (Q&A 10-13 参照) のため 2 度の web 会議とメール会議を併用した。

3. アウトカムの決定

次に SR 実施にあたって重要な PICO (Patients, Intervention, Control, Outcomes) は以下のとおりである。Outcomes (アウトカム) の決定については、本ガイドライン作成委員会から CQ 推奨決定に重要と考えられる以下①～⑤の 5 項目の提案がなされ、CQ 独立パネル委員会とのメール審議を経て決定した。

P：ALS 患者
 I：リルゾール あるいは エダラボン
 C：対照群
 O：①改訂 ALS 機能評価尺度 (amyotrophic lateral sclerosis functional rating scale-revised：ALSFRS-R) の低下抑制，②非気管切開生存期間の延長，③呼吸機能低下抑制，④生活の質 (quality of life：QOL) の改善効果，⑤重篤な有害事象の頻度

4. SR 委員による文献検索式と SR

本ガイドライン作成委員会に加えて編成された SR 委員 (表 1) によって、あらかじめ決められた文献検索式によって収集された文献を解析し、RCT、前向き対照群のある観察研究、後ろ向き対照群のある観察研究、後ろ向き対照群のない観察研究、その他総説、既存の SR などに分類した。

表 1 システマティックレビュー (SR) 委員一覧

委員		担当
小川暢弘	滋賀医科大学内科学講座脳神経内科 助教	CQ 1
北村彰浩	滋賀医科大学内科学講座脳神経内科 学内講師	
織田雅也	微風会 ビハーラ花の里病院脳神経内科 部長 兼 副院長	CQ 2
土師正太郎	徳島大学病院脳神経内科 特任助教	
藤田浩司	徳島大学大学院医歯薬学研究部臨床神経科学分野 講師	
宮本亮介	徳島大学大学院医歯薬学研究部臨床神経科学分野 特任講師	

5. 推奨決定のためのエビデンスの基準評価 (Evidence to Decision table の作成)

研究デザイン、バイアスリスク、非一貫性、非直接性、不精確性をもとにアウトカムごとのエビデンスの確実性を評価し、GRADE エビデンスプロファイリングを行うとともに、定性的 SR による個別の内容評価を行った。それらは Evidence to Decision (EtD) テーブルに、リサーチエビデンスとして以下の基準ごとにまとめられた。

- 1) この問題は優先事項か
- 2) 予想される望ましい効果はどの程度のものか
- 3) 予想される望ましくない効果はどの程度のものか
- 4) 効果に関する全体的なエビデンスの確実性はどの程度か
- 5) 望ましい効果と望ましくない効果のバランスは介入もしくは比較対照を支持するか
- 6) この選択肢は重要な利害関係者にとって妥当なものか
- 7) この介入は実行可能か

本ガイドライン作成委員と CQ 独立パネル委員全員で、基準ごとにリサーチエビデンスから可否や、適切性を判定した。

さらに

CQ 1. ALS 患者においてリルゾールは推奨されるか

CQ 2. ALS 患者においてエダラボンは推奨されるか

の質問に対して、以下表 2 の選択肢から投票を行った。

表 2 推奨レベル

- | |
|---|
| <ul style="list-style-type: none"> • 行うことを推奨する (強い推奨) • 行うことを条件付きで推奨する (条件付き推奨) • 行わないことを条件付きで推奨する (条件付き推奨) • 行わないことを推奨する (強い推奨) • 棄権 [conflict of interest (COI) に抵触するため] |
|---|

加えて CQ に対するエビデンス総体の総括については以下表 3 の 4 つの選択肢から投票した。

表 3 エビデンスの強さ

A (強) :	効果の推定値が推奨を支持する適切さに強く確信がある
B (中) :	効果の推定値が推奨を支持する適切さに中程度の確信がある
C (弱) :	効果の推定値が推奨を支持する適切さに対する確信は限定的である
D (非常に弱い) :	効果の推定値が推奨を支持する適切さにほとんど確信できない

投票は web (Google form®) を用いて一定の投票期間を設けて実施され、作成委員と CQ 独立パネル委員の全員が投票した。なお、推奨レベルの決定にあたっては、投票前にあらかじめ以下の 2 点を決定した。

(ア) その介入に賛成する委員が 50% 以上、かつ比較対照の介入のほうが「強く望ましい」とする委員が 20% 未満の場合に、その介入を支持する推奨を選択する。

(イ) 加えて、70% 以上が「強い推奨」を支持した場合に、「強い推奨」を採択する

6. 全体会議での推奨レベルとエビデンス総体の確実性についての決定

EtD テーブルにおけるリサーチエビデンスの判定と最終的な推奨レベルならびにエビデンス総体の確実性についての決定は、投票の結果をもとに作成委員会と CQ 独立パネル委員会の合同会議 (web) における審議を経て決定された。

利益相反 (COI) 開示

「筋萎縮性側索硬化症診療ガイドライン」作成委員会の委員長, 委員, 研究協力者, システマティックレビュー (SR) 委員, CQ 独立パネル委員会委員, 評価・調整委員, および外部委員に次の基準で COI の自己申告を求めた。

- ①顧問料：1つの企業・団体からの報酬額が年間100万円以上
- ②株保有・利益：1つの企業の1年間の利益が100万円以上のもの、あるいは当該株式の5%以上保有
- ③特許権使用料：1つの特許使用料が年間100万円以上
- ④講演料：1つの企業・団体からの講演料が年間合計50万円以上
- ⑤原稿料：1つの企業・団体からの原稿料が年間合計50万円以上
- ⑥研究費：1つの臨床研究（治験、共同研究、受託研究など）に対して総額年間100万円以上
- ⑦奨学寄付金：1つの企業・団体から、所属する講座・分野または研究室に支払われた総額が年間100万円
- ⑧寄付講座：実質的に使途を決定し得る寄付金で実際に割り当てられた年間100万円以上
- ⑨旅行・贈答品等：1つの企業・団体から受けた報酬が年間5万円以上

COI 申告状況 (申告年度 2020 ~ 2022 年) (五十音順)

氏名	①顧問料	②株保有・利益	③特許権使用料	④講演料	⑤原稿料	⑥研究費	⑦奨学寄付金	⑧寄付講座	⑨旅行・贈答品等
青木正志	-	-	-	大塚製薬, 第一三共, 田辺三菱製薬	-	-	-	-	-
石山麗子	-	-	-	-	-	パナソニックホールディングス	-	-	-
和泉唯信	-	-	-	-	-	武田薬品工業	-	-	-
井手口直子	新医療総合研究所, ベーガン通商	-	-	-	-	-	-	-	-
漆谷 真	-	-	-	田辺三菱製薬	-	アステラス製薬, カン研究所	小野薬品工業, パイエル薬品	-	-
狩野 修	-	-	-	中外製薬	-	-	イーザイ, 大塚製薬	-	-
中山健夫	-	-	-	大塚製薬, 日本イーライリリー, ファイザー, ヤンセンファーマ	-	ココカラファイン, 中川調剤薬局, 阪神調剤ホールディングス (I&Hホールディングス)	豊通オールライフ, ユヤマ	-	-
丸山博文	-	-	-	-	-	-	イーザイ, 大塚製薬, 塩野義製薬, 大日本住友製薬	-	-

法人表記は省略

下記の委員および評価・調整委員については申告事項なし。

- 作成委員：熱田直樹, 清水俊夫, 中山優季, 成田有吾, 野寺裕之, 藤田拓司, 溝口功一, 森田光哉, 割田 仁
- 研究協力者：池田謙輔, 井村 保, 植竹日奈, 沖 良祐, 早乙女貴子, 田中優司, 直井為任, 中井三智子, 中澤健一郎, 野崎園子, 藤本保志, 松田千春, 山下 賢, 渡辺保裕
- システマティックレビュー (SR) 委員：小川暢弘, 織田雅也, 北村彰浩, 土師正太郎, 藤田浩司, 宮本亮介
- CQ 独立パネル委員会委員：岩木三保, 牛久保美津子, 嶋守恵之, 杉澤 樹, 中本富美, 野中道夫, 三保浩一郎

目次

Clinical Questions (CQ)

CQ 1	ALS 患者においてリルゾールは推奨されるか	2
CQ 2	ALS 患者においてエダラボンは推奨されるか	6

Questions and Answers (Q&A)

1. 疫学, 亜型, 経過・予後, 病因・病態	11	
Q&A 1-1	発症率や有病率, 家族性の割合はどのくらいか	12
Q&A 1-2	発症リスクにはどのようなものがあるか	14
Q&A 1-3	進行に伴い生じる症状, 合併症には何があるか	16
Q&A 1-4	自然歴, 生命予後はどのようなものであるか	18
Q&A 1-5	進行・予後に影響する因子は何か	20
Q&A 1-6	認知機能障害の頻度はどのくらいで, その特徴は何か	22
Q&A 1-7	気管切開による人工呼吸器装着患者の経過はどのようなものであるか	24
Q&A 1-8	分類, 病型には何があるか	26
Q&A 1-9	病因・病態として何が想定されているのか	28
Q&A 1-10	関連する遺伝子には何があり, どのようにかかわっているのか	30
2. 診断, 鑑別診断, 検査	33	
Q&A 2-1	診断はどのように行うか	34
Q&A 2-2	診断基準にはどのようなものがあるか	36
Q&A 2-3	鑑別すべき疾患にはどのようなものがあるか	40
Q&A 2-4	線維束性収縮のみを示す場合にどのように対応するか	42
Q&A 2-5	電気生理学的検査の意義は何か	43
Q&A 2-6	針筋電図の施行筋はどのように選択するか	45
Q&A 2-7	呼吸筋の評価にはどのようなものがあるか	47
Q&A 2-8	診断に有用な画像検査はあるか	50
Q&A 2-9	上位運動ニューロン障害の評価法としてどのようなものがあるか	52
Q&A 2-10	診断における血液検査および脳脊髄液検査の意義は何か	54
Q&A 2-11	split hand 徴候 (解離性手内筋萎縮) の意義は何か	56
Q&A 2-12	神経筋エコー検査の意義は何か	58
3. 患者・介護者対応	61	
Q&A 3-1	多職種連携診療とは何か	62
Q&A 3-2	多職種連携診療による効果はどのようなものか	64
Q&A 3-3	どのように病状を説明するか	65
Q&A 3-4	診断が確定していない場合にどのように話すか	68
Q&A 3-5	遺伝についてどのように説明するか	70

Q&A 3-6	認知症やうつがある ALS の病状説明や治療方針の選択の支援はどのように行うか	72
Q&A 3-7	病状説明において生命予後はどのように伝えるか	74
Q&A 3-8	進行に即した医療処置についての説明はどのようにするか	76
Q&A 3-9	手術を受ける際の注意点は何か	78
Q&A 3-10	意思決定をどのように進めるか	80
Q&A 3-11	心理ケア・サポートをどのように行うか	82
Q&A 3-12	急変時の対応をどのように準備するか	84
Q&A 3-13	終末期をどのように捉え、対応すればよいか	86
4. 薬物治療		89
Q&A 4-1	薬物治療にはどのようなものがあるか	90
Q&A 4-2	リルゾール投与上の注意点は何か	92
Q&A 4-3	エダラボン投与上の注意点は何か	93
Q&A 4-4	強オピオイドはどのように使用するか	95
Q&A 4-5	治験情報はどのように得られるか	97
Q&A 4-6	代替療法についてはどのように説明するか	99
Q&A 4-7	疾患修飾療法はどこまで進んでいるか	101
Q&A 4-8	再生医療の現状はどのようなものか	103
5. 対症療法		105
Q&A 5-1	認知症（前頭側頭型認知症を含む）にはどう対処すればよいか	106
Q&A 5-2	精神症状（不安・うつ）にはどう対処すればよいか	108
Q&A 5-3	情動調節障害にはどう対処すればよいか	110
Q&A 5-4	不眠にはどう対処すればよいか	112
Q&A 5-5	疲れやすさにはどう対処すればよいか	114
Q&A 5-6	痛みにはどう対処すればよいか（オピオイド使用を含む）	115
Q&A 5-7	呼吸苦にはどう対処すればよいか（オピオイド使用を含む）	117
Q&A 5-8	痙縮にはどう対処すればよいか	119
Q&A 5-9	流涎にはどう対処すればよいか	120
Q&A 5-10	便秘にはどう対処すればよいか	122
Q&A 5-11	褥瘡にはどう対処すればよいか	123
6. 嚥下・栄養		125
Q&A 6-1	栄養障害・代謝障害の特徴と臨床的意義は何か	126
Q&A 6-2	病初期の栄養療法はどのように行えばよいか	128
Q&A 6-3	嚥下機能はどのように評価するか	130
Q&A 6-4	摂食嚥下障害にはどのように対処するか	132
Q&A 6-5	経口摂取が困難になったときにはどう対処すればよいか	134
Q&A 6-6	内視鏡的胃瘻造設術の適応とリスクは何か	136
Q&A 6-7	呼吸器装着後の栄養管理はどのようにすればよいか	138
Q&A 6-8	誤嚥防止手術の適応・方法・合併症は何か	140
7. 呼吸管理		143
Q&A 7-1	呼吸機能障害を早期に把握するにはどうすればよいか	144
Q&A 7-2	呼吸機能障害に対するリハビリテーションはどのように行うか	146
Q&A 7-3	気道浄化法（排痰方法）にはどのようなものがあるか	148
Q&A 7-4	呼吸補助療法にはどのようなものがあるか	150

Q&A 7-5	非侵襲的人工換気 (non-invasive ventilation : NIV) の効果と課題にはどのようなものがあるか	152
Q&A 7-6	非侵襲的人工換気 (non-invasive ventilation : NIV) による呼吸補助はいつ開始するか	155
Q&A 7-7	非侵襲的人工換気 (non-invasive ventilation : NIV) はどのように設定するか	157
Q&A 7-8	非侵襲的人工換気 (non-invasive ventilation : NIV) を管理するうえで必要なことは何か	159
Q&A 7-9	気管カニューレにはどのような種類があり、どのように選択するか	161
Q&A 7-10	気管切開下人工換気 [tracheostomy (and) invasive ventilation : TIV] を希望する場合、いつ、どのように行うか	163
Q&A 7-11	気管切開下人工換気 [tracheostomy (and) invasive ventilation : TIV] はどのように設定するか	164
Q&A 7-12	長期気管切開下人工換気 [tracheostomy (and) invasive ventilation : TIV] 患者における非運動症状・合併症にはどのようなものがあるか	166
Q&A 7-13	気管切開下人工換気 [tracheostomy (and) invasive ventilation : TIV] を開始したあと、患者本人または家族が呼吸器離脱を希望した場合はどのように対応するか	168
8. リハビリテーション医療, QOL		171
Q&A 8-1	リハビリテーション医療の目的は何か	172
Q&A 8-2	四肢体幹に対するリハビリテーション医療はどのように行うか	173
Q&A 8-3	構音障害に対するリハビリテーション医療は何が有用か	175
Q&A 8-4	ALS 患者にはどのような補助具が有用か	176
Q&A 8-5	生活の質 (quality of life : QOL) の評価に使われる尺度にはどのようなものがあるか	178
Q&A 8-6	患者と介護者の生活の質 (quality of life : QOL) を向上させるためにはどのようなことが有用か	180
Q&A 8-7	(ALS 患者の) 性行動・妊娠・出産についてはどのように指導するか	182
9. コミュニケーション		183
Q&A 9-1	コミュニケーション障害の特徴は何か	184
Q&A 9-2	コミュニケーション障害 (構音障害ほか) の評価方法にはどのようなものがあるか	186
Q&A 9-3	拡大・代替コミュニケーション機器にはどのようなものがあるか	188
Q&A 9-4	コミュニケーション機器の導入は、いつごろ、どのように行うか	190
Q&A 9-5	文字盤などの情報通信技術 (information technology : IT) 機器を用いない拡大・代替コミュニケーション (augmentative and alternative communication : AAC) には、どのようなものがあり、どのように利用するか	194
Q&A 9-6	情報通信技術 (information technology : IT) 機器を用いた意思伝達装置などの拡大・代替コミュニケーション (augmentative and alternative communication : AAC) の選択はいつごろ、どのように行うか	196
Q&A 9-7	情報通信技術 (information technology : IT) 機器を用いた意思伝達装置などの拡大・代替コミュニケーション (augmentative and alternative communication : AAC) の導入後のサポートはどのように進めていくか	199
Q&A 9-8	視線入力で、パソコンなどを用いたコミュニケーション機器を用いる場合の留意点は何か	202
Q&A 9-9	随意運動が確認できない場合のコミュニケーションはどのように行うか	204

Q&A 9-10	拡大・代替コミュニケーション (augmentative and alternative communication : AAC) の導入は、患者の生活の質 (quality of life : QOL) をどのように向上させるか	206
Q&A 9-11	コミュニケーション障害に関係する (社会) 制度にはどのようなものがあるか	208
10. 療養生活支援		213
Q&A 10-1	難病にかかわる医療提供体制はどのようなものか	214
Q&A 10-2	医療機関が算定できる診療報酬にはどのようなものがあるか	218
Q&A 10-3	療養生活を支える医療的・社会的支援にはどのようなものがあるか	221
Q&A 10-4	療養生活支援にかかわる制度を活用する際の留意点にはどのようなものがあるか	225
Q&A 10-5	療養生活や心理的課題についてどのようなところで相談できるか	227
Q&A 10-6	日常生活障害に対してどのような支援が受けられるか	229
Q&A 10-7	痰の吸引や経管栄養の介助は誰が行うことができるのか	232
Q&A 10-8	在宅療養にかかる費用はどのくらいか	235
Q&A 10-9	レスパイト入院とはどのようなものか	238
Q&A 10-10	自宅以外にどのような療養場所があるか	240
Q&A 10-11	災害に備えるためにはどのような準備が必要か	243
Q&A 10-12	停電に備えるためにはどのような準備が必要か	246
Q&A 10-13	新型コロナウイルス感染症に対してどのような留意点があるか	248
Q&A 10-14	日本神経学会が行っている災害対策はどのようなものか	251

巻末資料

■改訂 ALS 機能評価尺度 (amyotrophic lateral sclerosis functional rating scale-revised : ALSFRS-R)	254
■ Modified Norris scale (日本語版)	256
・ Modified Norris scale 四肢症状尺度 (日本語版)	256
・ Modified Norris scale 球症状尺度 (日本語版)	258
■気管切開下人工換気 [tracheostomy (and) invasive ventilation : TIV] 後の ALS における意思伝達能力障害	259
■厚生労働省研究班による ALS 重症度分類	259
■在宅用 (携帯用) 人工呼吸器の種類と特徴	260
■システマティックレビュー (systematic review : SR) 関連資料	262
索引	277

略語一覽

AAC	augmentative and alternative communication	拡大・代替コミュニケーション
ACE	angiotensin-converting enzyme	アンジオテンシン変換酵素
ACP	advance care planning	事前ケア計画
AD	autosomal dominant	常染色体優性（顕性）
ADI-12	12-item ALS depression inventory	12項目 ALS 抑うつ質問票
ADL	activities of daily living	日常生活動作
ADM	abductor digiti minimi	小指外転筋
ALS	amyotrophic lateral sclerosis	筋萎縮性側索硬化症
ALSAQ-40	40-item amyotrophic lateral sclerosis assessment questionnaire	－
ALS-D	amyotrophic lateral sclerosis with dementia	認知症を伴う ALS
ALSFRS-R	amyotrophic lateral sclerosis functional rating scale-revised	改訂 ALS 機能評価尺度
ALS-FTD-Q	amyotrophic lateral sclerosis - frontotemporal dementia-questionnaire	ALS- 前頭側頭型認知症 - 質問表
ALS-FTSD	amyotrophic lateral sclerosis - frontotemporal spectrum disorder	－
ALSSQOL	amyotrophic lateral sclerosis specific quality of life instrument	－
ALSSQOL-R	amyotrophic lateral sclerosis specific quality of life instrument-revised	－
ALT	alanine transaminase	アラニンアミノ基転移酵素
APB	abductor pollicis brevis	短母指外転筋
AR	autosomal recessive	常染色体劣性（潜性）
ASHA	American Speech-Language-Hearing Association	－
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノ基転移酵素
BCI	brain computer interface	脳・コンピューター・インターフェイス
BMI	body mass index	ボディマス指数
BMI	brain machine interface	ブレイン・マシン・インターフェイス
BPI	brief pain inventory	簡易疼痛質問票
BUN	blood urea nitrogen	尿素窒素
bvFTD	behavioral variant frontotemporal dementia	行動障害型前頭側頭型認知症
CA	communication aid	コミュニケーションエイド
Cho	choline	コリン
CIDP	chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy	慢性炎症性脱髄性多発根神経炎
CK	creatine kinase	クレアチンキナーゼ
CLIS	completely locked-in state	完全閉じ込め状態
CMAP	compound muscle action potential	複合筋活動電位
CMCS	Columbia muscle cramp scale	Columbia 有痛性筋痙攣スケール
CMCT	central motor conduction time	中枢運動伝導時間
CMT	Charcot-Marie-Tooth disease	Charcot-Marie-Tooth 病
CNS-BFS	center for neurologic study bulbar function scale	－
COVID-19	coronavirus disease 2019	新型コロナウイルス感染症
CPF	cough peak flow	咳嗽最大流量
Cr	creatine	クレアチン
CRP	C-reactive protein	C 反応性タンパク質
CRQ	chronic respiratory questionnaire	－
DMAT	disaster medical assistance team	災害派遣医療チーム
DTI	diffusion tensor imaging	拡散テンソル画像
ECAS	Edinburgh cognitive and behavioral amyotrophic lateral sclerosis screen	エディンバラ認知行動筋萎縮性側索硬化症スクリーニング
EOG	electrooculography	眼電図
EPAP	expiratory positive airway pressure	呼気気道陽圧
EtCO ₂	end-tidal carbon dioxide	終末呼気二酸化炭素分圧
EV	electric vehicle	電気自動車
FA	fractional anisotropy	拡散異方性
FAB	frontal assessment battery	前頭葉機能評価バッテリー
FALS	familial amyotrophic lateral sclerosis	家族性 ALS
FBI	frontal behavioural inventory	前頭葉性行動質問紙

FDA	Frenchay dysarthria assessment	—
FDI	first dorsal interosseous	第1背側骨間筋
FEWDON-MND	finger extension weakness and downbeat nystagmus-motor neuron disease	—
FIM	functional independence measure	機能的自立度評価表
FLAIR	fluid-attenuated inversion recovery	—
FOSMN syndrome	facial onset sensory and motor neuronopathy syndrome	顔面発症感覚運動ニューロノパチー症候群
FPL	flexor pollicis longus	長母指屈筋
FSS	fatigue severity scale	疲労重症度スケール
FTD	frontotemporal dementia	前頭側頭型認知症（臨床診断名）
FTLD	frontotemporal lobar degeneration	前頭側頭葉変性症（病理学的診断名）
FVC	forced vital capacity	努力肺活量
γ -GTP	γ -glutamyl transferase	γ -グルタミルトランスフェラーゼ
GWAS	genome-wide association study	ゲノムワイド関連解析
HAD	hospital anxiety and depression scale	病院不安抑うつ尺度
HAM	human T-cell leukemia virus type I (HTLV-I) associated myelopathy	ヒトT細胞白血病ウイルスI型 (HTLV-I) 関連脊髄症
HbA1c	hemoglobin A1c	ヘモグロビン A1c
HDL-C	high density lipoprotein cholesterol	高比重リポ蛋白コレステロール
HEPA	high efficiency particulate air filter	—
HFCWC	high frequency chest wall compression	高周波胸壁圧迫
HFCWO	high frequency chest wall oscillations	高周波胸壁振動
HFO	high frequency oscillations	高周波振動
HIV	human immunodeficiency virus	ヒト免疫不全ウイルス
HMSN-P	hereditary motor and sensory neuropathy with proximal dominant involvement	近位筋優位遺伝性運動感覚ニューロパチー
HSP	hereditary spastic paraplegia	遺伝性痙性対麻痺
HTLV-1	human T-cell leukemia virus type I	ヒトT細胞白血病ウイルスI型
IADL	instrumental activities of daily living	手段の日常生活動作
ICTRP	International Clinical Trial Registry Platform	国際臨床試験登録プラットフォーム
IMT	inspiratory muscle training	吸気筋トレーニング
IoT	internet of things	モノのインターネット
IPAP	inspiratory positive airway pressure	吸気気道陽圧
IPPB	intermittent positive pressure breathing	間欠的陽圧呼吸
IPV	intrapulmonary percussive ventilation	肺内パーカッシブ換気
IRUD	initiative on rare and undiagnosed diseases	未診断疾患イニシアチブ
ISSCR	International Society for Stem Cell Research	国際幹細胞学会
IT	information technology	情報通信技術
ITB	intrathecal baclofen therapy	バクロフェン髄腔内投与療法
JAPIC-CTI	Japan Pharmaceutical Information Center-Clinical Trials Information	日本医薬情報センター臨床試験情報
JMACCT-CTR	Japan Medical Association Center for Clinical Trials-Clinical Trials Registry	日本医師会治験促進センター臨床試験登録システム
jRCT	Japan registry of clinical trials	厚生労働省臨床研究実施計画・結果概要公開システム
LDH	lactate dehydrogenase	乳酸脱水素酵素
LDL-C	low density lipoprotein cholesterol	低比重リポ蛋白コレステロール
LED	light emitting diode	光ダイオード
LIC	lung insufflation capacity	最大強制吸気量
LIS	locked-in state	閉じ込め状態
LVRT	lung volume recruitment training	肺容量リクルートメント・トレーニング
MAC	manually assisted cough	徒手の咳嗽補助
MAG	myelin-associated glycoprotein	ミエリン関連糖タンパク質
MD	mean diffusivity	平均拡散
MEP	maximal expiratory pressure	最大呼気圧
MI-E	mechanical insufflation-exsufflation	排痰補助装置
MIP	maximal inspiratory pressure	最大吸気圧
MiToS	Milano-Torino staging	Milano-Torino 病期（分類）
MMT	manual muscle testing	徒手筋力検査
MoCA	Montreal cognitive assessment	Montreal 認知評価
MQOL	McGill QOL questionnaire	—
MRI	magnetic resonance imaging	核磁気共鳴画像
MRS	^1H -magnetic resonance spectroscopy	^1H -核磁気共鳴分光法
MSC	mesenchymal stem cell	間葉系幹細胞
MSP	multisystem proteinopathy	多系統タンパク質症

MuSK	muscle specific kinase	筋特異的チロシンキナーゼ
MWS	modified water swallowing test	改訂水飲みテスト
NAA	N-acetylaspartate	N-アセチルアスパラギン酸
NFL	neurofilament light chain	ニューロフィラメント軽鎖
NIRS	near-infrared spectroscopy	近赤外分光法
NIV	non-invasive ventilation	非侵襲的人工換気
NMDA	N-methyl-D-aspartate	N-メチル-D-アスパラギン酸
NPO	non-profit organization	非営利団体
NRS	numeric rating scale	数値評価スケール
OS	operating system	(コンピューターの基本ソフトウェア)
OT	occupational therapist	作業療法士
PaCO ₂	arterial pressure of carbon dioxide	動脈血二酸化炭素分圧
PCV	pressure-controlled ventilation	圧制御換気
Pdi	transdiaphragmatic pressure	経横隔膜圧
PEEP	positive end-expiratory pressure	呼気終末陽圧
PEF	peak expiratory flow	最大呼気流量
PEG	percutaneous endoscopic gastrostomy	経皮内視鏡的胃瘻造設術
PET	positron emission tomography	陽電子放出断層撮影
PHV	plug-in hybrid vehicle	プラグインハイブリッド車
PIG	per-oral image-guided gastrostomy	—
PIP	peak inspiratory pressure	最高気道内圧
PLP	palatal lift prosthesis	軟口蓋挙上装置
PLS	primary lateral sclerosis	原発性側索硬化症
PMA	progressive muscular atrophy	進行性筋萎縮症
pNFH	phosphorylated neurofilament heavy chain	リン酸化ニューロフィラメント重鎖
PNLD	pallidogigroluysian degeneration	淡蒼球黒質ルイ体変性(症)
PSG	polysomnography	睡眠ポリグラフ検査
PT	physical therapist	理学療法士
PtcCO ₂	transcutaneous pressure of carbon dioxide	経皮二酸化炭素分圧
PUMS	Penn upper motor neuron score	Penn 上位運動ニューロン評価
QOL	quality of life	生活の質
RCT	randomized controlled trial	無作為化比較試験
REM	rapid eye movement	急速眼球運動
RIG	radiologically inserted gastrostomy	—
RMR	resting metabolic rate	安静時代謝量
ROM	range of motion	関節可動域
RSST	repetitive saliva swallowing test	反復唾液飲みテスト
SAQLI	Calgary sleep apnea quality of life index	—
SARI	serotonin antagonist and reuptake inhibitor	セロトニン遮断再取り込み阻害薬
SBMA	spinal and bulbar muscular atrophy	球脊髄性筋萎縮症
SDM	shared decision making	協働意思決定
SEIQoL-DW	schedule for the evaluation of individual QOL-direct weighting	—
SF-36	short form 36 health survey	—
SICI	short-interval intracortical inhibition	短潜伏時皮質内抑制
SIF	sickness impact profile	—
SMA	spinal muscular atrophy	脊髄性筋萎縮症
SNIP	sniff nasal inspiratory pressure	鼻腔吸気圧
SNRI	serotonin noradrenaline reuptake inhibitor	セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬
SpO ₂	saturation of percutaneous oxygen	経皮動脈血酸素飽和度
SSRI	selective serotonin reuptake inhibitor	選択的セロトニン再取り込み阻害薬
SSVEP	steady-state visual evoked potential	定常的視覚誘発電位
ST	speech-language-hearing therapist	言語聴覚士
SVC	slow vital capacity	(静的)肺活量
SWI	susceptibility-weighted imaging	磁化率強調画像
TASS	tollgate-based ALS staging system	—
TDP-43	transactive response DNA-binding protein 43 kDa	トランス活性化応答 DNA 結合タンパク質 43
TEE	total energy expenditure	1 日消費エネルギー量
TIV	tracheostomy (and) invasive ventilation	気管切開下人工換気
TLS	totally locked-in state	完全閉じ込め状態
TMS	transcranial magnetic stimulation	経頭蓋磁気刺激
TSH	thyroid stimulating hormone	甲状腺刺激ホルモン
TST	triple stimulation technique	三発刺激法

略語一覧

UMIN-CTR	University Hospital Medical Information Network-Clinical Trials Registry	大学病院医療情報ネットワークー臨床試験登録システム
VAS	visual analogue scale	視覚アナログスケール
VBM	voxel-based morphometry	ー
VCV	volume-controlled ventilation	容量制御換気
VE	videoendoscopy	嚥下内視鏡
VF	videofluoroscopy	嚥下造影
VHI	voice handicap index	ー
VTPCV	volume-targeted pressure-controlled ventilation	容量保証圧制御換気
WHO	World Health Organization	世界保健機関
XL	X-linked	X染色体連鎖性

注) “ー”：適切な日本語（訳語）が定まっていないもの

Clinical Questions (CQ)

Clinical Questions 1

ALS 患者においてリルゾールは推奨されるか

推奨

- ALS 患者において、リルゾール内服治療を行うことを条件付きで推奨する。

[GRADE 2B : 推奨の強さ 2「条件付き推奨」、エビデンスの確信性 B「中」]

付帯事項 (条件)

以下について患者・家族への十分な情報提供を行う。

- ・非気管切開生存期間のみ高いエビデンスを有するが、効果は限定的であること
- ・運動機能 (ALSFRS-R) の低下抑制について改善効果のエビデンスが乏しいこと
- ・副作用として肝障害、間質性肺炎の合併に留意する必要があること

推奨作成の経過

1) 背景, この問題の優先度

ALS の病態はいまだ解明されておらず、致死的な進行を呈する疾患であるため有効な治療法の確立に対する期待は非常に大きい。これまでに ALS の病態仮説としてグルタミン酸の過剰放出による運動神経死の誘導が考えられており、病態進行の一因であるとされている。世界各国で ALS の治療薬として承認されているリルゾールはグルタミン酸の放出抑制作用を持ち、疾患の進行抑制に寄与すると考えられている。ガイドライン作成委員、CQ 独立パネル委員会委員はこの問題の優先順位は高いとの認識で一致したが、一方で臨床の場におけるその効果の実感が持ちにくく、副作用報告もあること、薬価の問題点が指摘された。リルゾールの投与に関する優先度についての投票結果は「はい」が 22 名、「おそらく、はい」が 1 名であった。

2) 解説, エビデンスの要約

①改訂 ALS 機能評価尺度 (amyotrophic lateral sclerosis functional rating scale-revised : ALSFRS-R) スコアの低下抑制, ②非気管切開生存期間の延長効果, ③呼吸機能の低下抑制, ④重大な副作用・有害事象の出現, ⑤生活の質 (quality of life : QOL) 改善効果の 5 つのアウトカムを設定し、システムティックレビューを経てエビデンスレベルを検証した。4 つの無作為化比較試験 (randomized controlled trials : RCT), その後の 3 編の前向き, 5 編の後ろ向き観察研究が存在したが、そのうち、アウトカム③と⑤にかかわる文献は認めなかった。

①ALSFRS-R スコアの低下抑制

対照群のある前向き観察研究 1 編 (Mandrioli 2018) において、診断からの罹病期間の 90% 以上でリルゾールを服用した患者において、非投与群やそれ以下の期間服用した患者に比べ、1 ヶ月あたりの ALSFRS-R 低下値が有意に低い可能性が示された (リルゾール非服用群 0.83, 90% 以

下服用 0.86, 90%以上服用 0.69, $p=0.016$) が, 対照群のある後ろ向き研究 (Watanabe 2015) では有意な改善効果を認めなかった。

②非気管切開生存期間の延長効果

4編のRCT, その後の3編の前向き, 4編の後ろ向き観察研究が存在する。海外3編のRCTのうち2編ではいずれも非気管切開生存期間延長におけるリルゾールの有効性が認められた。Bensimonらの報告では約80日の生存延長効果を認め, Lacomblezらの報告では用量設定(50, 100, 200mg)のなかで100mgと200mg服用群のみで12ヵ月, 18ヵ月における気管切開のリスクを有意に低下させた。この際, 球麻痺発症のほうが四肢発症より治療効果が高いと記載されている。一方, Bensimonらによるほかの1編は高齢または重症患者を対象に実施され, 有意差は示されなかった。日本のRCTは有意差を認めなかったが, 脱落例が多いという点に注意が必要である。観察研究では, より長期の非気管切開生存期間延長を示したものや, 長期間の服用, また球麻痺発症や高齢発症で効果が得やすいという報告がある。

③呼吸機能の低下抑制

本アウトカムにかかわる文献は認めなかった。

④重大な副作用・有害事象の出現

3つのRCTにおいて, 肝酵素上昇が有意に多く認められた。肝酵素上昇(正常値の3~5倍)は用量依存性であり, 服薬中止で改善が確認された。その他, 副作用^{注)}としての血圧上昇, 有害事象としての筋力低下, 痙縮も多く認めた。3つのRCTすべてで重大な安全性の懸念はなく, リルゾールは忍容性が高く, 有益性が有害性を上回っていると考えられる。加えて, 日本のRCTで1例(1%), 対照のない後ろ向き観察研究で3例(4.3%)の間質性肺炎が報告されている。エビデンスの確実性は低い, 2編はともに日本での研究であり, 今後の報告の集積が必要と考えられる。

^{注)} : 「副作用」は当該薬が直接の原因と考えられる望ましくない医学的事象を指し, 「有害事象」は患者に生じた好ましくない事象で, 薬剤投与(介入)と時間的に関連が示唆され, 投与した薬剤との因果関係は問わないすべての事象を指す。

⑤QOL改善効果

本アウトカムにかかわる文献は認めなかった。

3) 独立パネル委員会会議

[アウトカム全般に関するエビデンスの確実性はどうか]

RCTは4編のみ存在したが5つのアウトカムのうち, ②非気管切開生存期間の延長効果と, ④重大な副作用のみエビデンスが得られた。Yanagisawaらのものは脱落例が多く, Cochrane reviewでは採用されていない。その他に本ガイドラインで採用したものは, 対照のある前向き観察研究3編と対照群のある後ろ向き観察研究4編, 対照群のない後ろ向き研究1編である。ガイドライン作成委員, CQ独立パネル委員会委員の投票結果は「中」22名, 「低い」1名であった。

[利益と害のバランスはどうか]

4編のRCTにおいて有用性が証明されたアウトカムは②非気管切開生存期間の延長効果のみであり, ①ALSFRS-Rスコアの低下抑制は対照群のある後ろ向き観察研究1編と対照群のある前向き観察研究1編であった。望ましい効果としての有効性についての投票結果は, 「小さい」16

名, 「中」7名であった。一方, 望ましくない効果としての有害事象は, 4編のRCTにて肝酵素上昇を含む様々な事象が報告されたが, いずれも重篤なものではないと考えられた。全体の投票結果は「わずか」11名, 「小さい」9名, 「中」3名であった。治療介入と対照群の有益性と有害性のバランスについての投票結果は, 「おそらく介入(リルゾール治療)が優位」17名, 「介入が有意」4名, 「介入も比較対照(リルゾール非投与)も優位ではない」1名であった。「おそらく治療介入が優位」と判断された。

【正味の利益とコストや資源のバランスはどうか】

リルゾールは先発品であるリルテック[®]が1374.3円/錠, 薬剤費として30日間で82,460円であるが, 後発品は596.2円/錠, 30日あたり35,770円である。加えて特定医療費(指定難病)助成制度が利用できる。内服薬であるが胃瘻からの投与も可能であり, 特別な医療施設や資材を必要としない。介入の実行可能性についての投票結果は「はい」が19名, 「おそらくはい」が4名であった。

【推奨のグレーディング】

作成委員, CQ独立パネル委員会委員の全体投票の結果, 「行うことを推奨する(強い推奨)」7名, 「行うことを条件付きで推奨する(条件付き推奨)」が16名であった。合同会議における審議の結果, ガイドライン委員会として, 過半数である「行うことを条件付きで推奨する(条件付き推奨)」ことを決定した。

CQに対するエビデンス総体の総括評価に関する投票の結果, 「効果の推定値が推奨を支持する適切さに強く確信がある(A)」2名, 「効果の推定値が推奨を支持する適切さに中程度の確信がある(B)」18名, 「効果の推定値に対する確信は限定的である(C)」3名であった。合同会議における審議の結果, 過半数の投票結果からエビデンスの確実性はBと判定した。

4) 関連するほかのガイドラインの記載

ALS患者に対するリルゾール内服治療を取り扱った日本のガイドラインは他にはない。海外では米国(2009年)や欧州(2012年), 英国(2001年), カナダ(2020年)など主要国のガイドラインでリルゾールの使用が推奨されている。

5) 治療モニタリングと評価

リルゾール内服治療の有効性は, 生存期間延長効果においてのみ示されており, 運動機能低下抑制における有効性を判断できるエビデンスは乏しい。副作用の出現に対して腎機能, 肝機能など, 血液検査などによりモニタリングし, また必要に応じて間質性肺炎合併の有無を検討するためCTスキャンを実施する。

6) 今後の研究課題 (future research question)

リルゾールは生存期間に関する有効性と安全性に関するエビデンスを有する薬剤であるが, 長期処方に関してはエビデンスが不足している。さらにALSFRS-R, QOLについてのエビデンスレベルの高い論文が極めて少ない。疾患の性質上, 今後RCTが集積することは期待しにくい。対照のある観察研究の蓄積が望まれる。さらに, ALSの治療薬としてエダラボンが利用可能であるが, 相互作用や併用の有益性, 有害性の有無についても検証が必要である。

文献

- 1) Miller RG, Mitchell JD, Moore DH. Riluzole for amyotrophic lateral sclerosis (ALS)/motor neuron disease (MND). *Cochrane Database Syst Rev* 2012; **2012** (3): CD001447.
- 2) Andrews JA, Jackson CE, Heiman-Patterson TD, et al. Real-world evidence of riluzole effectiveness in treating amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener* 2020; **21**: 509-518.
- 3) Beswick E, Forbes D, Hassan Z, et al. A systematic review of non-motor symptom evaluation in clinical trials for amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol* 2022; **269**: 411-426.

Clinical Questions 2

ALS 患者においてエダラボンは推奨されるか

推奨

- ALS 患者において、エダラボン点滴治療を行うことを条件付きで推奨する。

[GRADE 2B : 推奨の強さ 2「条件付き推奨」、エビデンスの確信性 B「中」]

付帯事項 (条件)

以下について患者・家族への十分な情報提供を行う：

- ・運動機能 (ALSFRS-R) 低下抑制効果のみ高いエビデンスを有するが、効果は限定的であること
- ・非気管切開生存期間の延長、呼吸機能の低下抑制、生活の質 (quality of life : QOL) の改善効果は示されていないこと
- ・腎機能障害のない患者を対象とし、副作用として肝障害、腎障害、注射部位反応などに留意する必要があること
- ・投与にあたり継続的に点滴を施行する必要があること

また、エダラボン点滴治療の継続については次の点に留意する。すなわち、現時点では進行期の有効性が示されていないため、投与開始時より休薬・投与中止の目安を相談し、患者の継続希望のみならず、副作用の有無や末梢静脈確保に伴う困難・苦痛などを含めて多職種と相談し、総合的に継続について判断する。

推奨作成の経過

1) 背景、この問題の優先度

ALS は致死的な疾患であるため、有効な治療法の確立に対する要求は非常に大きい。ALS の病態はいまだ不明な点が多いが、酸化ストレスが重要な役割を持ち、病態進行の一因であるとされている。日本や米国をはじめとして、エダラボンは ALS の治療薬として承認されており、抗酸化作用によって疾患の進行抑制に寄与すると考えられている。一方で、臨床の場において効果の実感が持ちにくく、有害事象の報告もあり、薬価の問題なども懸念される。この問題の優先度に対して、ガイドライン作成委員とパネル会議委員による投票を行ったところ、「はい」が 19 名、「おそらくはい」が 3 名であった。

2) 解説、エビデンスの要約

①改訂 ALS 機能評価尺度 (amyotrophic lateral sclerosis functional rating scale-revised : ALSFRS-R) スコアの低下抑制、②非気管切開生存期間の延長効果、③呼吸機能の低下抑制、④重大な副作用・有害事象の出現、⑤QOL 改善効果の 5 つのアウトカムを設定し、システム

ティックレビューを経てエビデンスレベルを検証した。メタアナリシス1編、無作為化比較試験 (randomized controlled trials : RCT) 3編、対照群のある前向き研究2編、対照群のある後ろ向き研究4編を対象とし、5つのアウトカムすべてを評価した。

①ALSFRS-R スコアの低下抑制

メタアナリシス1編およびメタアナリシスに採用されたRCT3編を採用した。12週間の前観察期におけるALSFRS-Rの低下が-1~4であった患者において、エダラボン群はプラセボ群に比べ24週間後のALSFRS-Rの低下が抑制されることが示された [平均差1.63 (95%信頼区間: 0.26, 3.00)]。ただし、組み入れられた3つの試験は患者背景に違いがあり、2編は早期ALS患者 [ALS重症度分類 (厚生労働省研究班) 1もしくは2] を、1編は進行期ALS患者 (重症度3) を対象としていた (巻末資料 [p.259] 参照)。各RCT結果をみると、早期を対象とした研究においてエダラボンはALSFRS-Rスコアの低下を抑制していたが、進行期では有意な効果は認められなかった。以上より、エダラボンはより早期において有用であることが示された。

②非気管切開生存期間の延長効果

RCT3編を採用し、より長期間の評価においては対照群のある前向き観察研究1編 (Abraham 2019) と対照群のある後ろ向き観察研究3編 (Okada 2018, Vu 2020, Houzen 2021) を参考とした。

3編のRCTにおいて24週間の治療期間における死亡者数をオッズ比で評価し、メタアナリシスを作成した。3編すべてにおいて、エダラボン群とプラセボ群における気管切開や死亡の発生率に有意差は認められなかった [オッズ比1.97 (95%信頼区間: 0.48, 8.03)]。

また、2編の対照群のある後ろ向き研究 (Okada 2018, Houzen 2021) ではエダラボン群で有意な非気管切開生存期間の延長が示されたが、2編とも発症からの生存期間を計測しており、背景因子の差や不完全なフォローアップが存在する可能性が指摘された。一方、1編の対照群のある前向き研究 (Abraham 2019) や1編の対照群のある後ろ向き研究 (Vu 2020) ではエダラボン群とその他の治療群で有意差を認めなかったが、両報告ともに交絡の調整が不十分である可能性が指摘された。

③呼吸機能の低下抑制

メタアナリシス1編およびメタアナリシスに採用されたRCT3編を採用した。エダラボン群とプラセボ群で%FVCの低下に有意差はみられなかった [平均差2.99 (95%信頼区間: -1.46, 7.44)]。組み入れられたRCT3編は患者背景に違いがあり、2編は早期ALS患者を (ALS重症度分類1もしくは2)、1編は進行期ALS患者 (ALS重症度分類3) を対象としていた。早期においてエダラボン群で%FVCの低下が抑制される傾向にあったものの、3編ともに有意差はなく、統合した結果も有意ではなかった。

④重大な副作用・有害事象の出現

メタアナリシス1編およびメタアナリシスに採用されたRCT3編を採用し、対照群のある前向き研究2編 (Abraham 2019, Lunetta 2020)、対照群のある後ろ向き研究4編 (Okada 2018, Fortuna 2019, Vu 2020, Houzen 2021)、添付文書情報を参考とした。

RCT3編ともに重大な有害事象の発生率にはエダラボン群とプラセボ群で有意差はみられなかった。RCT3編ともに腎機能障害のない患者を対象としていた点に留意する必要があるが、重大な安全性の懸念はないことからエダラボンは忍容性が高く、有益性が有害性を大きく上回っていると考察されていた。観察研究ではアナフィラキシーが1例報告されているが、概ね忍容性は高かったことが報告されていた。

添付文書情報では重大な副作用^{注)}として急性腎不全(0.26%)・ネフローゼ症候群(0.02%)・劇症肝炎(頻度不明)・肝機能障害(0.24%)・血小板減少(0.08%)・顆粒球減少(頻度不明)・播種性血管内凝固症候群(0.08%)・急性肺障害(頻度不明)・横紋筋融解症(頻度不明)・ショック/アナフィラキシー(頻度不明)が記載されており、エダラボンが投与された総症例数317例中46件(11.7%)の副作用が報告されている。主な副作用は発疹4件(1.3%)、肝障害4件(1.3%)、高血圧3件(0.9%)、 γ -GTP上昇3件(0.9%)、尿中ブドウ糖陽性3件(0.9%)などであった。

^{注)}：「副作用」は当該薬が直接の原因と考えられる望ましくない医学的事象を指し、「有害事象」は患者に生じた好ましくない事象で、薬剤投与(介入)と時間的に関連が示唆され、投与した薬剤との因果関係は問わないすべての事象を指す。

⑤QOL改善効果

メタアナリシス1編およびメタアナリシスに採用されたRCT3編を採用した。エダラボン群とプラセボ群で40-item amyotrophic lateral sclerosis assessment questionnaire (ALSAQ-40)の増加に有意差は認められなかった(平均差 -4.74 (95%信頼区間: -11.18, 1.70))。組み入れられた3つの試験は患者背景に違いがあり、2編は早期ALS患者(ALS重症度分類1もしくは2)を、1編は進行期ALS患者(ALS重症度分類3)を対象としていた。3編ともに有意差はなく、統合した結果も有意ではなかった。

3) 独立パネル委員会会議

【アウトカム全般に関するエビデンスの確実性はどうか】

メタアナリシス1編およびメタアナリシスに採用されたRCT3編を採用し、5つのアウトカムすべてでエビデンスが得られた。その他に本ガイドラインで採用したものは、対照群のある前向き観察研究2編(Abraham 2019, Lunetta 2020)と対照群のある後ろ向き観察研究4編(Fortuna 2019, Houzen 2021, Okada 2018, Vu 2020)である。ガイドライン作成委員、CQ独立パネル会議委員の投票結果は「中」21名、「低い」1名であった。

【利益と害のバランスはどうか】

メタアナリシス1編およびメタアナリシスに採用されたRCT3編を対象とした。5つのアウトカムのうち、ALSFRS-Rの低下抑制効果のみ有意な結果が認められ、望ましい効果としての有効性についての投票の結果は、「中」11名、「小さい」9名、「わずか」2名であった。一方、望ましくない効果としての有害事象は、3編のRCTにてエダラボン群とプラセボ群に重大な有害事象の発現率に有意差はなく、いずれも重篤なものではないと考えられた。注射部位反応(疼痛、紅斑、腫脹、発疹、静脈炎、皮膚炎など)も5%以下と低く、死亡は呼吸障害もしくは呼吸関連疾患がほとんどで原疾患の進行によるものとされており、1例のみ心停止がみられた。なお、RCT3編はすべて腎機能の正常な患者を対象としている点に留意が必要である。望ましくない効果についての投票結果は、「小さい」12名、「わずか」7名、「中」3名であった。望ましい効果と望ましくない効果のバランスについての投票結果は「おそらく介入が優れている」14名、「介入が優れている」6名、「介入も比較対照もいずれも支持しない」2名であった。以上より、治療介入と対照群の有益性と有害性のバランスについての投票結果は、「おそらく治療介入が優位」と判断された。

〔正味の利益とコストや資源のバランスはどうか〕

エダラボンは1日1回60mgを1時間で点滴静注する。通常、本剤投与期と休業期を組み合わせた28日間を1クールとし、これを繰り返す。第1クールは14日間連日投与する投与期の後14日間休業し、第2クール以降は14日間のうち10日間投与する投与期の後14日間休業する。1クール目は必ず専門医の所属する医療施設で投与する。2クール目以降も医療施設での投与を原則とするが、ALS専門医(ALSに対する十分な治療経験を有し、ALSの診断が可能である医師)が通院困難と判断した場合、対象となる患者およびその家族に対して、担当医師により予想される副作用について十分な説明を行い、理解を得たうえで、在宅投与を行うことも可能である。在宅投与の際には各クールの投与開始時に、腎機能、肝機能を含む血液検査を実施するとともに、医師が診察して禁忌、慎重投与への該当性を確認することが必要である。また、専門医と連携し、患者の状態に応じて入院などの措置が可能な体制を確保することが求められる。薬価は60mgあたり6,896円(2022年2月現在)であり、28日あたり1クール目は96,544円、2クール目以降は68,960円であるが、特定医療費(指定難病)助成の対象になる。介入の実行可能性についての投票結果は「はい」が13名、「おそらくはい」が8名、「おそらくいいえ」が1名であった。

〔推奨のグレーディング〕

作成委員、CQ独立パネル委員会委員の全体投票の結果、「行うことを条件付きで推奨する(条件付き推奨)」17名、「行うことを推奨する(強い推奨)」5名であった。合同会議における審議の結果、ガイドライン委員会として、過半数である「行うことを条件付きで推奨する(条件付き推奨)」ことを決定した。

以上を踏まえ、CQに対するエビデンスの総体の総括評価に関する投票の結果、「効果の推定値が推奨を支持する適切さに強く確信がある(A)」1名、「効果の推定値が推奨を支持する適切さに中程度の確信がある(B)」17名、「効果の推定値に対する確信は限定的である(C)」4名であった。合同会議の審議の結果、過半数の投票結果からエビデンスの確実性はBと判定した。

4) 関連するほかのガイドラインの記載

ALS患者に対するエダラボン治療を取り扱った日本のガイドラインはほかにはない。海外ではカナダ(2020年)においてエダラボンの使用が「レベルB」で推奨されている。

5) 治療モニタリングと評価

エダラボン治療の有効性は、ALSFRS-R低下抑制効果においてのみ示されており、ほかの有効性を示すエビデンスは乏しい。副作用や有害事象の出現に対して、医師の診察および血液検査で腎機能、肝機能などをモニタリングすることにより禁忌、慎重投与項目への該当の有無を確認することが必要である。また、専門医と連携し、患者の状態に応じて入院などの措置が可能な体制を確保することが求められる。

6) 今後の研究課題 (future research question)

エダラボンはALSFRS-R低下抑制効果に関する有効性と、安全性に関するエビデンスを有する薬剤であるが、非気管切開生存期間の延長効果や呼吸機能の低下抑制、QOLの改善効果についてはプラセボ群と比較して有意差を認めていない。さらに長期投与に関してもエビデンスが

不足している。疾患の性質上、今後 RCT が集積することは期待しにくいだが、対照のある観察研究を含めた知見の蓄積が望まれる。現在利用可能、あるいは今後可能となるほかの ALS の治療薬との相互作用や併用治療の有益性や有害性の有無についても検証が必要である。

文献

- 1) Abe K, Itoyama Y, Sobue G, et al; Edaravone ALS Study Group. Confirmatory double-blind, parallel-group, placebo-controlled study of efficacy and safety of edaravone (MCI-186) in amyotrophic lateral sclerosis patients. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener* 2014; **15**: 610-617.
- 2) Writing Group; Edaravone (MCI-186) ALS 19 Study Group. Safety and efficacy of edaravone in well defined patients with amyotrophic lateral sclerosis: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol* 2017; **16**: 505-512.
- 3) WRITING GROUP ON BEHALF OF THE EDARAVONE (MCI-186) ALS 18 STUDY GROUP. Exploratory double-blind, parallel-group, placebo-controlled study of edaravone (MCI-186) in amyotrophic lateral sclerosis (Japan ALS severity classification: Grade 3, requiring assistance for eating, excretion or ambulation). *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener* 2017; **18** (Suppl 1): 40-48.
- 4) Luo L, Song Z, Li X, et al. Efficacy and safety of edaravone in treatment of amyotrophic lateral sclerosis-a systematic review and meta-analysis. *Neurol Sci* 2019; **40**: 235-241.

Questions and Answers (Q&A)

- 1. 疫学，亜型，経過・予後，
病因・病態**

発症率や有病率, 家族性の割合はどのくらいか

回答

- 2009年度の調査をもとにした報告で, 日本のALS発症率は2.2人/10万人/年, 有病率は9.9人/10万人と推計されている。患者数は増加傾向にある。家族歴のある患者の割合は約5%であると報告されている。

解説

2009年度における全都道府県の特定疾患医療受給者数を調査し, 全国の医療保険受給者数を分母とすることでALSの発症率と有病率を算出した報告がなされており¹⁾, 日本のALS発症率は2.2(95%信頼区間: 2.1~2.3)人/10万人/年, 有病率は9.9人/10万人(95%信頼区間: 9.7~10.1)と推計された。この調査では全国で10,231人のALS患者が捕捉されている。この数は2009年度末の特定疾患医療受給者数8,492人とずれがあるが, そのずれは年度途中で亡くなり受給者証を返納した数に相当すると説明されている。

ALSの特定疾患医療受給者数は2000年度5,738人, 2014年度9,950人と一貫した顕著な増加傾向にあった²⁾。2015年1月1日に難病の患者に対する医療などに関する法律が施行され, 特定疾患から指定難病に制度が変わり, 重症度分類1に相当する早期の患者は受給対象外とされたため, 2015年度以降の患者数の傾向は不明である。

ALSの発症率は40歳代以降年齢が上がるごとに上昇し, 60歳代から70歳代にピークとなることは世界各国の疫学的研究のメタアナリシスでも示されている³⁾。日本においては人口構造の変化により, この年代の人口が増加基調にあり, ALS患者の増加傾向に関連していると考えられる。ALS患者数の動向を推測した論文では全世界で2015年に比して2040年にはALS患者数が1.69倍に増加すると推計している⁴⁾。

家族性ALSの割合は, 既報告をまとめたレビューによると5.1%である⁵⁾。

[今後の研究課題]

発症率や有病率は人口構造その他の要因で変動が想定され, 定期的な調査が必要である。

文献

- 1) Doi Y, Atsuta N, Sobue G, et al. Prevalence and incidence of amyotrophic lateral sclerosis in Japan. J Epidemiol 2014; 24: 494-499.
- 2) 難病情報センター, 特定疾患医療受給者証所持者数.
<https://www.nanbyou.or.jp/entry/1356#p09> (最終アクセス 2023年4月)
- 3) Marin B, Fontana A, Arcuti S, et al. Age-specific ALS incidence: a dose-response meta-analysis. Eur J Epidemiol 2018; 33: 621-634.

- 4) Arthur KC, Calvo A, Price TR, et al. Projected increase in amyotrophic lateral sclerosis from 2015 to 2040. *Nat Commun* 2016; **7**: 12408.
- 5) Byrne S, Walsh C, Lynch C, et al. Rate of familial amyotrophic lateral sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2011; **82**: 623-627.

発症リスクにはどのようなものがあるか

回答

- 確立した発症リスクとして、年齢、性別、家族歴がある。発症率は加齢とともに上昇し、70歳代でピークとなり、80歳代で低下する。男性は女性に比して1.3~1.5倍発症率が高い。

解説

日本のALS発症率を推計した調査で、発症率は40歳代で0.6人/10万人/年、50歳代で1.9人/10万人/年、60歳代で4.2人/10万人/年と上昇し、70歳代が6.5人/10万人/年とピークであり、80歳代は3.6人/10万人/年と減少していた¹⁾。発症率は男性が女性に比して約1.5倍多かった。年齢とALS発症率との関連は世界各国からの報告で同様であり、40歳代から加齢に伴って上昇し、60歳代から70歳代でピークとなり、それ以降の年代では減少する²⁾。発症率の性差も諸外国の報告で共通しており、男/女比は1.1~3.0とばらつきがあるが、共通して男性が多い³⁾。

アイルランドのすべてのALS患者を把握するレジストリを用いた研究で、ALS患者の親、子または同胞は生涯を通じてALSを発症する確率が一般人口に比して約4.7倍大きくなることが示されている⁴⁾。また、アメリカ合衆国ユタ州の100年以上の死亡統計を用いた研究で、ALS患者の親、子または同胞はALSによる死亡リスクが約4.9倍であることが示されている⁵⁾。ただし、ALS発症にかかわる遺伝子の寄与の仕方は日本と欧米で異なる部分があることがわかっており、欧米の研究結果がそのまま日本にあてはまらない可能性があることに留意する必要がある。

その他のALS発症リスクとして、喫煙、鉛などの重金属曝露、殺虫剤の曝露、身体的活動度の高さ、頭部外傷、兵士としての参戦など多くの候補があげられ、数多くの研究がなされている⁶⁾。これらは研究により結果のばらつきがあり、それぞれは大きくALSの発症率を変える要素とまではいえない。

[今後の研究課題]

家族歴のALS発症率に与える影響について、日本独自の研究が望まれる。ALS発症に寄与する環境や生活習慣の要因について、さらなる研究が必要である。

文献

- 1) Doi Y, Atsuta N, Sobue G, et al. Prevalence and incidence of amyotrophic lateral sclerosis in Japan. J Epidemiol 2014; 24: 494-499.
- 2) Marin B, Fontana A, Arcuti S, et al. Age-specific ALS incidence: a dose-response meta-analysis. Eur J Epidemiol 2018; 33: 621-634.
- 3) McCombe PA, Henderson RD. Effects of gender in amyotrophic lateral sclerosis. Gend Med 2010; 7: 557-570.

- 4) Ryan M, Heverin M, McLaughlin RL, Hardiman O. Lifetime risk and heritability of amyotrophic lateral sclerosis. *JAMA Neurol* 2019; **76**: 1367-1374.
- 5) Gibson SB, Figueroa KP, Bromberg MB, et al. Familial clustering of ALS in a population-based resource. *Neurology* 2014; **82**: 17-22.
- 6) Longinetti E, Fang F. Epidemiology of amyotrophic lateral sclerosis: an update of recent literature. *Curr Opin Neurol* 2019; **32**: 771-776.
- 7) Nowicka N, Juranek J, Juranek JK, Wojtkiewicz J. Risk factors and emerging therapies in amyotrophic lateral sclerosis. *Int J Mol Sci* 2019; **20**: 2616.

進行に伴い生じる症状, 合併症には何があるか

回答

- 症状の進行に伴い, 四肢体幹の筋力低下, 球麻痺に伴う運動症状, 呼吸筋麻痺に伴う呼吸不全症状が出現する。これらに加えて, 認知機能低下, 情動調節障害, 身体各所の疼痛, 抑うつ, 倦怠感, 睡眠障害, 筋痙攣, 流涎, 便秘などの非運動症状を生じる可能性がある。

解説

ALS 患者では全身の骨格筋の筋力低下, 筋萎縮の進行が症状の中心である。初発症状およびその後の進展は患者ごとに多様であり, 片側の upper 筋力低下で発症する例が最も多いが, 下肢筋力低下, 構音障害などの球麻痺症状, 頸部筋力低下や呼吸筋麻痺症状から始まる例など様々である。症状は進行性であり, 多くの場合初発部位から隣接する部位へと筋力低下による症状が広がる。進行すると身の回りの動作, 整容, 移動, 摂食動作さらには排泄など日常生活動作の自立が困難となり, 球麻痺による嚥下障害から栄養障害や誤嚥性肺炎のリスクが増し, 構音障害や書字困難によるコミュニケーション障害も問題となる。呼吸筋麻痺から呼吸苦, 呼吸不全が生じうる。筋力低下, 筋萎縮は下位運動ニューロン症候として生じるが, 上位運動ニューロン症候として全身の腱反射亢進や痙縮が生じる。ただし, 上位運動ニューロン症候と下位運動ニューロン症候の現れ方は患者ごとに多様であり, 経過によっても変化する。全身の痙縮が顕著で筋トーンの亢進が目立つ例もあれば, 強い下位運動ニューロン症候により上位運動ニューロン症候が覆い隠され, 筋弛緩が目立つ例もある。

それぞれの症状は必ずしも全例に生じるわけではないが, 経過のなかで様々な非運動症状が出現する可能性がある¹⁾。一部の患者では前頭側頭葉機能を中心とする認知機能低下が認められる (Q&A 1-6 参照)。状況にそぐわなかったり, 過剰なかたちで笑ってしまったり泣いてしまったりする情動調節障害は 28.4% の患者で出現したと報告されている²⁾。関節可動性の低下などによる関節痛, 同じ部位への圧迫などによる頸部痛や背部痛, 有痛性筋痙攣, 圧迫性ニューロパチーの合併などによる神経障害性疼痛など様々な要因により疼痛を抱えていることが多く³⁾。その頻度は 15~85% と報告によりばらつきが大きい。6~29% の ALS 患者に抑うつがみられ¹⁾。痛みや不安の存在とともに生活の質 (quality of life : QOL) に強く影響していることが示されている⁴⁾。強い倦怠感を 30~40% の患者が感じていると報告されており, 抑うつとの関連が示されている¹⁾。睡眠障害はしばしば認められるが, 背景に呼吸障害が存在する場合があり, 注意を要する。有痛性筋痙攣は ALS の経過中のどこかで 95% の患者は経験すると報告されている⁵⁾。流涎は球麻痺に伴って生じ, 20~50% の患者でみられる¹⁾。便秘は 46% と高頻度に合併することが報告されている⁶⁾。

[今後の研究課題]

ALS 患者の非運動症状について日本における研究報告は多くなく、今後の蓄積が望まれる。

文献

- 1) Fang T, Jozsa F, Al-Chalabi A. Nonmotor symptoms in amyotrophic lateral sclerosis: a systematic review. *Int Rev Neurobiol* 2017; **134**: 1409-1441.
- 2) Thakore NJ, Pioro EP. Laughter, crying and sadness in ALS. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2017; **88**: 825-831.
- 3) Chiò A, Mora G, Lauria G. Pain in amyotrophic lateral sclerosis. *Lancet Neurol* 2017; **16**: 144-157.
- 4) Edge R, Mills R, Tennant A, et al; TONiC study group. Do pain, anxiety and depression influence quality of life for people with amyotrophic lateral sclerosis/motor neuron disease? a national study reconciling previous conflicting literature. *J Neurol* 2020; **267**: 607-615.
- 5) Caress JB, Ciarlone SL, Sullivan EA, et al. Natural history of muscle cramps in amyotrophic lateral sclerosis. *Muscle Nerve* 2016; **53**: 513-517.
- 6) Nübling GS, Mie E, Bauer RM, et al. Increased prevalence of bladder and intestinal dysfunction in amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener* 2014; **15**: 174-179.

自然歴, 生命予後はどのようなものであるか

回答

- 発症から死亡もしくは換気補助が必要となるまでの期間の中央値は 32~48 ヶ月であると報告されている。ただし、経過には相当の個人差がある。

解説

日本の多施設共同 ALS 患者レジストリに 2006~2012 年に登録された 451 例を解析した報告で、発症から死亡もしくは気管切開下人工換気療法が必要になるまでの期間の中央値は 48 ヶ月であることが示されている¹⁾。2010 年まで経過観察された日本の単一施設における連続 150 例の報告では、発症から死亡もしくは非侵襲的人工換気を含む換気補助療法が必要になるまでの期間の中央値が 32 ヶ月であった²⁾。1985 年以降 10 年間の ALS 死亡例 698 例に対して行われた厚生省研究班による調査では、発症から死亡までの中央値は 31 ヶ月であった³⁾。欧米でのコホート研究で ALS 患者の生存期間が近年延長してきていることが示されており⁴⁾、診療やケアの進歩などにより生存期間が改善してきている可能性がある。現在の日本においては換気補助なしで生存可能な期間の中央値は 3~4 年であると想定される。

個別の患者においては症状の進行や予後は相当な違いがある。改訂 ALS 機能評価尺度 (amyotrophic lateral sclerosis functional rating scale-revised : ALSFRS-R) で評価される身体機能障害の進行パターンは個別の患者ではかなり異なることが示されている⁵⁾。発症後 1 年以内に呼吸不全にいたる患者もいる一方で、換気補助療法なしに 10 年以上生存する例が 1 割以上あることも示されている⁶⁾。

患者の重症度を評価するスケールは厚生労働省研究班により定められたものが用いられている (巻末資料 [p.259] 参照)⁷⁾。国際的には病期分類として King's staging⁸⁾ と MiToS (Milano-Torino staging) system⁹⁾ が提唱されている。

[今後の研究課題]

自然歴, 生命予後は診療, ケアの改善などにより時代とともに変化する可能性があり, 継続的に調査, 把握する必要がある。

文献

- 1) Watanabe H, Atsuta N, Nakamura R, et al. Factors affecting longitudinal functional decline and survival in amyotrophic lateral sclerosis patients. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener* 2015; **16**: 230-236.
- 2) Fujimura-Kiyono C, Kimura F, Ishida S, et al. Onset and spreading patterns of lower motor neuron involvements predict survival in sporadic amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2011; **82**: 1244-1249.

- 3) 桃井浩樹, 新藤政臣, 柳澤信夫, ほか. 本邦における筋萎縮性側索硬化症の病勢経過—厚生省特定疾患神経変性疾患調査研究班調査より. 神経研究の進歩 2004; **48**: 133-144.
- 4) Gordon PH, Salachas F, Bruneteau G, et al. Improving survival in a large French ALS center cohort. J Neurol 2012; **259**: 1788-1792.
- 5) Swinnen B, Robberecht W. The phenotypic variability of amyotrophic lateral sclerosis. Nat Rev Neurol 2014; **10**: 661-670.
- 6) Pupillo E, Messina P, Logroscino G, Beghi E; SLALOM Group. Long-term survival in amyotrophic lateral sclerosis: a population-based study. Ann Neurol 2014; **75**: 287-297.
- 7) 難病医療情報センター. 「神経変性疾患領域の基盤的調査研究班」による ALS 重症度分類.
<https://www.nanbyou.or.jp/entry/214> (最終アクセス 2023 年 4 月)
- 8) Roche JC, Rojas-Garcia R, Scott KM, et al. A proposed staging system for amyotrophic lateral sclerosis. Brain 2012; **135** (Pt 3): 847-852.
- 9) Chiò A, Hammond ER, Mora G, et al. Development and evaluation of a clinical staging system for amyotrophic lateral sclerosis. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2015; **86**: 38-44.

進行・予後に影響する因子は何か

回答

- 発症年齢が高齢, 球麻痺発症, 呼吸障害発症, 前頭側頭型認知症の合併, 機能評価スケールの低下率が大きいこと, 早期からの複数領域への進展, 早期からの顕著な体重減少は発症からの生存期間の短さに関連する。努力肺活量低下, 頸部屈筋力低下はその後の予後不良を示す徴候である。

解説

日本の多施設共同 ALS 患者レジストリを用いた報告で, 発症年齢が生存期間にも身体機能障害の進行にも共通した影響因子であり, 高齢発症であるほど生存期間が短く, 機能障害の進行も速いことが示されている¹⁾。欧州の大規模コホートを用いて予後因子を統合的に解析した報告では, 球麻痺発症, 高齢発症, 改訂 El Escorial 診断基準で definite であること, 診断が早くなされたこと, 努力肺活量低下, 改訂 ALS 機能評価尺度 (amyotrophic lateral sclerosis functional rating scale-revised: ALSFRS-R) の低下率が大きいこと, 前頭側頭型認知症の合併が予後不良因子として抽出された²⁾。呼吸障害発症例はまれであるが, 予後不良である³⁾。

日本の単施設コホートを用いた詳細な解析により, 球筋, 上肢筋, 下肢筋の各領域について, 発症早期から複数領域に進展する例は生存期間が短いことが示されている⁴⁾。改訂 El Escorial 診断基準で definite であることは診断時に 3 領域に症候が広がっていることを示し, 同様の意味を持つと考えられる。また, 症候が複数領域に広がっていると診断が早くつきやすくなるため, 発症から診断までの期間が短い例が予後不良と示されたと考えられる。

診断時の顕著な体重減少は予後不良因子であることが確立している⁵⁾。さらに日本における研究により, 診断後の体重減少も独立した予後不良因子であることが示されている⁶⁾。日本の多施設共同 ALS 患者レジストリを用いた報告により, 頸部屈筋力低下はその後の予後不良を示す独立した因子であることが示されている⁷⁾。

[今後の研究課題]

ALS の経過, 予後の多彩さの背景にある因子をさらに明らかにしていくことが望まれる。

文献

- 1) Watanabe H, Atsuta N, Nakamura R, et al. Factors affecting longitudinal functional decline and survival in amyotrophic lateral sclerosis patients. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener* 2015; **16**: 230-236.
- 2) Westeneng HJ, Debray TPA, Visser AE, et al. Prognosis for patients with amyotrophic lateral sclerosis: development and validation of a personalised prediction model. *Lancet Neurol* 2018; **17**: 423-433.

- 3) Shoesmith CL, Findlater K, Rowe A, Strong MJ. Prognosis of amyotrophic lateral sclerosis with respiratory onset. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007; **78**: 629-631.
- 4) Fujimura-Kiyono C, Kimura F, Ishida S, et al. Onset and spreading patterns of lower motor neuron involvements predict survival in sporadic amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2011; **82**: 1244-1249.
- 5) Janse van Mantgem MR, van Eijk RPA, van der Burgh HK, et al. Prognostic value of weight loss in patients with amyotrophic lateral sclerosis: a population-based study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2020; **91**: 867-875.
- 6) Shimizu T, Nakayama Y, Matsuda C, et al. Prognostic significance of body weight variation after diagnosis in ALS: a single-centre prospective cohort study. *J Neurol* 2019; **266**: 1412-1420.
- 7) Nakamura R, Atsuta N, Watanabe H, et al. Neck weakness is a potent prognostic factor in sporadic amyotrophic lateral sclerosis patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2013; **84**: 1365-1371.

認知機能障害の頻度はどのくらいで、その特徴は何か

回答

- 明らかな認知症を伴う例はまれであるが、軽度のものを含めると認知機能低下が半数強の患者で検出され、病期の進行とともに比率が増加する。前頭側頭葉機能の低下（行動障害、意欲の低下、情動認知障害や言語機能の低下）が前景に立ち、重度の記憶障害や見当識障害を呈する例はまれである。

解説

かつて、ALSには高次脳機能障害は伴わないとされ、認知機能障害は特殊な病型（認知症を伴うALS：ALS-D）に限られると考えられてきた。しかし、欧米を中心とした研究により、前頭側頭葉機能を中心とした認知機能障害が詳しい認知機能検査ではまれならず認められることが示され¹⁾、病期の進行とともにその頻度が増加することが明らかとなってきた。認知機能障害に対応する所見として、ALS患者において前頭側頭葉の脳血流変化や病理変化が認められており、ALSの運動ニューロンに疾患特異的に認められる封入体の構成蛋白（transactive response DNA-binding protein 43 kDa：TDP-43）を含む封入体が前頭側頭葉の皮質ニューロンでも見出されている。現在ではALSと前頭側頭葉変性症（frontotemporal lobar degeneration：FTLD）の一部は共通した病態を有するという認識が定着している。

日本における多施設共同研究では174例中5.4%が行動障害型前頭側頭型認知症（behavioral variant frontotemporal dementia：bvFTD）合併と診断された²⁾。さらにFTD合併ではない145例でMontreal cognitive assessment（MoCA）の軽度低下（21～25点）が40.0%、高度低下（21点未満）が27.6%に認められ、frontal assessment battery（FAB）の軽度低下（11～15点）が44.8%、高度低下（11点未満）が22.8%に認められた。また行動障害の指標としてALS-FTD-questionnaire（ALS-FTD-Q）を用いて軽度の行動障害（22～28点）が8.3%、高度の行動障害（22点未満）が4.1%に認められた²⁾。

イタリアの地域ベースのALSコホート研究では、ALS患者の20.5%が前頭側頭型認知症（frontotemporal dementia：FTD）合併と判断され、51.8%に何らかの認知機能低下が認められた³⁾。アメリカ合衆国の大規模ALSコホートによる研究では、ALS cognitive behavioral screenにおいて、認知機能スコアと行動障害スコアがどちらも正常範囲であるのは28.7%であり、どちらかがFTDに相当したのは19.8%だった。日本人ではFTDの出現に強く影響するC9ORF72遺伝子変異の頻度が欧米に比べて著しく少ないことが示されており、欧米とはFTD合併頻度が異なる可能性がある。

ALSでみられる高次脳機能障害として、遂行機能障害^{4,5)}、情動認知能力の低下⁶⁾、社会的な事情や状況（social context）の理解力の低下⁷⁾、言語機能の障害⁸⁾などが生じることがある。遂行機能とは、目標を定め、そのための段取りを行い、実際に行動を開始・継続し、状況に応じて適

切な調整を行って目標を実現する一連の能力であり、遂行機能に障害があると、仕事や家事などを順序立てて、手際よくできないといったかたちで現れる。情動認知として、表情や言葉の抑揚などにあらわされた、人の感情や精神状態などの情報を読み取る能力が低下していることが示されている。また相手の感情や都合、立場などが関連する社会的な事情や状況の理解力が低下する。言語機能障害として、一定の時間内に多くの語を想起することが困難になるような言語流暢性の低下や、書字において漢字の誤りや仮名の脱落が目立つようになるなどの症状が出現することがある。これらはいずれも前頭側頭葉機能の低下と関連する症状であり、Alzheimer 型認知症で認められるような重度の記憶障害や見当識障害を呈する例はまれである。

ALS 患者の行動変化として、自己中心的な振る舞い、興味の喪失、無気力、脱抑制、怒りっぽさ、攻撃性などが一部の患者で見られることがある⁹⁾。暑さ寒さに敏感になるなど感覚に対する反応に変化がみられることもある。

[今後の研究課題]

日本の ALS 患者における認知機能障害や行動変化の全体像に関する研究報告は多くはなく、さらなる蓄積が望まれる。

文献

- 1) Phukan J, Pender NP, Hardiman O. Cognitive impairment in amyotrophic lateral sclerosis. *Lancet Neurol* 2007; **6**: 994-1003.
- 2) Watanabe Y, Raaphorst J, Izumi Y, et al; ALS-FTD-Q-J research group. Cognitive and behavioral status in Japanese ALS patients: a multicenter study. *J Neurol* 2020; **267**: 1321-1330.
- 3) Chiò A, Moglia C, Canosa A, et al. Cognitive impairment across ALS clinical stages in a population-based cohort. *Neurology* 2019; **93**: e984-e994.
- 4) Phukan J, Elamin M, Bede P, et al. The syndrome of cognitive impairment in amyotrophic lateral sclerosis: a population-based study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2012; **83**: 102-108.
- 5) Abrahams S, Leigh PN, Harvey A, et al. Verbal fluency and executive dysfunction in amyotrophic lateral sclerosis (ALS). *Neuropsychologia* 2000; **38**: 734-747.
- 6) Girardi A, MacPherson SE, Abrahams S. Deficits in emotional and social cognition in amyotrophic lateral sclerosis. *Neuropsychology* 2011; **25**: 53-65.
- 7) Cavallo M, Adenzato M, Macpherson SE, et al. Evidence of social understanding impairment in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *PLoS One* 2011; **6**: e25948.
- 8) Ichikawa H, Hieda S, Ohno H, et al. Kana versus kanji in amyotrophic lateral sclerosis: a clinicoradiological study of writing errors. *Eur Neurol* 2010; **64**: 148-155.
- 9) Gibbons ZC, Richardson A, Neary D, Snowden JS. Behaviour in amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler* 2008; **9**: 67-74.

気管切開による人工呼吸器装着患者の経過はどのようなものであるか

回答

- 気管切開による人工呼吸器装着により、生存期間が大幅に長くなることが示されており、生存期間延長効果は若年発症例でより大きい。呼吸器装着後も全身の筋力低下が進行することにより、コミュニケーション障害が課題となる。排尿障害、巨舌、低体温、血圧の不安定、高血糖、各種感染症などの合併症も問題となる。

解説

日本の施設からの報告で、気管切開下人工換気 [tracheostomy (and) invasive ventilation : TIV] により、ALS 患者の生存期間中央値が 74 ヶ月延長したことが示された¹⁾。日本の多施設共同 ALS 患者レジストリからの報告では、TIV 導入群と背景を揃えた TIV 非導入群との比較で、TIV により ALS 患者の生存期間中央値が 6.7 年延長したことが示された²⁾。この報告では生存期間延長は若年群でより顕著であり、TIV 導入群で発症年齢が 50 歳未満では発症からの 5 年生存率が 93.4%、10 年生存率が 74.1% と相当な長期生存が見込まれるが、発症年齢が 70 歳以上では発症からの 5 年生存率が 79.2%、10 年生存率が 22.5% と少なくなる。生存期間中央値の TIV 導入群と TIV 非導入群との違いも、発症年齢 70 歳以上群に限ると 2.3 年であった。TIV 導入患者の最終的な死因は肺炎が 25.8%、窒息その他による呼吸不全が 16.1%、心疾患が 12.9%、多臓器不全が 8.1%、悪性腫瘍が 4.8%、不明が 22.6% だった。

TIV 導入後も全身の筋力低下は進行する。書字、スイッチの操作などがしだいに困難になり、コミュニケーション障害が問題となる場合がある。日本の施設による 76 例の TIV 導入例の解析報告では、発症から 20 年以上にわたり文章によるコミュニケーションが可能な状態の患者が複数いる一方で、yes/no を含めてまったくコミュニケーションが取れない完全閉じ込め状態 (totally locked-in state : TLS) となった患者が 13 例あり、そのうち 10 例は発症 10 年以内に TLS になっていた³⁾。経過の解析から、ALS の症状進行が速い例が、のちにコミュニケーション障害をきたしやすいことが示唆された (Q&A 9 参照)。

日本の施設からの 72 例の報告で TIV 導入後に様々な非運動症状が問題となることが示されている⁴⁾。排尿障害が 50.7%、血圧不安定が 38.8%、中耳炎が 38.8%、肺炎が 34.3%、低体温が 26.9%、巨舌が 22.4%、尿路感染症が 23.8%、胆石症が 19.4%、高血糖が 12.1% で認められ、それぞれ TIV 導入からの経過年数が長くなると頻度が増すことが示されている。かつては ALS 患者には褥瘡は生じないとされていたが、この報告では 10.4% に生じたことが示されており、注意を要する (Q&A 7-12 参照)。

[今後の研究課題]

TIV 導入後の経過、予後についてのさらなる情報の積み重ねと、コミュニケーション支援な

ど患者支援方法の継続的な改善が求められる。

文献

- 1) Tagami M, Kimura F, Nakajima H, et al. Tracheostomy and invasive ventilation in Japanese ALS patients: decision-making and survival analysis: 1990-2010. *J Neurol Sci* 2014; **344**: 158-164.
- 2) Hayashi N, Atsuta N, Yokoi D, et al. Prognosis of amyotrophic lateral sclerosis patients undergoing tracheostomy invasive ventilation therapy in Japan. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2020; **91**: 285-290.
- 3) Nakayama Y, Shimizu T, Mochizuki Y, et al. Predictors of impaired communication in amyotrophic lateral sclerosis patients with tracheostomy-invasive ventilation. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener* 2015; **17**: 38-46.
- 4) Nakayama Y, Shimizu T, Matsuda C, et al. Non-motor manifestations in ALS patients with tracheostomy and invasive ventilation. *Muscle Nerve* 2018; **57**: 735-741.

分類, 病型には何があるか

回答

- ALS は多様であり, 様々な要素による分類, 病型がある. 孤発性と, 特定の遺伝子異常に発症要因がある家族性に分類できる. また, 初発部位による分類, 上位および下位運動ニューロン症候の程度による分類が行われる. 非典型的な症候, 経過を示す亜型も多く知られている.

解説

ALS 患者の約 9 割は孤発性であるが, 一部は特定の遺伝子異常を発症要因としている (Q&A 1-10 参照). 後者の多くは家族歴があり, 原因遺伝子の種類により分類できる. たとえば SOD1 遺伝子変異を有する例は, その変異のパターンにより症状進行速度など病像が分かれることが示されている.

初発部位による分類では脊髄発症型 (古典型) と球麻痺型 (進行性球麻痺) が中核となる. 脊髄発症型では四肢いずれかの筋萎縮, 筋力低下で気づかれ, 対側や他領域に波及していく経過をたどり, 最も頻度が高い. 古典型ともいわれるが, 狭義には古典型は一側上肢遠位の筋萎縮で始まるものを指す. 初発部位が上肢の場合に上肢型, 下肢の場合に下肢型と呼ぶ場合がある. 球麻痺型は球麻痺・偽性球麻痺による構音障害や嚥下障害で始まり, 頸筋, 肩甲帯筋から四肢体幹の筋に波及していく. 初期に症状が球麻痺症状に限られ, 運動能力がしばらく保たれる例があり, 進行性球麻痺と呼ばれる. まれであるが呼吸筋麻痺から始まる場合があり, 呼吸筋型と呼ばれる. 著明な高次脳機能障害が先行する場合には認知症を伴う ALS (ALS-D) と呼ばれる.

ALS は上位および下位運動ニューロンの進行性変性を特徴とするが, 臨床的に上位運動ニューロン症候あるいは下位運動ニューロン症候のどちらかが主体の場合がある. 臨床的に進行性の上位運動ニューロン症候を認めるが下位運動ニューロン症候を欠く場合, 上位運動ニューロン型または錐体路型 (pyramidal type) と呼ばれる. これらのうち発症から 2 年以上経過して下位運動ニューロン症候を認めず, 上肢, 下肢, 球領域のうち 2 領域以上で進行性の上位運動ニューロン症候を認めるなどの基準を満たす場合¹⁾, 原発性側索硬化症 (primary lateral sclerosis : PLS) と診断することができる. 経過のなかで痙性構音障害 (spastic dysarthria) を生じてくることは重要な特徴であり, 初発症状となる場合もある. PLS は独立した疾患であるとする立場もあるが, 臨床的に PLS と診断されても, あとから下位運動ニューロン症候が出現してきたり, 剖検病理像では下位運動ニューロン変性も認められて ALS と病理診断されたりする例がまれならずあり, ALS の一病型と捉える見方がある. なお, PLS として特定医療費 (指定難病) 助成の給付を得るには発症から 3 年以上の経過が必要であることには注意を要する. 上位運動ニューロン症候が一側上下肢で進行し, 痙性片麻痺を呈する亜型は Mills 亜型と呼ばれる.

臨床的に進行性下位運動ニューロン症候を認めるが上位運動ニューロン症候を欠く場合, 進

行性筋萎縮症 (progressive muscular atrophy : PMA) と呼ばれる。指定難病においてはこれらを脊髄性筋萎縮症Ⅳ型として認定する枠組みになっている。PMA のなかで、両上肢に局限するものは flail arm 型と呼ばれ、brachial amyotrophic diplegia, man-in-the-barrel 型および Vulpian-Bernhardt 亜型も同じ病型を意味する。両下肢に局限するものは flail leg 型と呼ばれ、偽神経炎型 (pseudoneuritic form) も同じ病型を意味する。PMA の剖検病理像では上位運動ニューロンの変性所見が認められることが多く、その大部分は ALS であると考えられている。

淡蒼球、黒質および視床下核に変性が及ぶ ALS の臨床病理像が ALS with pallidonigroluysian degeneration (PNLD) として報告されており²⁾、ひとつの病型として提唱されている。これらのうち一部では初期から不随意運動がみられるなど非典型的な臨床像を示した。

finger extension weakness and downbeat nystagmus motor neuron disease (FEWDON-MND) は上肢遠位の伸展筋力低下に始まり、対側や近位筋に筋力低下が緩徐に進展し、下方への眼振を伴う一群で、亜型として提案されている³⁾。

FOSMN (facial onset sensory and motor neuronopathy) 症候群は、多くの場合に左右非対称な顔面の感覚障害から始まり、球麻痺症状や上肢以下の運動感覚障害が緩徐に進行する経過をたどり、免疫学的な機序が想定されていたが、病理学的に transactive response DNA-binding protein 43 kDa (TDP-43) 病理や Bunina 小体など ALS と共通する所見が認められ、ALS と病態スペクトラムを共有している可能性が指摘されている⁴⁾。

[今後の研究課題]

多彩な分類, 病型, 亜型の背景にある病因, 病態を明らかにしていくことが望まれる。

文献

- 1) Turner MR, Barohn RJ, Corcia P, et al; Delegates of the 2nd International PLS Conference, Mitsumoto H. Primary lateral sclerosis: consensus diagnostic criteria. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2020; **91**: 373-377.
- 2) Ito J, Shimizu H, Ohta K, et al. Amyotrophic lateral sclerosis with pallidonigroluysian degeneration: a clinicopathological study. *Ann Neurol* 2020; **87**: 302-312.
- 3) Delva A, Thakore N, Pioro EP, et al. Finger extension weakness and downbeat nystagmus motor neuron disease syndrome: a novel motor neuron disorder? *Muscle Nerve* 2017; **56**: 1164-1168.
- 4) Vucic S. Facial onset sensory motor neuronopathy (FOSMN) syndrome: an unusual amyotrophic lateral sclerosis phenotype? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2014; **85**: 951.

病因・病態として何が想定されているのか

回答

- 遺伝的要因と非遺伝的要因が存在するが、両者にはグルタミン酸による神経毒性、蛋白質分解不全や RNA 代謝異常、小胞体ストレス、酸化ストレス、神経炎症など多くの共通病態が想定されている。
- 家族性 ALS では原因遺伝子の機能低下ないしは変異蛋白質の毒性獲得、あるいはその両者による神経変性が想定され、孤発性 ALS では異常封入体を構成する TDP-43 が病原蛋白質と想定されている。

解説

ALS の病態には遺伝的要因と非遺伝的要因が存在する。両者の共通病態として想定されているものは、核-細胞質物質移行障害、RNA 代謝異常、蛋白質品質管理障害、DNA 修復異常、ミトコンドリア機能異常と酸化ストレス、軸索輸送障害、小胞体ストレス、グルタミン酸毒性、グリア細胞機能異常などである^{1,2)}。

ALS の約 5~10% は家族歴を有し、家族性 ALS (familial amyotrophic lateral sclerosis : FALS) といわれる¹⁾。これまで C9ORF72, SOD1, FUS, TARDBP など 30 種類を超える原因遺伝子が報告されており、日本では SOD1 変異が最も多く 20~30% を占める³⁾。原因遺伝子の解析によって運動ニューロンの機能維持にかかわる様々な生理機能が明らかとなり、家族性 ALS の病態はこれら生理機能の喪失 (loss of function)、あるいは凝集体形成など蛋白質の機能とは無関係な毒性獲得 (gain of function) のいずれか、あるいはその両者によると想定されている^{2,4)} (家族性 ALS 病態と原因遺伝子の関連については Q&A 1-10 参照)。

孤発性 ALS では長らく病態基盤を担う分子が不明であったが、2006 年にユビキチン陽性封入体の本体として transactive response DNA-binding protein 43 kDa (TDP-43) 蛋白質が同定された。TDP-43 は RNA のスプライシングや自己制御、ストレス顆粒における転写調節など RNA の恒常性維持に重要な役割を果たし^{5,6)}、TDP-43 の構造異常や細胞質への異所性局在は RNA 恒常性に破綻をきたすと考えられている。その他、RNA との結合で生じるストレス顆粒などを通じた凝集体形成⁷⁾、TDP-43 蛋白質の細胞間伝搬による病巣拡大など様々な病態が想定されている^{1,2,8)}。

加えて、近年 ALS と全身炎症の関連を示す報告が相次いでいる。CRP 値が軽度高値を示す ALS では低値群と比べ生存率が低下することや⁹⁾、制御性 T リンパ球がエピジェネティックな機能抑制を受けていることが報告され¹⁰⁾、全身炎症は病態修飾のみならず ALS の一義的な病態因子候補としても注目されている。

このように ALS 病態は、遺伝的な要因と中枢神経系内外の環境要因が複雑にかかり合っていると考えられているが、いまだ不明な点も多い。

[今後の研究課題]

TDP-43 凝集体は ALS 以外の疾患でも出現し、その病原性についても必ずしも結論づけられてはいない。また、細胞間伝搬仮説は治療薬開発の観点からも重要な考え方であるが、多施設での動物実験のエビデンスが乏しく、今後の蓄積が待たれる。慢性炎症と ALS の関連についても、エビデンスの集積が待たれる。

文献

- 1) Brown RH, Al-Chalabi A. Amyotrophic lateral sclerosis. *N Engl J Med* 2017; **377**: 162-172.
- 2) Taylor JP, Brown RH Jr, Cleveland DW. Decoding ALS: from genes to mechanism. *Nature* 2016; **539** (7628): 197-206.
- 3) Nakamura R, Sone J, Atsuta N, et al; Japanese Consortium for Amyotrophic Lateral Sclerosis Research (JaCALS). Next-generation sequencing of 28 ALS-related genes in a Japanese ALS cohort. *Neurobiol Aging* 2016; **39**: 219.e1-e8.
- 4) Van Damme P, Robberecht W, Van Den Bosch L. Modelling amyotrophic lateral sclerosis: progress and possibilities. *Dis Model Mech* 2017; **10**: 537-549.
- 5) Arai T, Hasegawa M, Akiyama H, et al. TDP-43 is a component of ubiquitin-positive tau-negative inclusions in frontotemporal lobar degeneration and amyotrophic lateral sclerosis. *Biochem Biophys Res Commun* 2006; **351**: 602-611.
- 6) Neumann M, Sampathu DM, Kwong LK, et al. Ubiquitinated TDP-43 in frontotemporal lobar degeneration and amyotrophic lateral sclerosis. *Science* 2006; **314** (5796): 130-133.
- 7) Ling SC, Polymenidou M, Cleveland DW. Converging mechanisms in ALS and FTD: disrupted RNA and protein homeostasis. *Neuron* 2013; **79**: 416-438.
- 8) Brettschneider J, Del Tredici K, Toledo JB, et al. Stages of pTDP-43 pathology in amyotrophic lateral sclerosis. *Ann Neurol* 2013; **74**: 20-38.
- 9) Lunetta C, Lizio A, Maestri E, et al. Serum C-reactive protein as a prognostic biomarker in amyotrophic lateral sclerosis. *JAMA Neurol* 2017; **74**: 660-667.
- 10) Beers DR, Appel SH. Immune dysregulation in amyotrophic lateral sclerosis: mechanisms and emerging therapies. *Lancet Neurol* 2019; **18**: 211-220.

関連する遺伝子には何があり, どのようにかかわっているのか

回答

- 家族性 ALS の原因遺伝子として, 日本では *SOD1* 変異が最も頻度が高く, *FUS*, *TARDBP* の異常がこれに次ぐ。
- 原因遺伝子は, ①蛋白分解・輸送, ②RNA 代謝, ③軸索輸送・細胞骨格のいずれかまたは複数に関与するものが多く, これらの細胞内機構の異常が ALS の病態に関与していると想定される。

解説

ALS 全体の約 5~10% は遺伝性であり, 家族性 ALS (FALS) と呼ばれる^{1~3)}。家族性 ALS の約 50% に既知の原因遺伝子が見出される (表 1)^{4,5)}。日本では FALS の 32~36% を *SOD1* 変異が占め, 次いで *FUS* が 8~11%, *TARDBP* が 2~3% と報告されている^{4,5)}。前頭側頭型認知症 (frontotemporal dementia : FTD) と共通の原因遺伝子を持つものがみられ⁶⁾, *C9ORF72* 異常もその一例である。欧米では *C9ORF72* 異常が最も高頻度であるが, 日本を含めたアジア人では同遺伝子異常は極めてまれである^{4,5)}。封入体ミオパチーや骨 Paget 病を合併する多系統蛋白質症 (multi-system proteinopathy : MSP) も FALS の類縁疾患と考えられてきている⁷⁾。脊髄性筋萎縮症 (spinal muscular atrophy : SMA), 遺伝性痙性対麻痺 (hereditary spastic paraplegia : HSP), Charcot-Marie-Tooth 病 (Charcot-Marie-Tooth disease : CMT) などの遺伝性疾患は, 疾患概念や原因遺伝子に FALS とのオーバーラップが認められる場合がある。

遺伝形式は常染色体優性もしくは顕性 (AD), 常染色体劣性もしくは潜性 (AR), X 染色体連鎖性 (XL) があり, 変異によりその蛋白質が持つ本来の機能を喪失する (loss of function) あるいは新たな細胞毒性を獲得する (gain of function), またはその両者が ALS の病態に関与すると考えられる^{2,8)}。日本で最多の *SOD1* 遺伝子では, 酸化ストレス, 小胞体ストレス, 非自律性運動神経細胞死 (グリア細胞の運動神経細胞死への積極的な関与) などが発症機序として推定されている。そのほか, 多くの原因遺伝子は, ①蛋白分解・輸送 (*OPTN*, *SQSTM1/p62* ほか), ② RNA 代謝 (*FUS*, *TARDBP* など), ③軸索輸送・細胞骨格 (*SPG11*, *TUBA4A* など) の 3 つの経路に関与している^{2,3)}。蛋白分解・輸送の障害は蛋白恒常性維持機構の破綻を, RNA 代謝の異常は蛋白発現や転写の制御に広範囲な影響を及ぼす。長い軸索を有する運動神経細胞は, 特に軸索輸送・細胞骨格の障害に対して脆弱性を示すと考えられる。これらの経路の障害が単独あるいは相互に作用して, ALS の病態に重要な役割を果たすと推定される^{2,8)}。欧米で頻度の高い *C9ORF72* では, 非翻訳領域のイントロン 1 に 6 塩基 (GGGGCC) の繰り返し配列の異常伸長があり, *C9orf72* 蛋白の機能喪失, RNA 凝集体の形成, 異常伸長領域が転写開始部位によらずに翻訳されるジペプチドリピートの細胞障害性などが想定されている⁹⁾。

孤発性 ALS と考えられる症例のなかにも一定の割合で FALS の原因遺伝子を有する例が存在

表1 家族性 ALS の原因遺伝子

タイプ	遺伝子名	遺伝子座	遺伝形式	発症年齢	病態
ALS1	<i>SOD1</i> *	21q22.11	AD	成人	抗酸化, 小胞体ストレス
ALS2	<i>Alsin</i> *	2q33.1	AR	若年	蛋白分解・輸送
ALS3	未同定	18q21	AD	成人	
ALS4	<i>SETX</i> *	9q34.13	AD	若年	RNA 代謝
ALS5	<i>SPG11</i> *	15q21.1	AR	若年	軸索輸送・細胞骨格
ALS6	<i>FUS</i> *	16q11.2	AD	成人	RNA 代謝
ALS7	未同定	20p13	AD/AR	成人	
ALS8	<i>VAPB</i> *	20q13.3	AD	成人	蛋白分解・輸送
ALS9	<i>ANG</i> *	14q11.2	AD	成人	RNA 代謝
ALS10	<i>TARDBP</i> *	1p36.22	AD	成人	RNA 代謝
ALS11	<i>FIG4</i>	6q21	AD	成人	蛋白分解・輸送
ALS12	<i>OPTN</i> *	10p13	AD/AR	若年	蛋白分解・輸送
ALS13	<i>ATXN2</i> †	12q24.12	AD	成人	RNA 代謝
ALS14	<i>VCP</i> *	9p13.3	AD	成人	蛋白分解・輸送
ALS15	<i>UBQLN2</i>	Xp11.21	XL	成人	蛋白分解・輸送
ALS16	<i>SIGMAR1</i>	9p13.3	AR	若年	蛋白分解・輸送
ALS17	<i>CHMP2B</i>	3p11.2	AD	成人	蛋白分解・輸送
ALS18	<i>PFN1</i>	17p13.2	AD	成人	軸索輸送・細胞骨格
ALS19	<i>ERBB4</i> *	2q34	AD	成人	受容体型チロシンリン酸化酵素
ALS20	<i>HNRNPA1</i> *	12q13	AD	成人	RNA 代謝
ALS21	<i>MATR3</i>	5q31.2	AD	成人	RNA 代謝
ALS22	<i>TUBA4A</i>	2q35	AD	成人	軸索輸送・細胞骨格
ALS23	<i>ANXA11</i>	10q22.3	AD	成人	軸索輸送・細胞骨格
FTD-ALS1	<i>C9ORF72</i> *	9p21.2	AD	成人	RNA 代謝, 蛋白分解・輸送
FTD-ALS2	<i>CHCHD10</i>	22q11.23	AD	成人	ミトコンドリア
FTD-ALS3	<i>SQSTM1/p62</i> *	5q35.3	AD	成人	蛋白分解・輸送
FTD-ALS4	<i>TBK1</i> *	12q14.2	AD	成人	蛋白分解・輸送

*: わが国で報告のある遺伝子変異, †: 疾患感受性遺伝子と解釈される。
AD: 常染色体優性 (顕性), AR: 常染色体劣性 (潜性), XL: X染色体連鎖性。

する⁴⁾。また、単独の遺伝子変異により ALS を発症する原因遺伝子のほかに、ゲノムワイド関連解析 (genome-wide association study: GWAS) から孤発性も含めた ALS の発症、経過、重症度に影響を与える疾患感受性遺伝子が明らかになってきている。*ATXN2* (ALS13) は孤発性 ALS の疾患感受性遺伝子と考えられている^{2,8)}。日本から *ZNF512B* が有意に ALS と関連することが報告されている¹⁰⁾。

[今後の研究課題]

家族性 ALS の残る 50% の原因遺伝子究明が望まれる。原因遺伝子の機能の解析から家族性 ALS の病態を明らかとなり、治療法が確立されること、その知見が孤発性 ALS の病態理解につながる事が期待される。

文献

- 1) Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM®)
<https://www.omim.org/> (最終アクセス 2023 年 4 月)
- 2) Mejzini R, Flynn LL, Pitout IL, et al. ALS genetics, mechanisms, and therapeutics: where are we now? *Front Neurosci* 2019; **13**: 1310.
- 3) 鈴木直輝, 西山亜由美, 加藤昌昭, ほか. 家族性 ALS. *BRAIN and NERVE: 神経研究の進歩* 2019; **71**: 1169-1181.
- 4) Nakamura R, Sone J, Atsuta N, et al; Japanese Consortium for Amyotrophic Lateral Sclerosis Research (JaCALS). Next-generation sequencing of 28 ALS-related genes in a Japanese ALS cohort. *Neurobiol Aging* 2016; **39**: 219.e1-e8.
- 5) Nishiyama A, Niihori T, Warita H, et al. Comprehensive targeted next-generation sequencing in Japanese familial amyotrophic lateral sclerosis. *Neurobiol Aging* 2017; **53**: 194.e1-e194.e8.
- 6) Ranganathan R, Haque S, Coley K, et al. Multifaceted genes in amyotrophic lateral sclerosis-frontotemporal dementia. *Front Neurosci* 2020; **14**: 684.
- 7) Benatar M, Wu J, Fernandez C, et al. Motor neuron involvement in multisystem proteinopathy: implications for ALS. *Neurology* 2013; **80**: 1874-1880.
- 8) Mathis S, Goizet C, Soulages A, et al. Genetics of amyotrophic lateral sclerosis: a review. *J Neurol Sci* 2019; **399**: 217-226.
- 9) Taylor JP, Brown RH Jr, Cleveland DW. Decoding ALS: from genes to mechanism. *Nature* 2016; **539** (7628): 197-206.
- 10) Iida A, Takahashi A, Kubo M, et al. A functional variant in ZNF512B is associated with susceptibility to amyotrophic lateral sclerosis in Japanese. *Hum Mol Genet* 2011; **20**: 3684-3692.

Questions and Answers (Q&A)

2. 診断, 鑑別診断, 検査

診断はどのように行うか

回答

- ALS の診断は、①上位および下位運動ニューロン障害の存在、②進行性の経過、③除外診断、によってなされる。ALS の生化学的診断マーカーは現時点で存在しないことから、臨床所見と補助検査（電気生理学的検査、神経画像）所見を総合して診断する。

解説

ALS の診断には、①上位運動ニューロン徴候（腱反射亢進、痙縮、病的反射）と下位運動ニューロン徴候（腱反射低下、筋萎縮、線維束性収縮）が多髄節にわたって認められること、②症状が進行性であり、かつ初発部位から他部位への進展がみられること、③類似の症状をきたす疾患の鑑別（除外診断）が必要である^{1,2)}。表 1 に ALS 診断における必須事項を示す³⁾。

ALS 診断には上位および下位運動ニューロン障害の両者が認められることが必須事項であるが、臨床現場においては両者が揃わない症例をみることもまれではない。旧来の診断基準のグレードでは possible にさえ入らない症例であっても、ALS が否定できない場合、新たな ALS 徴候の出現を含め、注意深く経過を追う必要がある。特に下位運動ニューロン障害のみを呈し、上位運動ニューロン障害が検出できない症例は、最近提唱された Gold Coast 診断基準では ALS に含まれており、その妥当性については今後検討される必要がある。旧来の診断基準を満たさなくても、このような症例を臨床像、進行速度、除外診断から総合的に ALS と診断することはありうる。

多髄節にわたる広範な運動ニューロン障害としては、身体の運動支配領域を脳幹、頸髄、胸髄、腰仙髄の 4 領域に分けて、2 領域以上において上位・下位運動ニューロン障害を示す所見がみられれば、局所病変では説明できない病変の広がりが見られる。下位運動ニューロン障害については、臨床的に障害の明らかでない筋において針筋電図で脱神経所見があれば障害ありと判定される。

表 1 ALS 診断における必須事項

- | |
|--|
| <p>A. 下記が存在する</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 下位運動ニューロン障害を示す臨床的あるいは電気生理学的所見 2. 上位運動ニューロン障害を示す臨床的所見 3. 症状の進行と初発部位から他部位への進展 <p>B. 下記が存在しない：除外診断</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 臨床症状（上位・下位運動ニューロン障害）を説明できる他疾患を示す電気生理学的あるいは病理学的所見 2. 臨床所見、電気生理学的異常を説明できる神経画像所見 |
|--|

(Brooks BR, et al. Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord 2000; 1: 293-299.³⁾ より引用)

除外診断として運動ニューロン障害をきたす種々の鑑別疾患(Q&A 2-3 参照)のほかに, 除外規定として感覚障害, 括約筋障害, 自律神経障害, 視覚障害, 錐体外路症状, Alzheimer 型認知機能障害があげられる。

[今後の研究課題]

Gold Coast 診断基準が最近提唱されたが, その有用性につき旧来の診断基準と比較することは必須であり, 今後症例の蓄積が重要である。

文献

- 1) EFNS Task Force on Diagnosis and Management of Amyotrophic Lateral Sclerosis: Andersen PM, Abrahams S, Borasio GD, et al. EFNS guidelines on the clinical management of amyotrophic lateral sclerosis (MALS): revised report of an EFNS task force. *Eur J Neurol* 2012; **19**: 360-375.
- 2) Hardiman O, Al-Chalabi A, Chio A, et al. Amyotrophic lateral sclerosis. *Nat Rev Dis Primers* 2017; **3**: 17071.
- 3) Brooks BR, Miller RG, Swash M, Munsat TL; World Federation of Neurology Research Group on Motor Neuron Diseases. El Escorial revisited: revised criteria for the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotrophic Lateral Scler Other Motor Neuron Disord* 2000; **1**: 293-299.

診断基準にはどのようなものがあるか

回答

- 国際的に ALS の診断基準は診断感度を上げるための改訂が行われており過渡期にある。
- El Escorial 診断基準 (1994 年) は感度が低いため改訂され (1998 年), さらに筋電図基準を改善すべく Awaji 基準, ついで updated Awaji 基準が提唱されたが, 再現性に乏しい点が課題である。いずれの基準にも存在した診断グレードを廃止し, 診断プロセスを簡略化した Gold Coast 診断基準 (2019 年) は前向き研究による検証が待たれる。

解説

1994 年に世界神経学会は臨床所見からなる ALS の診断基準 (El Escorial 基準) を提唱した (この命名は, 原案がスペインの El Escorial で作成されたことによる)。El Escorial 基準では診断確実度にグレード (definite, probable, possible, suspected) をつけ, probable 以上を治療介入の基準とすることを目的とした。身体の運動支配領域を脳幹, 頸髄, 胸髄, 腰仙髄の 4 領域に分けて, 2 領域において上位・下位運動ニューロン障害を示す所見があれば probable, 3 領域にあれば definite とされた。

しかし, El Escorial 基準によって probable 以上と診断される感度が非常に低く, 筋電図所見を加えるべきとの意見が強く出されたために, 1998 年には筋電図所見を含めた laboratory-supported probable というグレードを加えた改正が行われた (改訂 El Escorial 基準, または会議が行われたアメリカ合衆国バージニア州の Airlie House にちなんで Airlie House 基準)¹⁾。改訂 El Escorial 基準では上位・下位運動ニューロン障害の臨床症状が 1 領域に局限する possible ALS, あるいは, 上位運動ニューロン障害 1 領域のみしか臨床的には認められない例で, 2 領域に筋電図で急性脱神経所見 (線維自発電位, 陽性鋭波) および慢性脱神経所見 (高振幅・多相性の運動単位電位) の両者がみられるものに対して「laboratory-supported probable」というグレードを加えて probable と同等のグレードとした (表 1)。しかし, 急性および慢性脱神経所見の両者を必須としたために probable 以上の診断感度は大きく向上はしなかった。これは筋萎縮が進展する前の段階では神経再支配による運動単位の増大 (慢性脱神経) が起こっており, 必ずしも急性脱神経所見が検出されないためであると思われる。

これを受けて 2008 年に国際臨床神経学会の ALS 専門家が淡路島に集合して, El Escorial 基準の原則を踏襲しつつ筋電図異常をさらに重視した改訂を提唱した (Awaji 基準)²⁾。この改訂の大きな特徴は 2 点あり, ①筋電図異常を臨床的な筋萎縮と等価と判断すること, ②線維束自発電位を急性脱神経所見として採用したことである。①により「laboratory-supported probable」というグレードはなくなった。以後 Awaji 診断基準を用いると probable 以上の診断感度は改訂 El Escorial 基準より改善するとの報告が相次いでおり, Awaji 診断基準は一定の支持を得た。しかし, laboratory-supported probable カテゴリを削除したことから, 上位運動ニューロン障害の必

表 1 改訂 El Escorial 診断基準の概要

<p>●必須項目：項目 1～3 のすべてを満たすこと</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 上位運動ニューロン障害の所見があること 2. 下位運動ニューロン障害の所見があること 3. 発症から少なくとも 6～12 ヶ月を超えて悪化していること <p>●除外項目（以下の項目が存在し、ALS 以外の疾患、高齢などによって説明できない場合は、ALS の診断とは相容れない）</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 感覚障害 2. 括約筋障害 3. 自律神経障害 4. 前方視路異常 5. Parkinson 病にみられる運動異常 6. Alzheimer 病にみられる認知異常 <p>●ALS 診断基準に先立ち、まず以下の A が存在する。</p> <p>A：1 下位運動ニューロン変性の証拠が臨床的、電気生理学的、または神経病理学的検査によって明らかである。</p> <p>A：2 臨床的所見から上位運動ニューロン変性が明らかである。そして、</p> <p>A：3 障害身体部位内（たとえば右上肢）で、あるいはほかの部位への症状や症候の進行性拡大を病歴あるいは神経検査によって認める。</p> <p>それとともに以下の B が欠如することが必要である。</p> <p>B：1 上位あるいは下位運動ニューロン変性の所見がほかの疾患や病態によるという電気生理学的、病理学的証拠がある。</p> <p>B：2 観察された臨床・電気生理学的所見が、神経画像検査によってほかの病態によるという証拠が示される。</p> <p>●診断基準</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 臨床的に確実な ALS (clinically definite ALS) とは、身体 3 部位において上位運動ニューロンと下位運動ニューロン障害の臨床所見があること。 2. 臨床的に可能性大な ALS (clinically probable ALS) とは、少なくとも身体 2 部位において上位・下位運動ニューロン障害所見があり、さらにこの下位運動ニューロン障害のレベルよりも頭側において上位運動ニューロン障害所見があること。 3. 臨床的に可能性大であり検査所見で裏づけられる ALS (clinically probable-laboratory supported ALS) とは、臨床的に上位・下位運動ニューロン障害所見が身体 1 部位にのみ認めるか、身体 1 部位に上位運動ニューロン障害所見がある場合で、かつ 2 肢で後述の筋電図異常を認め、神経画像検査やその他の検査によって他疾患を除外できるもの。 4. 臨床的に ALS の可能性あり (clinically possible ALS) とは、(1) 身体 1 部位のみに上位と下位運動ニューロン障害所見を認めるか、(2) 上位運動ニューロン障害のみを身体 2 部位以上に認めるか、または、(3) 上位運動ニューロン障害よりも頭側で下位運動ニューロン障害所見があるもの、第 3 の臨床的に可能性大であり検査所見で裏づけられる ALS (clinically probable-laboratory-supported ALS) がここでは満たされないものであるもの、のいずれかと規定する。いずれの場合も他疾患は除外できなければならない。 5. 臨床的に ALS 疑い (clinically suspected ALS) とは、純粋な下位運動ニューロン障害を呈するものであり、ALS の臨床研究を目的とするグループとして適さない。よって本診断基準からは除外する。 <p>●ALS とその類似・関連疾患（項目記載のみ）</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 孤発性 ALS 2. 遺伝性（家族性）ALS 3. ALS プラス症候群 4. 意味づけが明らかでない異常検査所見を伴う ALS <p>●ALS の電気生理学的診断（抜粋）</p> <p>A. 針筋電図</p> <p>異常と判断する条件として、頸髄および腰仙髄領域では神経と神経根支配の異なる 2 筋で下記の筋電図異常を認めること、また脳幹および胸髄領域では 1 筋で同様の異常を認めること</p> <p>下位運動ニューロン障害として</p> <ul style="list-style-type: none"> ・進行性脱神経所見 <ol style="list-style-type: none"> 1. 線維自発電位 2. 陽性鋭波 ・慢性脱神経所見 <ol style="list-style-type: none"> 1. 長持続時間、多相性、高振幅の運動単位電位 2. 上位運動ニューロン障害がない場合、十分な干渉パターンがみられないこと。上位運動ニューロン障害がある場合は発火頻度は 10Hz 以下 <p>進行性脱神経と慢性脱神経の両者の所見が必要である。</p> <p>B. 神経伝導検査</p> <ul style="list-style-type: none"> ・複合筋活動電位が低下していない限り、運動神経伝導速度は正常である。 ・感覚神経伝導速度は正常であるが、圧迫性ニューロパチー、多発ニューロパチーでは遅延する。また高齢者ではしばしば誘発不能である。 <p>上位運動ニューロン障害を示す所見として以下の所見がある。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・大脳皮質磁気刺激で、中枢潜時の延長、刺激閾値の上昇、誘発電位振幅の低下、波形の多相化・最大努力で運動単位電位の発火率低下

(Brooks BR, et al. Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord 2000; 1: 293-299. ¹⁾ より作成)

要領域数が多い probable カテゴリに組み込まれた結果、診断感度が低下するという報告があった³⁾。そのため、updated Awaji 基準が提唱され、改訂 El Escorial 診断基準にあった上位運動

表 2 Updated Awaji 診断基準の概要

<ul style="list-style-type: none"> • 診断基準 Awaji 診断基準を基にし、以下のグレードを定める。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 臨床的に確実な ALS (clinically definite ALS) 2. 臨床的に可能性大な ALS (clinically probable ALS) 3. 臨床的に可能性大であり検査所見で裏づけられる ALS (clinically probable-laboratory-supported ALS) 4. 臨床的に ALS の可能性あり (clinically possible ALS) • Awaji 診断基準とは上位運動ニューロン障害が 1 領域、下位運動ニューロン障害を 2 領域に認める前項 3 が加わった点のみが異なる。 • 電気生理学的基準の抜粋 A. 針筋電図 下位運動ニューロン障害として <ul style="list-style-type: none"> • 進行性脱神経所見 <ol style="list-style-type: none"> 1. 線維自発電位 2. 陽性鋭波 3. 慢性脱神経所見を認める場合の線維束自発電位(脱力や筋萎縮がない筋に多く、しばしば多相性波を示す) • 慢性脱神経(神経再生)所見 <ol style="list-style-type: none"> 1. 長持続時間、多相性、高振幅の運動単位電位 2. 動員減少(数が減少した運動単位の速い発火)。ただし著明な上位運動ニューロン障害が併存する場合は速い発火パターンを認めない場合がある。 3. 500Hz から 5kHz の狭いフィルター域を用いることで検出できる不安定で多相性の運動単位電位 進行性脱神経と慢性脱神経の両者の所見が必要である。 B. 神経伝導検査 <ul style="list-style-type: none"> • 感覚神経伝導検査では振幅と伝導速度は正常であるが、絞扼性ニューロパチーや他の多発ニューロパチーがある場合を除く。軽度の振幅低下や伝導遅延は原因不明の末梢神経障害の併存として ALS の診断を否定しない。 • 運動神経伝導検査では伝導速度が正常下限の 75% 以上で F 波最短潜時が正常上限の 130% 以下である。 • 遠位部刺激の複合筋活動電位の遠位潜時と持続時間が正常の 150% 以下である。 • 伝導ブロックと病的な時間的分散を認めない。
--

(Geevasinga N, et al. Clin Neurophysiol 2016; 127: 2684-2691. ⁴⁾ より作成)

表 3 Gold Coast 診断基準

<p>項目 1～3 のすべてを満たすこと。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 過去に正常の運動機能でありながら、病歴または複数回の診察により進行性の運動機能障害を認めること 2. 脳幹・頸髄・胸髄・腰仙髄領域の少なくとも 1 領域^{注1)} で上位運動ニューロンと下位運動ニューロン障害を認めること (1 領域のみの場合は同一の領域に上位運動ニューロンと下位運動ニューロン障害を認めること)、または 2 領域以上の下位運動ニューロン障害を認めること^{注2)} 3. 検査により他疾患が除外されること^{注3)} <p>^{注1)}：異常と判断する条件として、頸髄および腰仙髄領域では神経と神経根支配の異なる 2 筋で臨床所見か筋電図異常を認めること、また脳幹および胸髄領域では 1 筋で同様の異常を認めること</p> <p>^{注2)}：下位運動ニューロン障害ありと判断される条件は以下の 2 項目のいずれかである</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 臨床的に脱力と筋萎縮を認めること 2) 筋電図異常 ((a) 慢性神経原性変化 (高振幅または長持続時間の運動単位電位で多相波と不安定性を伴うことが多い)、および (b) 活動性脱神経 (線維自発電位、陽性鋭波、または線維束自発電位)) <p>^{注3)}：適切な検査は臨床所見によるが、神経伝導検査、筋電図、MRI などの画像、血液および脳脊髄液検査などを含む。</p>
--

(Shefner JM, et al. Clin Neurophysiol 2020; 131: 1975-1978. ⁶⁾ より作成)

ニューロン障害が 1 領域だけでよい laboratory-supported probable カテゴリが復活して Awaji 基準に加えられた⁴⁾(表 2)。診断感度は Awaji 基準より updated Awaji 基準が上回っていること

が示された⁴⁾。しかし, 改訂 El Escorial 基準や Awaji 基準のような, 診断グレードを定義する複雑な診断基準では, グレードについての検者間再現性に乏しいことが指摘された⁵⁾。

それらの批判を受け, 診断グレードを廃止し ALS か否かと診断プロセスを簡略化した Gold Coast 診断基準が世界神経学会, 国際臨床神経生理学学会, アメリカ ALS 協会, 英国運動ニューロン疾患協会の協力により 2020 年に提唱された⁶⁾(表 3)。この Gold Coast 診断基準では下位運動ニューロン障害だけの PMA も ALS として認めたことも大きな特徴である。

[今後の研究課題]

Gold Coast 診断基準が提唱されたが, 実際の臨床現場における診断感度や特異度の検討が今後の重要な課題である。

文献

- 1) Brooks BR, Miller RG, Swash M, Munsat TL; World Federation of Neurology Research Group on Motor Neuron Diseases. El Escorial revisited: revised criteria for the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis. Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord 2000; **1**: 293-299.
- 2) de Carvalho M, Dengler R, Eisen A, et al. Electrodiagnostic criteria for diagnosis of ALS. Clin Neurophysiol 2008; **119**: 497-503.
- 3) Higashihara M, Sonoo M, Imafuku I, et al. Fasciculation potentials in amyotrophic lateral sclerosis and the diagnostic yield of the Awaji algorithm. Muscle Nerve 2012; **45**: 175-182.
- 4) Geevasinga N, Loy CT, Menon P, et al. Awaji criteria improves the diagnostic sensitivity in amyotrophic lateral sclerosis: a systematic review using individual patient data. Clin Neurophysiol 2016; **127**: 2684-2691.
- 5) Johnsen B, Pugdahl K, Fuglsang-Frederiksen A, et al. Diagnostic criteria for amyotrophic lateral sclerosis: a multicentre study of inter-rater variation and sensitivity. Clin Neurophysiol 2019; **130**: 307-314.
- 6) Shefner JM, Al-Chalabi A, Baker MR, et al. A proposal for new diagnostic criteria for ALS. Clin Neurophysiol 2020; **131**: 1975-1978.

鑑別すべき疾患にはどのようなものがあるか

回答

- ALS の診断には他疾患の除外が必須とされている。
- 鑑別すべき疾患として、ほかの運動ニューロン疾患、多発性運動ニューロパチー、頸椎症、封入体筋炎などの炎症性筋疾患があげられる。

解説

これまで提唱されている診断基準では、上位・下位運動ニューロン徴候とその他部位への広がりのほか、他疾患の除外が必須とされている。その鑑別には、神経伝導検査・筋電図・筋生検・神経画像検査・血液検査・脳脊髄液検査などが必要になる。

ALS の診断は Q&A 2-1 にあるように、進行性の上位および下位運動ニューロン障害を認めることが基本であるが、治療手段や予後の異なる他疾患を除外することが極めて重要である。たとえば誤って頸椎症と診断されて手術をされた場合、術後さらに進行することからはじめて ALS の診断が下されることもあり、不要な手術侵襲を患者に与えることになる。表 1 に主な鑑別疾患とその鑑別法をあげる^{1,2)}。特に ALS と誤診されやすい病態 (ALS mimics) に留意する必要がある (表 1, 色文字部分)、ALS に封入体ミオパチー・前頭側頭型認知症・骨 Paget 病を同じ患者・家系内で合併する遺伝性の多系統蛋白質症も報告されている³⁾。

また、傍腫瘍症候群としての ALS が存在しうる可能性が示唆されており、以下の徴候があればその存在を疑うべきである：①亜急性の進行、②下位運動ニューロン障害が主で左右非対称の上肢障害、③後根神経節炎を示唆する感覚症状など非運動症状の合併、④脳脊髄液検査での炎症所見、⑤抗炎症治療や癌治療による症状改善⁴⁾。これらの徴候を認める場合は画像検査などにより悪性腫瘍の有無を検討すべきである (Q&A 2-8 参照)^{4,5)}。

[今後の研究課題]

頸椎症は頻度の高い疾患であるため ALS との合併がまれではない。ALS の合併を示唆する検査所見が検出できれば早期診断につながる。facial onset sensory and motor neuronopathy (FOSMN) 症候群が ALS の一亜型である可能性があり、今後の解明が重要である。

文献

- 1) Yedavalli VS, Patil A, Shah P. Amyotrophic lateral sclerosis and its mimics/variants: a comprehensive review. J Clin Imaging Sci 2018; 8: 53.
- 2) Turner MR, Talbot K. Mimics and chameleons in motor neurone disease. Pract Neurol 2013; 13: 153-164.
- 3) Kazamel M, Sorenson EJ, McEvoy KM, et al. Clinical spectrum of valosin containing protein (VCP)-opathy. Muscle Nerve 2016; 54: 94-99.

表 1 ALS と鑑別すべき疾患, および鑑別法

<p>[運動ニューロン疾患]</p> <ul style="list-style-type: none"> 脊髄性筋萎縮症：遺伝子検査 (SMN 遺伝子欠失・変異) 球脊髄性萎縮症 (Kennedy 病)：遺伝子検査 (アンドロゲン遺伝子 CAG リピート異常伸長) ポリオ後症候群：病歴, 神経伝導検査, 筋電図 ヘキササミニダーゼ A 欠乏症：白血球・酵素検査 遺伝性痙性対麻痺：筋電図, 遺伝子検査 <p>[末梢神経障害・神経根症]</p> <ul style="list-style-type: none"> 頸椎症・腰椎症：神経画像, 神経伝導検査, 筋電図 多発性運動ニューロパチー：神経伝導検査, 筋電図, 抗 GM1 抗体, 脳脊髄液 慢性炎症性脱髄性多発根神経炎 (CIDP)：神経伝導検査, 脳脊髄液, 神経画像 筋痙攣・線維束性収縮症候群：神経伝導検査, 筋電図 ニューロミオトニー：筋電図, 抗 K⁺チャネル複合体抗体 Charcot-Marie-Tooth 病：神経伝導検査, 遺伝子検査 傍腫瘍症候群：腫瘍マーカー, 画像, 骨髄穿刺など 重金属中毒：尿・血液検査 多発単神経炎：神経伝導検査, 筋電図, 血管炎検査 神経線維腫症：MRI, 皮膚生検 近位筋優位運動感覚ニューロパチー (hereditary motor and sensory neuropathy with proximal dominant involvement : HMSN-P)：常染色体優性 (顕性), 近位部優位の筋脱力 <p>[神経筋接合部疾患]</p> <ul style="list-style-type: none"> 重症筋無力症：抗アセチルコリン受容体抗体, 抗 MuSK 抗体, 反復刺激試験, 単一筋線維筋電図 Lambert-Eaton 筋無力症候群：反復刺激試験 <p>[脳・脊髄疾患]</p> <ul style="list-style-type: none"> 脊髄空洞症：MRI 多発性硬化症：MRI, オリゴクローナルバンド, 誘発電位 平山病：筋電図, 頸椎 MRI ライム病：遺伝子または抗体の検出, マダニ刺咬部を中心とした遊走性紅斑 HIV, HTLV-I 関連脊髄症 (HAM)：抗 HIV 抗体, 抗 HTLV-I 抗体 脳血管障害：MRI, 筋電図 Parkinson 病, 進行性核上性麻痺：MRI, ドパミントランスポーターシンチグラフィ <p>[筋疾患]</p> <ul style="list-style-type: none"> 封入体筋炎：深指屈筋と大腿四頭筋で著明な脱力・筋萎縮, 筋電図, CK, 筋生検 多発性筋炎, 皮膚筋炎, 免疫介在性壊死性ミオパチー：筋電図, CK, 筋生検, 自己抗体 ポリグルコサン小体病：膀胱障害, 下肢感覚障害, 神経伝導検査, 筋電図, 神経・筋生検 facial onset sensory and motor neuropathy (FOSMN) 症候群：顔面上肢感覚障害, 筋電図 (ALS の一亜型である可能性も指摘されている) <p>[内分泌疾患・栄養障害]</p> <ul style="list-style-type: none"> 甲状腺機能亢進症：甲状腺機能検査, 筋電図, 筋生検 副甲状腺機能亢進症：血清カルシウム, 副甲状腺ホルモン検査 亜急性連合性脊髄症：胃切除の既往, 血清ビタミン B₁₂ 検査 セリアック病 (グルテン不耐症)：下痢, 血液検査, 小腸生検

色文字は特に誤診されやすい病態

- Mélé N, Berzero G, Maisonobe T, et al. Motor neuron disease of paraneoplastic origin: a rare but treatable condition. J Neurol 2018; 265: 1590-1599.
- Corcia P, Gordon PH, Camdessanche J-P. Is there a paraneoplastic ALS? Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener 2015; 16: 252-257.

線維束性収縮のみを示す場合にどのように対応するか

回答

- 将来 ALS に発展する可能性を除外できず, 長期間の経過観察を要する。

解説

神経疾患を有さない健常者にみられる線維束性収縮を良性線維束性収縮と呼ぶ。一般的に良性線維束性収縮の発火頻度は ALS のそれよりも高いといわれている¹⁾。また, その波形も正常の運動単位電位と同じく単純 (三相性) であり, ALS における複雑な多相性のものとは異なるとされてきた。しかし, ALS の初期においては中枢由来の単純な波形の線維束自発電位がみられることが報告され, 波形のみでは良性か否かは判定することが困難であるとされている。

いずれも症例報告であるが, 当初良性であると考えられていた症例が ALS に発展したという報告があり^{2~4)}, 良性と考えられた 11 症例とのちに ALS に発展した 28 例での線維束自発電位の比較では波形に差はなく, むしろ ALS のほうが発火頻度は高いと結論されている⁵⁾。したがって, 進行性の脱力や筋萎縮の有無につき慎重に経過を観察する。

良性線維束性収縮と考えられた 35 名の患者を 24 ヶ月追跡した研究では, 71% が男性で約 1/3 が医療関係者だった。不安を感じる患者が多かったが, 不安スケールでは多くが正常範囲だった。線維束性収縮は下腿に多く持続性だったが, 観察期間中に ALS を発症した例はなかった⁶⁾。

[今後の研究課題]

線維束性収縮は従来筋電図で評価されてきたが, 筋エコーにより広範囲の観察が可能となっている。良性と ALS では筋エコー上で異なったパターンを取りうるのか研究が必要である。

文献

- 1) de Carvalho M, Kiernan MC, Swash M. Fasciculation in amyotrophic lateral sclerosis: origin and pathophysiological relevance. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2017; **88**: 773-779.
- 2) Eisen A, Stewart H. Not-so-benign fasciculation. *Ann Neurol* 1994; **35**: 375-376.
- 3) de Carvalho M, Swash M. Cramps, muscle pain, and fasciculations: not always benign? *Neurology* 2004; **63**: 721-723.
- 4) Singh V, Gibson J, McLean B, et al. Fasciculations and cramps: how benign? Report of four cases progressing to ALS. *J Neurol* 2011; **258**: 573-578.
- 5) Mills KR. Characteristics of fasciculations in amyotrophic lateral sclerosis and the benign fasciculation syndrome. *Brain* 2010; **133**: 3458-3469.
- 6) Filippakis A, Jara J, Ventura N, et al. A prospective study of benign fasciculation syndrome and anxiety. *Muscle Nerve* 2018; **58**: 852-854.

電気生理学的検査の意義は何か

回答

- 針筋電図は下位運動ニューロン障害を鋭敏に検出するのに有用である。
- 神経伝導検査は脱髄性ニューロパチーの除外のために必須である。

解説

ALS 診断における電気生理学的検査としては、針筋電図と神経伝導検査が必須である。それらの意義としては、①針筋電図により萎縮が目立たない筋における脱神経所見を検出して診断感度を向上させること、②神経伝導検査により脱髄性ニューロパチー（多巣性運動ニューロパチー、慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチー）や感覚神経をおかす他疾患を除外することがあげられる。中枢神経磁気刺激による運動誘発電位は明らかな上位運動ニューロン徴候が認められない場合に無症候性の錐体路障害を検出するために有用である可能性があるが、感度、特異度が確立しておらず、磁気刺激装置が十分に普及していない現状では診断感度を高めるためのオプションとして位置づけられる。

1) 針筋電図

ALS における下位運動ニューロン障害を示すためには活動性および慢性脱神経所見の両者が認められる必要がある。活動性脱神経所見として安静時における線維束自発電位・線維自発電位・陽性鋭波（筋線維の自発放電）がある¹⁾。また、Awaji 基準、updated Awaji 基準、Gold Coast 基準では線維束自発電位（運動単位あるいは運動神経軸索の自発放電）が活動性脱神経所見として採用されている^{2,3)}。慢性脱神経所見としては運動単位の振幅増大・多相化・持続時間延長、運動単位発射頻度の増加・動員の低下（運動単位の減少を意味する）があげられる。頸髄領域（上肢）、腰仙髄領域（下肢）においては末梢神経支配の異なる2筋での検索が必要である。脳神経領域では舌の筋電図が行われることが多いが、安静をとれないために活動性脱神経の判断ができないことが多い⁴⁾。舌萎縮の臨床的観察がより重要である。胸髄領域では第10あるいは第7胸髄支配の傍脊柱筋や腹直筋で行う⁵⁾。

2) 神経伝導検査

ALS の神経伝導検査でみられる所見は、複合筋活動電位の振幅低下、F 波出現率低下であり、脱髄基準を満たす伝導遅延・伝導ブロック所見は認められない。神経伝導検査で脱髄性ニューロパチー（多巣性運動ニューロパチー、慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチー）を除外することが重要である。ALS では感覚神経伝導（伝導速度、活動電位振幅）は正常である。ALS の複合筋活動電位振幅の低下度は、尺側の手内筋よりも橈側の手内筋で強いことが特徴として報告されている。また、運動単位数推定法は経時的变化を追跡するのに有用であり、今後の治療介入

における評価項目として期待されている⁶⁾。ヒラメ筋 H 反射における H/M 比は下位運動ニューロンの興奮性を反映し、上位運動ニューロン障害の定量化に有用との報告がある⁷⁾。

3) 中枢神経磁気刺激による運動誘発電位 (Q&A 2-9 参照)

臨床的に明らかな上位運動ニューロン徴候が認められない場合に有用なことがある。中枢伝導時間の延長が主要な異常所見である。現状において磁気刺激装置の普及度は十分とはいえないために必須検査とはならないが、今後応用が進むことが期待されている。

[今後の研究課題]

筋電図は侵襲的であり患者に痛みを伴うため、神経筋エコーと組み合わせることで検査部位や検査筋を効果的に選択できるかにつき検討の余地がある。

文献

- 1) Brooks BR, Miller RG, Swash M, Munsat TL; World Federation of Neurology Research Group on Motor Neuron Diseases. El Escorial revisited: revised criteria for the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord* 2000; **1**: 293-299.
- 2) de Carvalho M, Dengler R, Eisen A, et al. Electrodiagnostic criteria for diagnosis of ALS. *Clin Neurophysiol* 2008; **119**: 497-503.
- 3) Shefner JM, Al-Chalabi A, Baker MR, et al. A proposal for new diagnostic criteria for ALS. *Clin Neurophysiol* 2020; **131**: 1975-1978.
- 4) Sonoo M, Kuwabara S, Shimizu T, et al; Tokyo Metropolitan Neuromuscular Electrodiagnosis Study Group. Utility of trapezius EMG for diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis. *Muscle Nerve* 2009; **39**: 63-70.
- 5) Xu Y, Zheng J, Zhang S, et al. Needle electromyography of the rectus abdominis in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Muscle Nerve* 2007; **35**: 383-385.
- 6) Shefner JM, Watson ML, Simionescu L, et al. Multipoint incremental motor unit number estimation as an outcome measure in ALS. *Neurology* 2011; **77**: 235-241.
- 7) Christensen PB, Nielsen JF, Sinkjaer T. Quantification of hyperreflexia in amyotrophic lateral sclerosis (ALS) by the soleus stretch reflex. *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord* 2003; **4**: 106-111.

針筋電図の施行筋はどのように選択するか

回答

- 身体を、脳幹領域（球筋など）・頸髄領域（上肢筋）・胸髄領域（体幹筋）・腰仙髄領域（下肢筋）の4部位に分け、脳幹領域と胸髄領域では各1筋、頸髄領域と腰仙髄領域では、神経根支配と末梢神経支配の異なる2筋を選択する。

解説

ALSの確定診断のためには、針筋電図の異常が身体が多部位に及んでいることを証明する必要がある。改訂El Escorial診断基準にのっとり、身体を上記の4部位に分け、最も検出率の高い筋を選択する^{1,2)}。

脳幹領域では、舌筋・顔面筋・咬筋・胸鎖乳突筋・上部僧帽筋のいずれかを選択するが、安静時電位の検出率は上部僧帽筋が最も高い^{3,4)}。しかし、胸鎖乳突筋と上部僧帽筋は上位～中位頸髄からも支配されているため純粋な脳幹支配筋とはいえない。舌筋での安静時電位の検出率は極めて低く、臨床的舌萎縮の検出率には及ばないが、異常が出た場合の診断的意義は高い。

頸髄領域では、上腕筋・前腕筋・手指筋から2筋を選択し、異常を検出した筋数に応じて適宜被検筋数を増やす。上腕筋では上腕二頭筋・上腕三頭筋など、前腕筋では橈側手根伸筋・橈側手根屈筋など、手内筋では第1背側骨間筋・短母指外転筋などが選択されることが多い。腰仙髄領域も同様に、大腿筋・下腿筋から各1筋選択する。大腿筋では、大腿直筋・外側広筋・内側広筋・大腿二頭筋など、下腿筋では前脛骨筋・腓腹筋などから選択する。胸髄領域は、傍脊柱筋もしくは腹直筋を選択する⁵⁾。傍脊柱筋は多髄節支配であり、上下肢筋との髄節レベルの重複を避けるため、第10あるいは第7胸髄支配の傍脊柱筋を選択する。

原則として筋萎縮のある筋を選択するが、筋萎縮を認めない筋でも異常が検出されうる²⁾。横隔膜針筋電図では、技術的な熟練が必要であり、診断には必須ではないが、呼吸筋麻痺先行型の場合は有用である場合がある⁶⁾。

以上より、初回診断時には多部位にわたる4～6筋程度の検索が必要となることが多いが、検査は侵襲的で痛みを伴うため、被検筋数は最小限にとどめるよう努める。

[今後の研究課題]

針筋電図と筋超音波検査を組み合わせた場合の診断感度や必要な被検筋数は今後の課題である。また運動単位電位や線維束自発電位の定性的・定量的解析によりどの程度診断特異度が上がり筋数を減らせるか、さらなる研究が必要である。

文献

- 1) Brooks BR, Miller RG, Swash M, Munsat TL; World Federation of Neurology Research Group on Motor Neuron Diseases. El Escorial revisited: revised criteria for the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord* 2000; **1**: 293-299.
- 2) de Carvalho M, Dengler R, Eisen A, et al. Electrodiagnostic criteria for diagnosis of ALS. *Clin Neurophysiol* 2008; **119**: 497-503.
- 3) Sonoo M, Kuwabara S, Shimizu T, et al; Tokyo Metropolitan Neuromuscular Electrodiagnosis Study Group. Utility of trapezius EMG for diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis. *Muscle Nerve* 2009; **39**: 63-70.
- 4) Pan H, Jian F, Lin J, Chen N, et al. Needle electromyography of the frontalis muscles in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Muscle Nerve* 2016; **54**: 1093-1096.
- 5) de Carvalho MA, Pinto S, Swash M. Paraspinal and limb motor neuron involvement within homologous spinal segments in ALS. *Clin Neurophysiol* 2008; **119**: 1607-1613.
- 6) Stewart H, Eisen A, Road J, et al. Electromyography of respiratory muscles in amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol Sci* 2001; **191**: 67-73.

呼吸筋の評価にはどのようなものがあるか

回答

- 病歴・症状・身体所見のほか、努力肺活量 (FVC)、経皮動脈血酸素飽和度 (SpO_2)、咳嗽最大流量 (CPF)、終末呼気二酸化炭素分圧 (EtCO_2)、終夜酸素飽和度測定、動脈血ガス分析が広く用いられている。 SpO_2 、CPF、 EtCO_2 は簡便であり、外来でも検査可能である。

解説

呼吸機能の評価は、診断、病状評価、予後予測、治療において重要である。各検査の適応や感度、意義が異なるため病状に見合った検査を行う。また、呼吸機能の経時的評価により呼吸補助もしくは酸素療法開始のタイミングを適切に判断することが必要である。

病歴・症状・身体所見から、呼吸筋麻痺の初期徴候を見逃さないようにする¹⁾。呼吸筋麻痺の症状は夜間睡眠中から始まることが多く、断眠、早朝の頭重感、日中の倦怠感・眠気などについて問診する。そのほか、声が小さくなる、言葉が途切れる、咳が小さい、痰が出せない、食事量の減少、易疲労感などで気づかれることが多い。最初から呼吸苦のみを訴えることはほとんどない。低酸素血症が進むと、息切れ、努力様呼吸、頻呼吸、起坐呼吸となり、高二酸化炭素血症が進むと、意欲減退、顔面紅潮、血圧上昇、頻脈、不穏状態となる。

呼吸筋機能評価法としては、各種呼吸機能検査、横隔膜の電気生理学的検査・超音波検査がある(表1)^{2,3)}。ALSでは呼吸症状が出現する前から、呼吸筋機能低下が始まるため、定期的に検査を繰り返す必要がある。ルーチン検査としては経皮動脈血酸素飽和度 (saturation of percutaneous oxygen : SpO_2) と努力肺活量 (forced vital capacity : FVC) を測定する。FVCが通常は坐位で測定するが、臥位での測定のほうが呼吸症状と相関する。ただし、球症状や口輪筋力低下があるとFVCは不正確になり、またFVCが正常でも呼吸機能が正常とは限らない。FVCが80%未満の場合はより詳細な検査が必要である。最近ではslow vital capacity (SVC) がFVCと同様に有用だとの報告が多い^{2,3)}。

ほかの簡便な検査法としては、最大吸気圧 (maximal inspiratory pressure : MIP)、最大呼気圧 (maximal expiratory pressure : MEP)、咳嗽最大流量 (cough peak flow : CPF)、最大呼気流量 (peak expiratory flow : PEF)、鼻腔吸気圧 (sniff nasal inspiratory pressure : SNIP) がある^{2,3)}。SNIPは現在日本でキットが入手できない。横隔膜機能の最も鋭敏な検査法は、経横隔膜圧 (transdiaphragmatic pressure : Pdi) であるが、普及にはいたっていない。

二酸化炭素貯留の評価には動脈血二酸化炭素分圧 (arterial pressure of carbon dioxide : PaCO_2) 測定と、終末呼気二酸化炭素分圧 (end-tidal carbon dioxide : EtCO_2) がある。 EtCO_2 は簡便で、外来レベルで評価が可能である。

そのほか、非侵襲的人工換気 (non-invasive ventilation : NIV) の開始の判断や有効性の評価として使われるのが、終夜酸素飽和度 (SpO_2) 測定、終夜経皮的二酸化炭素分圧測定 (transcuta-

表 1 呼吸機能の評価法

評価方法	意義と対応
病歴・症状	呼吸困難感がある場合は必ず，その他にも易疲労感，小声，言葉が途切れる場合は検査をする。
身体所見	努力様呼吸，頻呼吸，起座呼吸があれば検査をする。
努力肺活量（FVC）	ルーチン検査。臥位での測定のほうが有用。球症状があると不正確。正常でも呼吸機能正常とはいえない。80%未満で下記検査をする。
フローボリューム曲線	上気道閉塞（声帯麻痺など）がある場合異常となる。
最大吸気圧（MIP）/最大呼気圧（MEP）	正常であれば呼吸機能正常。球症状があると不正確。MIP 60 cmH ₂ O 未満で NIV 開始。
最大呼気流量（PEF）	口輪筋筋力低下があると不正確。
咳嗽最大流量（CPF）	FVC，MIP より鋭敏。270 L/min 未満の場合，機械的咳嗽補助を始める。160 L/min 未満で NIV 開始。
動脈血ガス分析	PCO ₂ 45 mmHg 以上で NIV 開始。
終末呼気二酸化炭素分圧（EtCO ₂ ）	進行期にのみ異常を呈する。
横隔膜内外圧差（Pdi）	横隔膜機能評価には最適。ルーチン検査には不適。
鼻腔吸気圧（SNIP）	FVC より鋭敏で，MIP と相関する。
終夜酸素飽和度（SpO ₂ ）	SpO ₂ 88% 未満が 5 分以上続く場合 NIV を開始する。
終夜経皮二酸化炭素分圧（PtcCO ₂ ）	PtcCO ₂ 45 mmHg 以上が 5 分以上続く場合 NIV 開始。
終夜睡眠ポリグラフ検査	睡眠時無呼吸の検出に有用。
横隔神経伝導検査	複合筋電位振幅が FVC と相関する。400 μV が下限。
横隔膜超音波検査	横隔膜厚（吸期と呼期の比）が FVC と相関する。

neous pressure of carbon dioxide：PtcCO₂）である。終夜睡眠ポリグラフ検査は睡眠時無呼吸の評価に有用である。

電気生理学的な検査としては，横隔神経伝導検査がある⁴⁾。横隔神経電気刺激により横隔膜複合筋電位を測定するものであり，その振幅は呼吸機能と相関する。横隔膜超音波検査による横隔膜厚（吸期と呼期の比）は非侵襲的であり，肺活量と相関するという報告があるが，ほかの呼吸機能検査と併せ総合的な評価が必要である^{5,6)}。

[今後の研究課題]

今後，早期 ALS 患者の評価や治療のためには，簡便かつ鋭敏な呼吸機能検査が必要である。横隔膜超音波検査は，非侵襲的であり今後のその有用性について多数例，多施設での検証が必要である。

文献

- 1) Hellemans J, Kruiwagen-van Reenen ET, Bakers J, et al. Using patient-reported symptoms of dyspnea for screening reduced respiratory function in patients with motor neuron diseases. J Neurol 2020; 267: 3310-3318.
- 2) Lechtzin N, Cudkovic ME, de Carvalho M, et al. Respiratory measures in amyotrophic lateral sclerosis. Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener 2018; 19: 321-330.
- 3) de Carvalho M, Swash M, Pinto S. Diaphragmatic neurophysiology and respiratory markers in ALS. Front Neurol 2019; 10: 143.
- 4) Jenkins JA, Sakamuri S, Katz JS, et al. Phrenic nerve conduction studies as a biomarker of respiratory

- insufficiency in amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener* 2016; **17**: 213-220.
- 5) Pinto S, Alves P, Pimentel B, et al. Ultrasound for assessment of diaphragm in ALS. *Clin Neurophysiol* 2016; **127**: 892-897.
 - 6) Hobson-Webb LD, Simmonds Z. Ultrasound in the diagnosis and monitoring of amyotrophic lateral sclerosis: a review. *Muscle Nerve* 2019; **60**: 114-123.

診断に有用な画像検査はあるか

回答

- ALS を積極的に診断するための画像検査は確立されていない。しかし、頭部・脊髄 MRI は除外診断に必要である。

解説

現時点で ALS における画像検査の有用性は他疾患の除外にある (Q&A 2-3 参照)。

これまで報告されている画像診断としては、標準的な核磁気共鳴画像 (magnetic resonance imaging : MRI) 検査のほか、voxel-based morphometry (VBM)、拡散テンソル画像 (diffusion tensor imaging : DTI)、¹H-MR spectroscopy (MRS)、陽電子放出断層撮影 (positron emission tomography : PET) などが報告されているが、いずれも診断技術としては確立されていない^{1,2)}。

標準的 MRI 所見としては、T2 強調画像・プロトン画像・FLAIR 画像での皮質脊髄路の信号変化 (放線冠, 内包後脚, 大脳脚, 橋腹側部, 延髄錐体)、T2/T2* 強調画像・susceptibility-weighted imaging (SWI) における運動野の低信号も変性を示唆する所見である³⁾。FLAIR 画像の皮質脊髄路高信号と SWI の運動野低信号を組み合わせることで診断感度 70%、診断特異度 81% に上がることが報告されている⁴⁾。VBM では中心前回の灰白質の容積減少が報告されており⁵⁾、皮質厚解析でも中心前回の皮質厚の低下が ALS に特異的にみられるという報告がある⁶⁾。DTI では脳・脊髄の白質 (錐体路など) の異常の検出が可能であり、fractional anisotropy (FA) の低下、mean diffusivity (MD) の上昇が認められるが、その診断感度は 68%、診断特異度は 73% と報告されている⁷⁾。

¹H-MRS における N-アセチルアスパラギン酸/クレアチン比 (NAA/Cr)、N-アセチルアスパラギン酸/コリン比 (NAA/Cho) の低下、¹⁸F-fluoro-2-deoxyglucose PET における運動野での取り込み低下、flumazenil PET での運動野やそれ以外の部位での取り込み低下などの報告があるが、いずれも診断的な検査としては確立されていない^{2,8)}。ただ、複数の検査を組み合わせることにより、診断感度・特異度が上がる可能性はあり、MRI と DTI を組み合わせることにより診断感度 93%、診断特異度 85% まで改善したという報告がある⁹⁾。

傍腫瘍症候群としての ALS が疑われる場合は、画像検査などにより悪性腫瘍の存在を検討すべきである^{10,11)}。

[今後の研究課題]

ALS に特異的な異常を検出できる画像診断の確立が期待される。特に TDP-43 蓄積の画像での可視化が期待される。

文献

- 1) Swash M, Burke D, Turner MR, et al. Occasional essay: upper motor neuron syndrome in amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2020; **91**: 227-234.
- 2) Menke RA, Agosta F, Grosskreutz J, et al. Neuroimaging endpoints in amyotrophic lateral sclerosis. *Neurotherapeutics* 2017; **14**: 11-23.
- 3) Conte G, Sbaraini S, Morelli C, et al. A susceptibility-weighted imaging qualitative score of the motor cortex may be a useful tool for distinguishing clinical phenotypes in amyotrophic lateral sclerosis. *Eur Radiol* 2021; **31**: 1281-1289.
- 4) Rizzo G, Marliani AF, Battaglia S, et al; On Behalf Of The BoReALS Group. Diagnostic and prognostic value of conventional brain MRI in the clinical work-up of patients with amyotrophic lateral sclerosis. *J Clin Med* 2020; **9**: 2538.
- 5) Shen D, Cui L, Fang J, et al. Voxel-wise meta-analysis of gray matter changes in amyotrophic lateral sclerosis. *Front Aging Neurosci* 2016; **8**: 64.
- 6) Walhout R, Westeneng HJ, Verstraete E, et al. Cortical thickness in ALS: towards a marker for upper motor neuron involvement. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2015; **86**: 288-294.
- 7) Foerster BR, Dwamena BA, Petrou M, et al. Diagnostic accuracy of diffusion tensor imaging in amyotrophic lateral sclerosis: a systematic review and individual patient data meta-analysis. *Acad Radiol* 2013; **20**: 1099-1106.
- 8) Chew S, Atassi N. Positron emission tomography molecular imaging biomarkers for amyotrophic lateral sclerosis. *Front Neurol* 2019; **10**: 135.
- 9) Foerster BR, Carlos RC, Dwamena BA, et al. Multimodal MRI as a diagnostic biomarker for amyotrophic lateral sclerosis. *Ann Clin Transl Neurol* 2014; **1**: 107-114.
- 10) Mélé N, Berzero G, Maisonobe T, et al. Motor neuron disease of paraneoplastic origin: a rare but treatable condition. *J Neurol* 2018; **265**: 1590-1599.
- 11) Corcia P, Gordon PH, Camdessanche JP. Is there a paraneoplastic ALS? *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener* 2015; **16**: 252-257.

上位運動ニューロン障害の評価法としてどのようなものがあるか

回答

- 経頭蓋磁気刺激による中枢運動伝導時間の延長, 運動誘発電位の振幅低下, 大脳運動野皮質内抑制機構の異常, また脳・脊髄 MRI による運動野と錐体路の信号変化が報告されているが, 診断上必須な検査としては確立されていない。

解説

1) 臨床的評価スケール

痙縮の評価として Modified Ashworth Scale が, 情動調節障害の評価として CNS-Lability Scale が使われてきた¹⁾。近年総合的な評価スケールとして Penn upper motor neuron score (PUMS) が報告され, 再現性および MRI 拡散テンソル画像の異常との相関が優れていると報告された²⁾。

2) 磁気刺激検査による評価

経頭蓋磁気刺激検査 (transcranial magnetic stimulation : TMS) において, 単発磁気刺激による運動誘発電位の振幅低下, 運動閾値の変化, 中枢運動伝導時間 (central motor conduction time : CMCT) の延長, 二連発刺激による運動皮質内抑制 (short-interval intracortical inhibition : SICI) の低下 (脱抑制), 末梢電気刺激を組み合わせた三発刺激法 (triple stimulation technique : TST) での振幅低下などが報告されている^{3,4)}。球麻痺型で, 四肢に症状のない症例において手内筋・足趾筋で運動誘発電位が導出されない場合や, 錐体路徴候がない症例においても CMCT の延長がある場合は診断的意義がある。TST は上位運動ニューロンの評価の最も感度の高い検査法とされている。SICI については, 閾値追跡 TMS により早期から異常が検出されやすく診断や予後予測に有用であると報告されたが, 検査機器の普及にはいたっていない⁵⁾。

3) 画像検査による評価

脳・脊髄 MRI 上の運動野と錐体路の信号変化や, ¹H-MR spectroscopy, PET での異常が報告されているが, 診断上必須な検査としては確立されていない (詳細は Q&A 2-8 参照)。

[今後の研究課題]

診断時に上位運動ニューロン徴候を認めない症例は 20~30% 存在するといわれており, Awaji 診断基準までは ALS とは診断できなかった。上位運動ニューロンの障害をどの施設でも簡便に評価できる検査技術の開発が期待される。

文献

- 1) Meseguer-Henarejos AB, Sánchez-Meca J, López-Pina JA, Carles-Hernández R. Inter- and intra-rater reliability of the Modified Ashworth Scale: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Phys Rehabil Med* 2018; **54**: 576-590.
- 2) Quinn C, Edmundson C, Dahodwala N, Elman L. Reliable and efficient scale to assess upper motor neuron disease burden in amyotrophic lateral sclerosis. *Muscle Nerve* 2020; **61**: 508-511.
- 3) Vucic S, Ziemann U, Eisen A, et al. Transcranial magnetic stimulation and amyotrophic lateral sclerosis: pathophysiological insights. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2013; **84**: 1161-1170.
- 4) Tokimura R, Murakami T, Ugawa Y. Central motor conduction time reveals upper motor neuron involvement masked by lower motor neuron impairment in a significant portion of patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Clin Neurophysiol* 2020; **131**: 1896-1901.
- 5) Menon P, Geevasinga N, Yiannikas C, et al. Sensitivity and specificity of threshold tracking transcranial magnetic stimulation for diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis: a prospective study. *Lancet Neurol* 2015; **14**: 478-484.

診断における血液検査および脳脊髄液検査の意義は何か

回答

- 血液検査および脳脊髄液検査は、ALS の診断の際に他疾患の除外を行うために意義がある。ALS の診断を示す血液・脳脊髄液の特異的なマーカーは未確立である。

解説

ALS の診断においては、慎重かつ徹底的に、症状・所見を説明可能な他疾患を除外することが必要であり、そのための検査として血液検査および脳脊髄液検査の意義がある。実施にあたり、参考となる項目をあげる(表 1)^{1,2)}。実際に必要な項目は個別の患者の症状・所見・状態に応じて判断する。たとえば、ALS の診断にあたり脳脊髄液検査を実施することは一般的だが、腰椎穿刺が困難な状況の場合、脳脊髄液検査を行わないと ALS を診断できないことを意味するわけではなく、総合的に判断するべきである。

表 1 にあげた項目のうち、クレアチンキナーゼ (creatine kinase : CK) は ALS 患者では正常範囲もしくは軽度の上昇にとどまることが多く、高値の場合には筋疾患の可能性を考慮する必要があるが、まれに例外もある。アメリカ合衆国の多数の治験から得られた 8,600 例の ALS 患者データベースを解析した報告では³⁾、ALS 患者での CK 値の平均は 280 U/L、中央値は 195 U/L、51.4% の患者で正常範囲であり、97% で 1,000 U/L 未満、2,000 U/L 以上は 0.3% だった。脳脊髄液総蛋白は一部の例で軽度の上昇を認める。385 例の孤発性 ALS 患者での報告では 67% で 45 mg/dL 以下、5% が 75 mg/dL 以上、100 mg/dL 以上は 1% のみで最高値が 118 mg/dL だった⁴⁾。

[今後の研究課題]

ALS の診断を感度よく、特異的に示すことのできる血液または脳脊髄液で測定可能なバイオマーカーが強く望まれるが、開発途上であり、現在診療で使用できるものはない。候補は多数あげられ、研究が進められており⁵⁾、神経細胞の細胞骨格における主要構成要素であるニューロフィラメントのサブユニットのうち、ニューロフィラメント軽鎖 (neurofilament light chain : NFL) およびリン酸化ニューロフィラメント重鎖 (phosphorylated neurofilament heavy chain : pNFH) は、診断および進行予測に用いる可能性が示されてきている。

文献

- 1) Hardiman O, van den Berg LH, Kiernan MC. Clinical diagnosis and management of amyotrophic lateral sclerosis. *Nat Rev Neurol* 2011; 7: 639-649.
- 2) EFNS Task Force on Diagnosis and Management of Amyotrophic Lateral Sclerosis: Andersen PM, Abrahams S, Borasio GD, et al. EFNS guidelines on the clinical management of amyotrophic lateral sclerosis (MALS): revised report of an EFNS task force. *Eur J Neurol* 2012; 19: 360-375.

表 1 検査項目

診断にあたり多くの場合必須の検査項目	
項目	意義
血液	
赤血球沈降速度, CRP	炎症性疾患, 感染症の鑑別
全血球計算 (血算)	血液疾患の鑑別など
肝酵素 (AST, ALT, LDH など)	他疾患のスクリーニング
クレアチンキナーゼ (CK)	筋疾患のスクリーニングなど
甲状腺機能 (TSH, free T ₃ , free T ₄)	甲状腺機能異常に伴うミオパチーの鑑別
ビタミン B ₁₂ , 葉酸	ビタミン欠乏に伴う神経障害の鑑別
血清蛋白分画	モノクローナルガンモパシーに伴う末梢神経障害などの鑑別
血清免疫電気泳動	
電解質 (Na, K, Cl, Ca, P など), クレアチニン	電解質異常に伴う神経筋障害などの鑑別
血糖, HbA1c	糖尿病性筋萎縮症の鑑別
脳脊髄液	
細胞数, 蛋白, 糖, 細胞診	中枢神経系感染症, 腫瘍性疾患などの鑑別
必要に応じて実施を検討すべき項目	
血液	
抗核抗体, 抗 DNA 抗体, リウマトイド因子	膠原病の鑑別
抗アセチルコリン受容体抗体, 抗 MuSK 抗体	重症筋無力症の鑑別
抗 HTLV-1 抗体, 抗 HIV 抗体	HTLV-1 関連脊髄症, HIV 神経合併症の鑑別
angiotensin-converting enzyme (ACE)	サルコイドミオパチーの鑑別
乳酸, ピルビン酸	ミトコンドリア病の鑑別
ガングリオシド抗体 (抗 GM1 抗体など), 抗 MAG 抗体	自己免疫性ニューロパチーの鑑別
抗 Hu 抗体など	傍腫瘍性神経症候群の鑑別
hexosaminidase A, B	GM2 ガングリオシドーシス (特に成人型 Tay-Sachs 病) の鑑別
金属 (Pb, Mn, Hg, Cd など)	曝露が想定される場合など, 重金属中毒の鑑別
抗ボレリア抗体	ライム病の鑑別
脳脊髄液	
オリゴクローナルバンド, IgG インデックス	多発性硬化症の鑑別
ガングリオシド抗体など	血液での抗体検査と合わせて必要に応じて実施
尿	
免疫電気泳動	モノクローナルガンモパシーの鑑別
金属 (Pb, Mn, Hg, Cd など)	曝露が想定される場合など, 重金属中毒の鑑別

- 3) Prior DE, Stommel E, Lawson VH, et al. Distribution of serum creatine kinase levels in amyotrophic lateral sclerosis. *Muscle Nerve* 2020; **61**: E16-E18.
- 4) Norris FH, Burns W, U KS, et al. Spinal fluid cells and protein in amyotrophic lateral sclerosis. *Arch Neurol* 1993; **50**: 489-491.
- 5) Verde F, Silani V, Otto M. Neurochemical biomarkers in amyotrophic lateral sclerosis. *Curr Opin Neurol* 2019; **32**: 747-757.

split hand 徴候 (解離性手内筋萎縮) の意義は何か

回答

- split hand 徴候 (解離性手内筋萎縮) とは, 母指側の手内筋 (母指球筋・第 1 背側骨間筋) が萎縮するのに対し, 小指側の筋 (小指球筋) が比較的保たれる所見であり, ALS に特徴的な所見である。

解説

母指球筋のうち短母指外転筋 (abductor pollicis brevis : APB) は第 8 頸髄 (C8)・第 1 胸髄 (T1) 髄節支配, 正中神経支配, 第 1 背側骨間筋 (first dorsal interosseous : FDI) は C8・T1 髄節支配, 尺骨神経支配, 小指外転筋 (abductor digiti minimi : ADM) は C8・T1 髄節支配, 尺骨神経支配であり, split hand 徴候は解剖学的観点から説明することができず, ALS の病態生理と関連した現象であると考えられている¹⁾。

電気生理学的には, 正中神経, 尺骨神経遠位部を電気刺激したときに得られる APB, FDI, ADM の複合筋活動電位 (compound muscle action potentials : CMAP) の振幅を計測し, $APB/ADM < 0.6$ かつ $FDI/ADM < 0.9$ を基準とした場合, ALS 患者では 20% が該当したのに対し, 下位運動ニューロン疾患では 6%, 頸椎症性筋萎縮症では 0% と, ALS において頻度が高かった¹⁾。また, 同 3 筋の CMAP 振幅から算出される split hand index (SI) ($= [APB \text{ 振幅} \times FDI \text{ 振幅}] / ADM \text{ 振幅}$) を用い, 5.2 をカットオフ値とした場合, ALS (< 5.2) での感度 74%, 特異度 80% であると報告された²⁾。また, その後のメタアナリシスでも, split hand 徴候は 50% の ALS 患者にみられ, SI の感度, 特異度は 78%, 81% と報告された³⁾。

split hand 徴候の病態機序として, 母指側と小指側の手内筋の使用頻度の差に基づく酸化ストレスの差, 上位運動ニューロンとのシナプス結合の量の差, 上位・下位運動ニューロンの興奮性の差が考察されている。特に末梢運動神経の軸索膜興奮性は APB, FDI のほうが ADM より高く⁴⁾, 運動皮質興奮性の指標である皮質内抑制機構も APB, FDI のほうが ADM よりも脱抑制を受けているとの報告がある⁵⁾。

また, ALS では母指球筋が萎縮し筋力が低下するのに対し, 同じ C8・T1 支配・正中神経支配である長母指屈筋 (flexor pollicis longus : FPL) の筋力が比較的保たれることも報告されており, split-hand plus sign と提唱されている⁶⁾。

[今後の研究課題]

split hand 徴候や split-hand plus sign の診断的有用性については多施設共同による前向き観察研究が必要である。

文献

- 1) Kuwabara S, Sonoo M, Komori T, et al; Tokyo Metropolitan Neuromuscular Electrodiagnosis Study Group. Dissociated small hand muscle atrophy in amyotrophic lateral sclerosis: frequency, extent, and specificity. *Muscle Nerve* 2008; **37**: 426-430.
- 2) Menon P, Kiernan MC, Yiannikas C, et al. Split-hand index for the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis. *Clin Neurophysiol* 2013; **124**: 410-416.
- 3) Hu N, Wang J, Liu M. Split hand in amyotrophic lateral sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Neurosci* 2021; **90**: 293-301.
- 4) Shibuya K, Misawa S, Nasu S, et al. Split hand syndrome in amyotrophic lateral sclerosis: different excitability changes in the thenar and hypothenar motor axons. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2013; **84**: 969-972.
- 5) Menon P, Kiernan MC, Vucic S. Cortical dysfunction underlies the development of the split-hand in amyotrophic lateral sclerosis. *PLoS One* 2014; **9**: e87124.
- 6) Menon P, Bae JS, Mioshi E, et al. Split-hand plus sign in ALS: differential involvement of the flexor pollicis longus and intrinsic hand muscles. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener* 2013; **14**: 315-318.

神経筋エコー検査の意義は何か

回答

- 末梢神経エコーでは神経や神経根の萎縮を認めることがあるが、早期 ALS では診断感度が低い。
- 筋エコーでは脱神経所見や線維束性収縮が検出できる。
- 現時点では診断基準にエコー所見は含まれず、補助検査としての役割にとどまる。

解説

ALS 診断には画像検査が重要な役割を持つが、侵襲性が低くベッドサイドで施行可能なエコー検査は、近年の機器性能向上により有用性が報告されている¹⁻³⁾。末梢神経エコーの意義としては、①神経腫大を認める脱髄性・炎症性ニューロパチーを除外すること、②ALS における軸索変性を反映する神経萎縮を検出すること、がある。筋エコーの意義としては、①脱神経を反映する筋萎縮と輝度異常を検出すること、②線維束性収縮を検出すること、がある。神経筋エコー検査による所見は Awaji 診断基準や Gold Coast 診断基準に含まれず、現状では補助検査としての役割に過ぎない。

1) 末梢神経エコー

運動神経変性を反映して、ALS の剖検所見では神経根や馬尾で萎縮を認めることが多い。神経エコーでは頸部神経根や末梢神経において ALS 患者の神経萎縮を検出しうることが報告されている⁴⁾。しかし、検査値は健常者との重複があり、検査感度は高くないため診断に用いることは推奨されていない。むしろ、神経腫大を示し ALS との鑑別診断に含まれる多巣性運動ニューロパチー・慢性炎症性脱髄性多発根神経炎 (CIDP)・Charcot-Marie-Tooth 病・神経線維腫症などの除外に有用である。末梢神経エコーの欠点は再現性に乏しいことであるが、厳密な検査プロトコルの確立を行うことにより、ALS のバイオマーカーとして神経萎縮の進行が役立つ可能性がある。

2) 筋エコー

ALS により筋線維の萎縮・変性が生じると、筋エコーで筋萎縮や筋エコー輝度の亢進を認める。これらの所見は ALS の進行に伴い、より顕著になる可能性が高いため、バイオマーカーとして利用できる可能性がある。横隔膜の萎縮は呼吸不全と相関があり、エコーによる評価は呼吸機能検査と異なり患者の意欲に左右されないため客観的指標として有用である⁵⁾。

線維束性収縮は従来肉眼および筋電図で評価されてきたが、深部筋を含む広範な範囲を観察できる筋エコーを用いることにより、針筋電図よりも検査感度が高いという報告がある⁶⁾。萎縮筋では筋収縮が不明瞭になるため、筋エコーでの検出感度が高くない可能性がある。針筋電図

で検出できる線維束自発電位は針電極先端周辺のための狭い範囲であるため検査感度に限界があるが、逆に電位発生源に近接して記録を行うと筋エコーより感度が高い可能性がある⁷⁾。

[今後の研究課題]

神経筋エコーは異なった検者や機器による所見の差が指摘されており、標準的な記録法を確立する必要がある。

文献

- 1) Hobson-Webb LD, Simmons Z. Ultrasound in the diagnosis and monitoring of amyotrophic lateral sclerosis: a review. *Muscle Nerve* 2019; **60**: 114-123.
- 2) Cartwright MS, Walker FO, Griffin LP, Caress JB. Peripheral nerve and muscle ultrasound in amyotrophic lateral sclerosis. *Muscle Nerve* 2011; **44**: 346-351.
- 3) Grimm A, Prell T, Décard BF, et al. Muscle ultrasonography as an additional diagnostic tool for the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis. *Clin Neurophysiol* 2015; **126**: 820-827.
- 4) Nodera H, Takamatsu N, Shimatani Y, et al. Thinning of cervical nerve roots and peripheral nerves in ALS as measured by sonography. *Clin Neurophysiol* 2014; **125**: 1906-1911.
- 5) Pinto S, Alves P, Pimentel B, et al. Ultrasound for assessment of diaphragm in ALS. *Clin Neurophysiol* 2016; **127**: 892-897.
- 6) Misawa S, Noto Y, Shibuya K, et al. Ultrasonographic detection of fasciculations markedly increases diagnostic sensitivity of ALS. *Neurology* 2011; **77**: 1532-1537.
- 7) Bokuda K, Shimizu T, Kimura H, et al. Relationship between EMG-detected and ultrasound-detected fasciculations in amyotrophic lateral sclerosis: a prospective cohort study. *Clin Neurophysiol* 2020; **131**: 259-264.

Questions and Answers (Q&A)

3. 患者・介護者対応

多職種連携診療とは何か

回答

- ALS 患者が多職種の専門家によるアプローチを受けられる診療をいう。

解説

多職種連携診療とは、医師（脳神経内科医，呼吸器内科医，胃瘻造設施行医，リハビリテーション医，精神科医，緩和ケア医など），看護師，薬剤師，リハビリテーション療法士，医療ソーシャルワーカー（社会福祉士），栄養士，治験コーディネーターなどがチームとしてこれらの問題を解決していくシステムである（図1）^{1-3）}。ALS 診療では様々な困難に直面するため，多職種連携診療が最も有効な方法と考えられている。この診療スタイルは，1970 年代にアメリカ

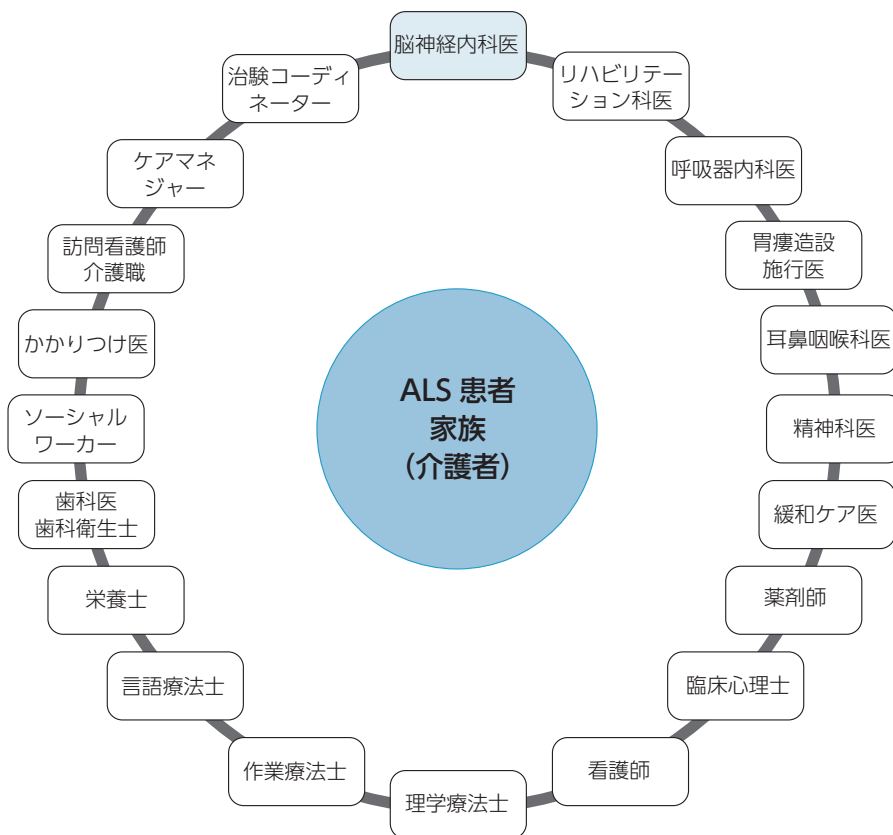


図1 ALS 患者や家族を中心とした多職種のかかわり

合衆国で始まり、その後ヨーロッパ各地に広まった。国によって異なるが、アメリカ合衆国などでは ALS 協会などが認可を行っており、治験などもこれらの認可施設が中心になって行われている。認可の基準は、多職種 of 専門家によって運営されていることであり、専門職種間での連携がとれていることも重要視されている。また ALS 患者は移動に困難を要する場合が多いため、多職種連携診療は 1 回の定期受診で完結することが望ましい。

[今後の研究課題]

海外では、医療費ですべてを負担するのが困難であるため、ALS 協会や治験の収入、さらには個人の寄付によってその運営がまかなわれている場合が多い。ALS 患者の通院も 3 ヶ月に 1 回程度である。患者中心の医療や迅速で効果的な治験を遂行するためにも、わが国の保険診療内で ALS の多職種連携診療が実践可能かの検討が必要である。

文献

- 1) Booklet: Including the Multidisciplinary Team Approach in Your Care. ALS Association. <https://www.als.org/navigating-als/resources/including-multidisciplinary-team-approach-your-care-booklet> (最終アクセス 2023 年 4 月)
- 2) Hogden A, Foley G, Henderson RD, et al. Amyotrophic lateral sclerosis: improving care with a multidisciplinary approach. *J Multidiscip Healthc* 2017; **10**: 205-215.
- 3) Miller RG, Jackson CE, Kasarskis EJ, et al; Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. Practice parameter update: the care of the patient with amyotrophic lateral sclerosis: multidisciplinary care, symptom management, and cognitive/behavioral impairment (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2009; **73**: 1227-1233.

多職種連携診療による効果はどのようなものか

回答

- 多職種連携診療を受けた患者は、生存期間延長や生活の質（QOL）が改善し、さらには肺炎などによる予定外の入院回数が減る可能性がある。

解説

ALSは進行性の疾患であり、月単位で病状が変化する。医学的な問題から心理ケア、社会的問題まで多くの困難が生じるため、脳神経内科の外来受診だけでは十分に対応しきれない。多職種の専門家とともに様々な問題を解決できるような診療形態を構築することが重要である。

これまで、ALSにおける多職種連携診療の効果を検討した研究がいくつか行われてきた。アイルランドの調査では、ALS患者が多職種連携診療を受けることで生存期間が数ヶ月延長し、さらに生活の質（quality of life：QOL）が改善する可能性が示唆された¹⁾。ALS患者が多職種連携診療を受けると、より適切な時期に歩行補助具やコミュニケーションツールが導入されるためと推測されている²⁾。さらに肺炎や脱水などによる予定していない入院回数の減少や、1回の入院期間の短縮も報告されている^{1,3,4)}。以上のことから、2009年に発表されたアメリカ合衆国神経学会のガイドラインでも、多職種連携診療における生命予後延長効果は胃瘻造設や非侵襲的人工換気（non-invasive ventilation：NIV）と同じLevel Bとして推奨された⁵⁾。

[今後の研究課題]

日本におけるALSの多職種連携診療による効果は十分に証明されていないため今後の検討課題である。また、多職種間における連携手段に情報通信技術などが用いられており、その効果を検証する必要がある。今後様々なテクノロジーが開発されると予想されるが、患者のみならず医療者にとって過度の負担にならないことも重要である。

文献

- 1) Traynor BJ, Alexander M, Corr B, et al. Effect of a multidisciplinary amyotrophic lateral sclerosis (ALS) clinic on ALS survival: a population based study, 1996-2000. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003; **74**: 1258-1261.
- 2) Van den Berg JP, Kalmijn S, et al. Multidisciplinary ALS care improves quality of life in patients with ALS. *Neurology* 2005; **65**: 1264-1267.
- 3) Chiò A, Bottacchi E, Buffa C, et al; PARALS. Positive effects of tertiary centres for amyotrophic lateral sclerosis on outcome and use of hospital facilities. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006; **77**: 948-950.
- 4) Rooney J, Byrne S, Heverin M, et al. A multidisciplinary clinic approach improves survival in ALS: a comparative study of ALS in Ireland and Northern Ireland. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2015; **86**: 496-501.
- 5) Miller RG, Jackson CE, Kasarskis EJ, et al; Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. Practice parameter update: the care of the patient with amyotrophic lateral sclerosis: multidisciplinary care, symptom management, and cognitive/behavioral impairment (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2009; **73**: 1227-1233.

どのように病状を説明するか

回答

- 原則として患者本人に病状説明をする。説明の場には患者の同意を得て家族、介護者、多職種と同席を促す。患者より先に家族や介護者に病状説明をすることはしない。
- 患者の気持ちに配慮しながら、十分な時間をとって病気の全体像を説明する。多職種の専門家から具体的な医療的・社会的ケアについても説明する。
- 十分な理解や納得が得られていない場合には、繰り返し説明を行う。対象者の理解や受容の状態によっては、段階的に説明を行うことも考慮する。

解説

1) 病状説明の対象

ALSの病状説明は患者および家族に対して過酷なものとなるが、認知症やうつなどによって意思決定能力が低下している場合を除き、初回から本人に病状説明を行う。患者より先に家族や介護者に病状説明をすることはしない。高齢であっても説明を受け入れられる精神・認知機能がある場合は病状説明を行う。説明に先立ち、患者の精神・認知機能を評価する。うつや認知症がある場合にはそれらの状態に配慮し、病状説明の仕方について慎重に検討する(Q&A 3-6 参照)。

病状説明にあたり多くの患者が不安を感じている¹⁾。説明の場には患者の同意を得て家族、介護者、多職種と同席を促す。2002年にALS患者会が施行したALS患者236名(男性154名、女性82名)に対する調査では、病状説明に関する希望として、「家族といっしょに」が79%、「患者のみに」が12%という結果であった²⁾。さらに、看護師、医療ソーシャルワーカー、ケアマネジャーなど、問題解決をともに行っていくことになる多職種も参加することが望ましい(Q&A 3-1, Q&A 3-2 参照)。

2) 病状説明の方法

説明にあたり、患者自身がどこまで知っておきたいと思っているかを把握することが重要である^{3,4)}。

最新の治療、治験、進行に関する大きな個人差、緩和ケアで苦痛を取り除けることを十分説明することで前向きな気持ちを失わせないように配慮し、希望を与えることが重要である。また、多職種の専門家から具体的な医療的・社会的ケアについても説明する。十分な説明を行うために、余裕のある説明時間が必要である^{1,5,6)}。近年は患者自身がインターネットなどを通じて独自にALSに関する情報を収集できる。しかし、書かれている内容を正確に理解することはしばしば困難であり、そもそも情報源の信頼性が低い場合もある。病状説明においてはコミュニケーション方法が重要であるが、コミュニケーションは双方向であり、患者や家族の言葉(捉え

表 1 病状説明に際して注意すべきこと チェックリスト

<ul style="list-style-type: none"> * 病状説明をする前に環境を整え、家族構成、病歴、精神・認知機能、診察所見、検査結果などの患者情報を知っておき、すべての情報を手元に持っておく。 * 十分な時間をとって（可能であれば 45～60 分）中断されないように院内コールも預けるもしくはサイレントモードにする。時間が限られている場合はあらかじめ患者に伝える。 * 患者の同意を得て家族、主介護者に加えて看護師、医療ソーシャルワーカー、ケアマネジャーなど多職種が同席することが望ましい。 * 患者が現状をどのように捉えており、病気をどの程度知りたいと思っているのかをつかむ。 * すべての情報を一度に伝える必要はない。相手のペースに合わせて数回に分けて詳しく説明していく。 * 温かみを持ち、注意を払い、尊重し、正直で思いやりを持つこと。過度に感傷的にならないように注意する。 * 重要な情報は最初に伝えるようにする。その際、患者にとって厳しい情報はよい情報といっしょに伝える。患者の動揺が大きいからといって悪い情報を伝えたのみで終わることのないようにする。患者や家族の反応をみながら、伝える内容、量、伝え方を調節する。 * 患者の理解に誤解がないか、どのように感じているのか（悲観的なのか、非現実的な期待を持っていないかなど）を探る。 * 患者が理解しやすい表現や語彙を用いる。 * 過度に直接的な表現や実施可能な治療までも否定するような表現（「治療法はありません」、「当院ですることはありません」など）はすべきでない。 * 質問する時間を頻回にかつ十分とる。 * 全体を通して病状や予後など個人差が大きい疾患であり、インターネットや本に書いてあることが必ずしもあてはまらないことを説明する。 * 治癒を望めない状態であっても、病状を改善する様々な方法があることを伝える。具体的には、症状緩和のための治療はあること、実際の生活を少しでも楽に過ごすためのケアや補助があること、合併症は治療できること、病院および施設連携などによって最後まで責任をもってかかわっていくことを説明する。 * 患者の機能を維持するためにあらゆることを行うが、患者の治療に対する意思決定は尊重されることを保証する。 * 治療方針が決定できない場合、催促せず方針決定の妨げになっていることを確認し説明を加える。後日方針を聞かせてもらってもいいことも伝える。 * 治療方針を決定しても、あらためてその方針を変更してもよいと伝える。 * 患者が望めばセカンドオピニオンにも同意する。 * どうしてこのような伝え方をしたかについても説明を加える。 * 病状説明のあとに動揺が大きくないかを多職種連携診療チームで見守る。 * 十分な理解や納得が得られていない場合には、繰り返し説明を行う。 * 理解や受容の状態によっては、段階的に説明することも検討する。

(筋萎縮性側索硬化症診療ガイドライン 2013⁸⁾ および SPIKES³⁾ より作成)

方や理解など)に耳を傾け、質問に対しても時間をかけて丁寧に回答する。

3) 病状説明後の対応

病状説明後、患者および家族の病気に対する理解やその受容は大きく変化し、また揺れ動くことが多いので、病状説明後の心理的变化に注意する必要がある。病気の進行、経管栄養、呼吸補助などについて十分な理解や納得が得られていない場合には、説明を繰り返し行うことも大切である。また、理解や受容の状態によっては段階的に説明をすることも考慮する。治療方針を決定したあとでも、あらためてその方針を変更してもよいと伝えることも大切である。

一般的な病状説明の際の注意点、話すべき内容を示した(表 1, 表 2)。

[今後の研究課題]

オーストラリアの脳神経内科医を対象とした 2014 年の匿名調査では、脳神経内科医の 70% 近くが運動ニューロン疾患の診断を伝えることは困難であると感じ、その際にストレス・不安を感じていた。また、患者の感情に対応するためのトレーニングやガイドラインの開発に関心

表2 病状説明に際して話すべきこと チェックリスト

診断にいたった理由
<ul style="list-style-type: none"> ・診察所見のまとめやそこからわかったこと ・検査の目的、結果、そこからわかったこと
ALS についての一般論（原因、遺伝、頻度、病態の概要）
<ul style="list-style-type: none"> ・主な症状（上下肢麻痺、球麻痺、コミュニケーション障害、呼吸筋麻痺） ・今後の予想される症状およびその対処（リハビリテーション、補助療法、経管栄養、呼吸補助機器など） ・患者が病気の経過を知りたい場合にはおおよその進行とその予後について話すが、個人差が大きいことや、予測には限界があることを認識させる。予後は個人差が大きく、5年、10年もしくはそれ以上生存する可能性があることに言及する。
現在提供できる治療
<ul style="list-style-type: none"> ・リルゾールとエダラボンは完治させる薬ではないが予後を改善する可能性があること ・症状を緩和する方法が種々あること ・治療の選択は自己決定が原則であり、自ら理解し選択することが必要となること ・提供可能な治験について ・栄養の重要性、嚥下障害が生じた場合の経管栄養（胃瘻など） ・呼吸障害が生じた場合の呼吸補助（非侵襲的陽圧換気、気管切開下人工呼吸）
社会制度利用について
<ul style="list-style-type: none"> ・指定難病制度、介護保険、障害者総合支援法、患者支援組織（患者会など）など
今後の生活を支えるシステムについて
<ul style="list-style-type: none"> ・患者のことを継続的に気につけ、医療・福祉連携で支えていくこと ・介護の補助、在宅医療、施設、病院、レスパイト入院など
経済的支援について
<ul style="list-style-type: none"> ・休職手当、傷病手当金、障害年金、生命保険高度障害、指定難病制度など
避けるべきこと
<ul style="list-style-type: none"> ・不十分な情報を与える、患者が知りたがらない情報を与える、無感情に情報を伝える、希望を失わせる

(筋萎縮性側索硬化症診療ガイドライン 2013⁸⁾ および SPIKES³⁾ より作成)

を示した⁷⁾。病状説明時のコミュニケーションスキル向上のための取り組みが今後さらに求められる。

文献

- 1) Hirayama T, Izumi Y, Nakayama Y, et al. Communicating the diagnosis: a survey of patients with amyotrophic lateral sclerosis and their families in Japan. *Acta Neurol Belg* 2022; **122**: 471-478.
- 2) 湯浅龍彦, 水町真知子, 若林佑子, ほか. 筋萎縮性側索硬化症のインフォームド・コンセント—ALS とともに生きる人から見た現状と告知のあり方. *医療* 2002; **56**: 338-343.
- 3) Baile WF, Buckman R, Lenzi R, et al. SPIKES: a six-step protocol for delivering bad news: application to the patient with cancer. *Oncologist* 2000; **5**: 302-311.
- 4) EFNS Task Force on Diagnosis and Management of Amyotrophic Lateral Sclerosis: Andersen PM, Abrahams S, Borasio GD, et al. EFNS guidelines on the clinical management of amyotrophic lateral sclerosis (MALS): revised report of an EFNS task force. *Eur J Neurol* 2012; **19**: 360-375.
- 5) Borasio GD, Sloan R, Pongratz DE. Breaking the news in amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol Sci* 1998; **160** (Suppl 1): S127-S133.
- 6) McCluskey L, Casarett D, Siderowf A. Breaking the news: a survey of ALS patients and their caregivers. *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord* 2004; **5**: 131-135.
- 7) Aoun SM, Breen LJ, Edis R, et al. Breaking the news of a diagnosis of motor neurone disease: a national survey of neurologists' perspectives. *J Neurol Sci* 2016; **367**: 368-374.
- 8) 日本神経学会（監修）. どのように告知し、病状を説明するか. 筋萎縮性側索硬化症診療ガイドライン 2013. 南江堂, p.46-49, 2013.

診断が確定していない場合にどのように話すか

回答

- 診断確定前でも ALS の可能性が高いと判断されるのであれば、現在医療者がどのように捉えているかを説明する。
- ALS の可能性が否定できない場合には、診断は確定していないがその疑いがある旨を伝え、診療を継続する。

解説

ALS の診断確定は難しい場合もあり、診断が確定していないのに予後の悪い病気であるということをお話すべきなのか迷うことも多い。

1) 臨床的に ALS と判断できるが、診断基準を満たさない場合

診断の確定は通常、診断基準を満たすかどうかで行われているが、診断基準はどのような目的で作成されたかにより感度や特異度が異なる。El Escorial 診断基準や改訂 El Escorial 診断基準は臨床試験を目的にした典型的な ALS を抽出するための診断基準であるため、診断基準を満たさない症例が生じる。El Escorial 診断基準で ALS と診断した 388 例の検討では死亡した 254 例中の 25 例 (10%) が possible または suspected の診断カテゴリにとどまった¹⁾。Kano らは診断までの期間が全体で 13.1 ヶ月、球型が 9.2 ヶ月、四肢型が 15.2 ヶ月と報告している²⁾。Updated Awaji 診断基準は改訂 El Escorial 診断基準よりも感度が高い。これらの診断基準は筋電図所見を取り入れているので、臨床的に ALS が疑わしい場合でも、診断については電気生理学的検査を実施してから説明すべきである (Q&A 2-5 参照)。

しかし、診断グレードを採用した診断基準は煩雑で、評価者間での信頼性の低さが問題となる。日本においては厚生労働省研究班で臨床に即して作成された診断基準があり指定難病申請の際に用いられている。しかし、下位運動ニューロン徴候のみの進行性筋萎縮症の病型では、本診断基準も満たさない症例も少なくない。一部の患者では診断基準を満たすまでの時間を要し、それまでに機能低下が進行し経管栄養や呼吸補助などの医療処置が必要となることもある。患者自身の人生設計を考えるうえでも重要な情報となりうるので、診断基準を満たさなくても ALS の可能性が高いと判断されるのであれば、現在医療者がどのように捉えているかを説明することを推奨する。

2) ALS かどうか判断が難しい場合

ALS かどうか判断が難しいこともあるが、その場合は疑いがあることを説明する。可能性のある疾患として ALS をあげる場合には、患者の心理的負担が大きいことも念頭に置いて説明し、その後の反応も注意深く観察する必要がある。

[今後の研究課題]

Gold Coast 診断基準では、ALS か ALS でないかという二分化を念頭に、診断グレードが廃止された³⁾。この基準でどのような病態が、ALS と診断できないが疑いはある状態に該当するのか、またその頻度はどのようなものかを検証する必要がある (Q&A 2-5 参照)。

文献

- 1) Traynor BJ, Codd MB, Corr B, et al. Clinical features of amyotrophic lateral sclerosis according to the El Escorial and Airlie House diagnostic criteria: a population-based study. *Arch Neurol* 2000; **57**: 1171-1176.
- 2) Kano O, Iwamoto K, Ito H, et al. Limb-onset amyotrophic lateral sclerosis patients visiting orthopedist show a longer time-to-diagnosis since symptom onset. *BMC Neurol* 2013; **13**: 19.
- 3) Shefner JM, Al-Chalabi A, Baker MR, et al. A proposal for new diagnostic criteria for ALS. *Clin Neurophysiol* 2020; **131**: 1975-1978.

遺伝についてどのように説明するか

回答

- 家族歴や近親婚がない場合は、遺伝性の可能性は低いことを説明する。
- 家族歴の明らかな患者が情報を求めた際には、ALS の遺伝についても説明する。
- 遺伝子検査については遺伝カウンセリングを活用するなど、倫理的配慮を十分に行う。

解説

遺伝性（家族性）ALS について既報告をまとめたシステマティックレビューでは、前向き人口ベースの患者登録データをまとめると、家族歴のある ALS は 5.1% であると結論している¹⁾。また、日本の前向き研究の結果からは、孤発性でも 3.0% は既知の ALS 原因遺伝子に異常を認めると報告された²⁾。ALS の原因について説明する際、一般論として、一部は遺伝性であるが、家族歴や近親婚がない場合には遺伝性の可能性は低いことを説明する（Q&A 1-1, Q&A 1-2 参照）。

近年 ALS の遺伝子異常が次々と発見され、ALS の病態理解に大きな進展をもたらしている。遺伝子研究の成果は重要な情報となる一方で、遺伝性疾患と認定されることは血縁者にもかわる問題となる。そのような心理的負担に十分に配慮する必要がある。また、遺伝性 ALS の治療には進捗がみられ、SOD1 遺伝子異常による ALS には核酸医薬も実用化されつつある。今後、遺伝についての説明は治療や研究の進歩を反映させた内容が求められる（Q&A 1-10 参照）。

難治性疾患の遺伝情報を知ることは、直接的に治療に結びつく場合を除いては不利益な面が多い。家族歴が濃厚な場合は患者自身が遺伝性である可能性を自覚している場合が多いが、このような場合でも、遺伝性の確定診断を受け入れることへの抵抗感、社会的な偏見への不安などに配慮して説明が行われるべきである。さらに、遺伝子診断をするかどうかということに関しても、遺伝カウンセリングの情報を伝えて十分な配慮がなされるべきである。わが国でも遺伝カウンセリング体制が整備されつつあり、遺伝性神経疾患ガイドラインなどを参照するとよい^{3,4)}。

[今後の研究課題]

一部の遺伝性 ALS に対して核酸医薬が開発され治験が開始されている。今後、遺伝性 ALS に対して核酸医薬が実用化されたとき、遺伝子診断の実施が求められるため、その体制づくりが必要である。

文献

- 1) Byrne S, Walsh C, Lynch C, et al. Rate of familial amyotrophic lateral sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2011; **82**: 623-627.

- 2) Nakamura R, Sone J, Atsuta N, et al; Japanese Consortium for Amyotrophic Lateral Sclerosis Research (JaCALS). Next-generation sequencing of 28 ALS-related genes in a Japanese ALS cohort. *Neurobiol Aging* 2016; **39**: 219.e1-e8.
- 3) 日本人類遺伝学会. 遺伝性疾患の遺伝子診断に関するガイドライン.
- 4) 日本神経学会 (監修), 「神経疾患の遺伝子診断ガイドライン」作成委員会 (編). 神経疾患の遺伝子診断ガイドライン 2009, 医学書院, 2009.

認知症やうつがある ALS の病状説明や治療方針の選択の支援はどのように行うか

回答

- 認知症を合併している場合、家族（キーパーソン）、主介護者とともに病状説明を行う。
- うつを合併している場合、精神科医の見解を参考にして家族（キーパーソン）、主介護者と相談のうえ、病状説明の実施方法を検討する。
- 認知症やうつによって意思決定能力が低下している場合、患者の考え方をよく理解している家族などと相談し、最善の選択を考える。

解説

ALS では認知症やうつを合併する例もあり、どのように病状説明をしたほうがよいのかは迷うことも多い。認知機能障害やうつがあっても患者本人が治療選択に関してある程度意思を示した場合、どこまでメリットとデメリットを理解したうえでの意思決定であるのか、判断が困難な場合もある。生命予後に直結するような意思決定のみならず日常ケアの場面においても、単純に本人の言葉に従うのがよいのか悩ましいこともある。

1) 認知症を合併している場合の病状説明

ALS に合併する前頭側頭型認知症としては行動障害型の割合が多いが、軽度から中等度の前頭側頭葉の機能低下や言語の異常は日常的な臨床検査では検出されず、詳細な検査でのみ検出される場合もあるため、認知機能障害の合併については常に念頭に置いておかなければならない (Q&A 1-3, Q&A 1-5 参照)¹⁾。また、高齢発症の ALS が増加していることもあり、前頭側頭型認知症以外の認知症疾患を合併している場合もある (Q&A 5-1 参照)。

ALS に認知症を合併している場合、家族（キーパーソン）、主介護者とともに病状説明を行う。認知症も重度でなければ、患者は状況を理解できることが多い。病初期からまったく理解できないほど認知機能障害が進行している例はまれである (Q&A 1-3 参照)。また、家族とともに本人にも説明することで本人に隠しているという家族の精神的負担を軽減することにもなる。しかし、一度説明しても十分理解できていない場合や誤解している可能性もあるため、意思決定や治療方針の話し合いは継続的に実施する。

2) うつを合併している場合の病状説明

うつを合併している場合には、生命にかかわる重大な情報を伝えることでうつ状態がさらに悪化する可能性があるため、精神科医とよく相談のうえ、家族（キーパーソン）の了承を得ながら病状説明を進める。病名を伝えなくとも患者は進行する状態を実感することになるため、現状に対する説明が不十分であることが、かえって不安症状の悪化や医療不信につながることも

ある。生命予後まで説明しない場合でも、現状の説明や治療法の説明は必要である。ALSにおいて中等症以上のうつが1/3以上に合併しており、初診時に重症であるほど合併率が高い(Q&A 1-3 参照)²⁾。また、うつは生存率やQOLの低下と関連している。うつが合併が疑われる場合は精神科医と連携し、うつの治療も検討すべきである(Q&A 5-2 参照)。

3) 認知症やうつで意思決定能力が低下している場合の治療方針

認知症やうつのため意思決定能力が低下している場合には、本人にとって最善となるように治療法を選択する。主介護者のみに判断を委ねるのは多大な精神的負担となるため、本人に代わって判断する人物(代理意思決定者)(Q&A 3-10 参照)と、治療選択についての現状を把握している多職種連携診療チーム(Q&A 3-1, Q&A 3-2 参照)が、倫理コンサルテーションも活用し検討することが望ましい^{3,4)}。家族は本人のことをよくわかっているという面と介護や経済的問題など利害関係もある面の両者に留意する。

[今後の研究課題]

前頭側頭型認知症を合併したALS患者の治療・ケア方針の希望にスタッフが対応できていないという事例は学会発表などで散見されるが、その実態は不明である。それらの既報告やALSを伴わない前頭側頭型認知症患者が身体合併症を生じた場合の病状説明や治療方針の選択の支援について、研究が必要である。

文献

- 1) Swinnen B, Robberecht W. The phenotypic variability of amyotrophic lateral sclerosis. *Nat Rev Neurol* 2014; **10**: 661-670.
- 2) Thakore NJ, Pioro EP. Depression in ALS in a large self-reporting cohort. *Neurology* 2016; **86**: 1031-1038.
- 3) 厚生労働省. 終末期医療の決定プロセスに関するガイドライン.
<https://www.mhlw.go.jp/shingi/2007/05/dl/s0521-11a.pdf> (最終アクセス 2023年4月)
- 4) 厚生労働省. 「人生の最終段階における医療の決定プロセスに関するガイドライン」の改訂について.
<https://www.mhlw.go.jp/stf/houdou/0000197665.html> (最終アクセス 2023年4月)

病状説明において生命予後はどのように伝えるか

回答

- 個々の患者の臨床表現型に即した生命予後を伝える。また、体重の維持や非侵襲的人工換気 (NIV) の導入などが生命予後の改善につながることも強調する。
- 気管切開下人工換気 (TIV) 導入の有無により患者の生命予後が異なってくる。将来導入した際のコミュニケーション手段、介護や経済的な問題までシミュレーションをしながら伝える。

解説

1) 個々の患者の臨床表現型に即した生命予後を伝える

病状説明の対象、方法に関してはすでに解説した (Q&A 3-3 参照)。気管切開下人工換気 [tracheostomy (and) invasive ventilation : TIV] を施行しない場合の中央値は 48 ヶ月で、死因としては呼吸不全、肺炎が半数以上を占めている¹⁾。一般的に高齢発症で球麻痺型患者の生命予後が悪いとされているが、近年の報告から薬物療法に限らず、体重の維持や非侵襲的人工換気 (non-invasive ventilation : NIV) 導入、多職種連携診療が生命予後改善につながる事が示唆されてきた²⁻⁴⁾。これらの情報を伝えながら、ALS 患者や家族が希望を持ちながら前向きな気持ちになるよう配慮する。

ALS の臨床経過は非常に多彩であり、発症して 1 年以内に死亡する患者が約 1 割、10 年経過しても TIV なしで生存している患者も約 1 割いると報告されている⁵⁾。また、臨床表現型別で生命予後に差があり、上位運動ニューロン徴候を欠く flail arm, flail leg 亜型では、それぞれ平均生存期間が 76.8, 75.9 ヶ月と一般的な ALS (球麻痺型 : 33.5 ヶ月, 脊髄発症型 : 45.2 ヶ月) と比較し長い⁶⁾ (Q&A 1-8 参照)。ALS 患者がこれらの亜型であった場合、患者にとって有益な情報であるため積極的に伝えていく。また、ALS の進行に関して、改訂 ALS 機能評価尺度 (ALSFRS-R) の変動から観察すると 25% の患者で 6 ヶ月以上進行が止まるという報告がある⁷⁾。症状が急激に進行している患者に対しても、ALS の進行は一定ではないと伝えることは安心につながる。その他、ALS の治験を含めた最新の情報を伝えるなど、患者や家族にとって前向きになれるような情報を提供する。

生命予後を正確に伝えることは容易ではないが、患者がおおよその生命予後を知ることにより、症状が軽度の段階で旅行や遠い親戚、友人に会うなど充実した余生を送ることも可能になる。逆に生命予後を知ることによって、うつになる場合もあり、患者や家族の性格や理解力などを見極めながら伝える。近年、患者は医師からの病状説明に加えインターネットや書籍を通じて容易に情報を得ることができる。しかし、ALS という病気をひとくくりで説明している場合が多く、生命予後も含め個々の患者に対応した説明とは言い難い。

2) TIV 導入の場合

TIV を導入することによって生命予後はまったく異なってくる (Q&A 1-7 参照)。死因も生存期間の長さを反映し、呼吸不全や肺炎に加え、心疾患や悪性腫瘍の割合が増える。さらには突然死 (心停止) が起こる事例も報告されている⁸⁾。TIV により延命は可能であるが、ALS 自体の進行を止めることは不可能であること、筋力低下に加えコミュニケーションが困難になることを説明する。インターネットや書籍などの情報には、ALS 患者では眼球運動障害はきたさないという内容もみられるが、これは病初期のことであり、進行とともに障害され文字盤や視線入力装置の使用が次第に困難あるいは不可能になる場合があることを伝える⁹⁾。また日本の現時点において、TIV の中止が困難であることも説明する。これらの点を考慮しながら医療ソーシャルワーカーとも連携し、TIV を導入した際の 5 年、10 年あるいはそれ以上先の介護や経済面などの負担をシミュレーションしておく必要がある。多職種が連携しながら TIV 導入の意思決定を支援するが、方針を決められない、またはいったん決定しても気持ちが揺れ動く患者もいる¹⁰⁾。意思を変えることは自由であることも伝え、精神的な負担を軽くすることも重要である。一方で、将来 TIV 導入を選択した患者に対しては、十分に迷ったうえでの決断であるのか、医療者側から時折確認することも必要である。

[今後の研究課題]

医療者の限られた時間のなかで、いかに患者・家族と時間をかけて話し合うかが今後の課題である。わかりやすいパンフレットやビデオ教材などの開発、活用が期待される。

文献

- 1) Hayashi N, Atsuta N, Yokoi D, et al. Prognosis of amyotrophic lateral sclerosis patients undergoing tracheostomy invasive ventilation therapy in Japan. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2020; **91**: 285-290.
- 2) Knibb JA, Keren N, Kulka A, et al. A clinical tool for predicting survival in ALS. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2016; **87**: 1361-1367.
- 3) Shimizu T, Nakayama Y, Matsuda C, et al. Prognostic significance of body weight variation after diagnosis in ALS: a single-centre prospective cohort study. *J Neurol* 2019; **266**: 1412-1420.
- 4) Traynor BJ, Alexander M, Corr B, et al. Effect of a multidisciplinary amyotrophic lateral sclerosis (ALS) clinic on ALS survival: a population based study, 1996-2000. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003; **74**: 1258-1261.
- 5) Traynor BJ, Codd MB, Corr B, et al. Clinical features of amyotrophic lateral sclerosis according to the El Escorial and Airlie House diagnostic criteria: a population-based study. *Arch Neurol* 2000; **57**: 1171-1176.
- 6) Wijesekera LC, Mathers S, Talman P, et al. Natural history and clinical features of the flail arm and flail leg ALS variants. *Neurology* 2009; **72**: 1087-1094.
- 7) Bedlack RS, Vaughan T, Wicks P, et al. How common are ALS plateaus and reversals? *Neurology* 2016; **86**: 808-812.
- 8) Shimizu T, Hayashi H, Kato S, et al. Circulatory collapse and sudden death in respirator-dependent amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol Sci* 1994; **124**: 45-55.
- 9) Nakayama Y, Shimizu T, Mochizuki Y, et al. Predictors of impaired communication in amyotrophic lateral sclerosis patients with tracheostomy-invasive ventilation. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener* 2015; **17**: 38-46.
- 10) Yanagihashi M, Sugisawa T, Fuchimoto M, et al. Contradictory responses to the COVID-19 pandemic in amyotrophic lateral sclerosis patients and their families and caregivers in Japan. *Intern Med* 2021; **60**: 1519-1524.

進行に即した医療処置についての説明はどのようにするか

回答

- 患者の生活、介護環境を把握したうえで、診断後早期から時間をかけて説明する。

解説

1) 説明内容について

進行に即した医療処置を行うためには、患者・家族がその必要性を十分に理解することが必須である。各処置の医学的な意味を説明し、生命予後の延長や緩和にどう影響するかを説明していく。十分な説明に加え、患者・家族が受け入れるまでの時間を考えると、早期のALS診断が重要となる。診断がついた段階ですでに機能低下が進行し、早急な胃瘻造設などの医療処置が必要になると、患者・家族の十分な理解をしたうえでの施行が困難になる。

医療処置に関しては、栄養 (Q&A 6 参照)、呼吸 (Q&A 7 参照) に関するものからコミュニケーション (Q&A 9 参照)、各種対症療法 (Q&A 5 参照)、心理ケア・終末期ケア (Q&A 3-11, Q&A 3-13 参照) まで様々である。これらを一度に説明するのは困難であるため、患者の病状をみながら優先順位を決めて説明するなど工夫が必要である。ここで重要なのは、生命予後改善や心理ケアの観点から、推奨される処置は“治療”と考えしっかりと勧めることである。胃瘻造設や非侵襲的人工換気 (non-invasive ventilation : NIV) 導入などを単に選択肢を示し、“あなたが希望すれば施行します”といった対応は不親切で、患者側はさらにストレスを抱えてしまう。また勧めるにあたっては事前に患者の生活、介護環境を把握し配慮する。たとえば一人暮らしでかつ筋力低下などにより胃瘻やNIVが使用できなければ勧めても有効ではない可能性がある。介護保険や障害者総合支援法の申請、家族への指導、さらにはヘルパーを探すなど、社会制度を利用した介護環境を整えることも同時に行う。

2) 説明時期について

胃瘻やNIVなどそれぞれ導入推奨時期の目安はある。しかしALSの進行の早さや、災害やウイルス感染流行などで通院が困難になることも想定し、説明は早い段階から行うほうがよい。コミュニケーション機器の導入に関しても同様で、リハビリテーション医、療法士と相談しながら、次のステップで導入するツールを決め、練習を開始する (Q&A 9 参照)。

一方、気管挿管や気管切開、気管切開下人工換気 [tracheostomy (and) invasive ventilation : TIV] の医療処置に関しては、施行するという選択をした場合、開始後の中止は困難である。そのためTIV施行によるメリットとデメリット、さらには選択しない場合の対症療法について十分に時間をかけての説明が必要である。TIVの問題はほかの推奨される医療処置とは異なり、患者も最後まで迷うことが多いため、早い段階で説明することが必要になる^{1,2)}。

最後にこれらの医療処置の説明は、胃瘻造設施行医や呼吸器内科医、リハビリテーション療

法士，医療ソーシャルワーカーなどを含めた多職種で連携して行うことが重要である。脳神経内科医の負担軽減に加え，多くの専門職のスタッフから説明を受けることによって，迷いや不安，疑問が解決する場合もある。また患者や家族が医療処置をしないという選択肢を選んだ場合でも，その後の対応について継続して話し合う必要がある。患者の気持ちが変化することも念頭に，患者の理解の程度を再確認したり，説明内容を補完したりすることを多職種で心がけていく。

[今後の研究課題]

脳神経内科の単科病院や，規模の小さな病院では，多職種が ALS 患者のためだけに連携して対応するのは容易ではない。かかりつけ医（訪問診療医）やヘルパーなども含め，情報通信技術などを用いた円滑な情報共有が今後の課題である。

文献

- 1) ALS Association. Booklet: Including the Multidisciplinary Team Approach in Your Care. <https://www.als.org/navigating-als/resources/including-multidisciplinary-team-approach-your-care-booklet> (最終アクセス 2023 年 4 月)
- 2) Hogden A, Foley G, Henderson RD, et al. Amyotrophic lateral sclerosis: improving care with a multidisciplinary approach. J Multidiscip Healthc 2017; 10: 205-215.

手術を受ける際の注意点は何か

回答

- 全身麻酔を要する手術を行う際は、ALS 患者の呼吸機能、進行の程度、予後に加え、気管切開下人工換気 (TIV) 希望の有無を確認しながら慎重に対応する。
- 脊椎症の手術に関しては、改善が認められる可能性は低く、生存期間が延長する報告もない。
- 呼吸機能が低下している患者の胃瘻造設術では、非侵襲的人工換気 (NIV) 使用下で行うことが望ましい。

解説

1) 全身麻酔を要する手術

ALS 患者が全身麻酔を要する手術を行う場合は、呼吸機能低下の程度により抜管できない可能性があることを十分に考慮する必要がある。ALS の進行の程度、予想される予後を考え、気管切開下人工換気 [tracheostomy (and) invasive ventilation : TIV] を希望されない患者に対しては、手術をしないことも念頭に入れる必要がある。手術を行う際でも、短時間作用型の麻酔薬、鎮痛薬を用い、筋弛緩薬を使用する際も、拮抗薬がある薬剤を使用することが望ましい¹⁾。

ALS 患者における全身麻酔を要する手術に関するデータは限られているが、最近の ALS 患者における癌手術の報告では、TIV を使用している患者においては術後の呼吸機能悪化のリスクを考慮する必要がないため、比較的安全に癌手術を行える可能性があるとしている²⁾。

2) 脊椎症の手術

ALS による症状と後方視的に判断された脊椎症の手術をした ALS 患者 47 人の調査では、86% で改善がみられず、かつ生存期間も延長しなかった³⁾。さらに ALS 患者において、脊椎手術が疾患進行を促進させた可能性を示唆する報告もある⁴⁾。これらのことから、ALS 患者が手術適応のある脊椎症を合併していても、可能な限り保存的な治療で対応することが望ましい。

3) 胃瘻造設術

ALS 患者にとって必要な手術といえば、局所麻酔下での経皮内視鏡的胃瘻造設術があげられる。胃瘻造設術に関しては、ALS 患者の体重安定化の面からも推奨されているが、造設後 30 日以内に死亡した患者の平均%努力肺活量 (forced vital capacity : FVC) が 34.3 であり、呼吸機能低下がみられる患者ではリスクがみられた。一方で%FVC が 50 未満の 30 例の患者に対して非侵襲的人工呼吸器を用いながら胃瘻造設したところ、造設後 30 日の生存率が 100%であった⁵⁾。呼吸機能が低下した患者の胃瘻造設は、非侵襲的人工換気 (non-invasive ventilation : NIV) を使用することにより安全に施行できることが示唆されている (図 1)。



図1 NIVを併用しながらの胃瘻造設例
(フィリップス社 AF541 フルフェイスマスク®)

[今後の研究課題]

ALS患者では呼吸機能低下、咳嗽力の低下がみられ合併症のリスクが高く、一般的な全身麻酔下による手術適応とは異なると考えられる。特にTIV導入を希望していない患者が、全身麻酔下で安全に抜管できる目安となる呼吸機能や咳嗽力の検討が今後の課題である。

文献

- 1) Prabhakar A, Owen CP, Kaye AD. Anesthetic management of the patient with amyotrophic lateral sclerosis. *J Anesth* 2013; **27**: 909-918.
- 2) Nishi M, Miyamoto R, Shima K, et al. Robot-assisted total gastrectomy for gastric cancer in a patient with amyotrophic lateral sclerosis receiving long-term tracheostomy invasive ventilation. *Int Cancer Conf J* 2021; **10**: 318-323.
- 3) Yoshor D, Klugh A 3rd, Appel SH, Haverkamp LJ. Incidence and characteristics of spinal decompression surgery after the onset of symptoms of amyotrophic lateral sclerosis. *Neurosurgery* 2005; **57**: 984-989.
- 4) Pinto S, Swash M, de Carvalho M. Does surgery accelerate progression of amyotrophic lateral sclerosis? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2014; **85**: 643-646.
- 5) Sancho J, Servera E, Chiner E, et al. Noninvasive respiratory muscle aids during PEG placement in ALS patients with severe ventilatory impairment. *J Neurol Sci* 2010; **297**: 55-59.

意思決定をどのように進めるか

回答

- 患者、家族や介護者と多職種 of 専門家が情報を共有しながら、意思決定までのプロセスを重視した協働意思決定 (shared decision making) を進める。
- 患者が自分で決められない場合には、本人をよく知る代諾者の意見を参考に、チームで倫理的視点を共有しながら進めることが求められる。

解説

1) ALS における協働意思決定

意思決定に関しては、パターンリズム (父権主義) から脱却し、インフォームド・コンセントさらには、協働意思決定 (shared decision making : SDM) へと、調和的アプローチへの変遷がみられる¹⁾。

患者と医療者が対等な立場で、ともに意思決定を実践する協働意思決定の過程として、以下の4段階が提唱されている²⁾。

- ①患者-医療者の関係構築：意思決定の必要性を理解し、患者・医療者の関係が対等なパートナーであることを認識する。
- ②選択肢の情報提供：可能なすべての選択肢を同等のものとして提示し、選択肢のメリット・デメリットの情報を交換する。
- ③選択肢の審議：医療者は、患者の理解と期待を評価し、患者は意向・希望を提示し、合意に向けて話し合う。
- ④意思決定の実行：意思決定を共有する。共有した意思決定の評価や見直しをする時期を相談する。

患者は意思決定を先延ばしにする傾向があり、事前指示を完了する要因は「疾患の進行」との報告がある³⁾。つまり、限界にならないと決められないともいえ、それでは間に合わない場合もある。Q&A 3-3~3-8にあるように、場面ごとに継続的な病状説明を経ること、特に人工呼吸の選択など生命を延長させる治療についての話し合いは定期的に行うべきとされる⁴⁾。できるだけ早期に多専門職種による支援を開始し、身体症状の緩和や日常生活動作 (activities of daily living : ADL) 維持のためのケアを実践しながら、疾患の進行状況を把握し、意思決定の適切なタイミングを逃さないことが重要である²⁾。

前もって望む医療やケアについて、支援チームと話し合い、それを事前ケア計画 (advance care planning : ACP) として、書面などで記すことにより患者とその家族が「大切にされている」「病気を管理できている」実感を得て、心の安寧につながるとされる³⁾。一方で、書面に記すことは、「その時点」での希望に過ぎないことであり、決定した結果ではなく検討過程のプロセスを大切にす配慮が必要である。

2) 本人の意思を尊重した意思決定支援

意思決定では、特に患者の意思が最も尊重されるようにするが、そのためには、患者の自己決定能力が必要である。支援チームは、当該患者の意思決定能力を判断し、十分な意思決定能力を有しないと判断したときには、本人に代わって判断する人物、代理意思決定者および方法を特定する。代理意思決定者は、最も本人の意思を推定できる人物になる必要があり、単に家族であるというだけでは、適切とはいえない。特に家族が直接ケア者の役割を担っているなど利害関係がある場合には、その責務からの解放が自由な意思決定に重要である⁵⁾(Q&A 3-6 参照)。介護や経済的な負担の軽減など社会的な条件整備も不可欠である(Q&A 10-3 参照)。

意思決定は、医学的な正解があるというよりも個人の価値観に依存することが多いため、そのプロセスにおいて倫理的であることが求められ、チームで倫理的視点を共有しながら進めることが求められる。

[今後の研究課題]

意思決定支援において、コンピューターを用いた対話型意思決定の有用性が指摘されており⁶⁾、これらの意思決定支援ツール (decision aid や online decision aid) の開発と有用性に関する研究や意思決定の評価に関する研究の蓄積が求められる。

文献

- 1) Barry M, Levitan S. Shared Decision Making – The Pinnacle of Patient-Centered Care N Engl J Med 2012; 366: 780-781.
- 2) Hogden A, Greenfield D, Nugus P. Development of a model to guide decision making in amyotrophic lateral sclerosis multidisciplinary care. Health Expect 2015; 18: 1769-1782.
- 3) Murray L, Butow P. Advance care planning in motor neuron disease: a systematic review. Palliat Support Care 2016; 14: 411-432.
- 4) Miller RG, Brooks BR, Swain-Eng RJ, et al. Quality improvement in neurology: amyotrophic lateral sclerosis quality measures. Report of the Quality Measurement and Reporting Subcommittee of the American Academy of Neurology. Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener 2014; 15: 165-168.
- 5) Foley G, Hynes G. Decision-making among patients and their family in ALS care: a review. Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener 2018; 19: 173-193.
- 6) Levi BH, Simmons Z, Hanna C. Advance care planning for patients with amyotrophic lateral sclerosis. Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener 2017; 18: 388-396.

心理ケア・サポートをどのように行うか

回答

- 心理的苦痛の生じる頻度が高いことを理解し、その成因を見極めて行う。
- 心理療法、個別・集団ピアカウンセリング、薬物療法など多岐にわたる。
- 医療者が一人で抱え込まず多職種で連携し、対応する。

解説

1) ALS における心理的苦痛の成因

治癒が見込めない進行性の疾患、特に ALS においては、発症時から生じる身体症状に対する不安、診断と病状説明に対するショックや落胆、そのあとには、葛藤や怒り、悲しみ、気分の落ち込みなど、数多くの心理的苦痛を経験する。またそれは、患者のみならず周囲、特に身近な家族も同様であり、患者を心配すると同時に、家族役割の変更に伴う葛藤や不安、困難を感じる場面に幾度となく遭遇する。

ALS では、患者と家族の双方に、心理的苦痛の生じる頻度が高い¹⁾。さらに、診断までの期間が長いほどうつをきたしやすい傾向がある²⁾。また、不安とうつ以外の心理的苦痛が同定されにくく、その要因探索が困難な場合がある。特に、進行期においては、症状としての情動調節障害があり、患者と介護者との関係構築にも影響を与える。情動調節障害は、外来通院 ALS 患者の約 30% に出現し、球麻痺発症、上位運動ニューロン障害、認知障害、低い生活の質 (quality of life : QOL) と関連している³⁾。うつと異なり、状況を問わず突然に、自制困難が生じるなど症状の性質に違いがあるため、細かい観察による心理的苦痛成因の見極めが重要である。

2) 心理ケア・サポートとその効果

心理ケア・サポートは、海外からの報告が多くあり、精神科医や心理士の主導のもとの実践的な心理療法、認知行動療法、マインドフルネス^{註)}、当事者間のピアカウンセリングなど様々なものがあり、個別・集団・オンラインで提供される⁴⁾。これらを組み合わせた心理ケア介入プログラムが提唱され、その効果検証が試みられている。たとえば、認知行動療法とカウンセリング技法を取り入れた心理療法により、hospital anxiety and depression (HAD) 尺度と抑うつ尺度によるうつ状態の該当割合が減少した報告や⁵⁾、ALS に特徴的なマインドフルネスを基盤とした介入が従来ケア群に比較し有意に改善した報告⁶⁾、診断後早期の coping strategies (対処戦略) により、情緒的幸福度が維持されたことなどがある⁷⁾。

日本においては、東邦大学の ALS café や国立病院機構新潟病院における難病サポートグループ、東京都立神経病院における ALS/MND 患者家族会など当事者と医療者の協働実践があり、その効果についての報告が待たれる (対症療法については Q&A 5 参照)。

3) 多職種連携診療による心理ケア・サポート

多職種連携診療において、患者・家族双方の病気と病気が与える生活への影響の理解、診断と進行に関する受容と対応、仕事や普段の活動を継続できる能力、生活や知覚変化への適応、関係性や家族間役割変化、意思決定などにおける心理・感情的影響を評価し、心理ケアニーズについて把握する⁴⁾。時には、患者の持つ陰性感情は、医療者の燃え尽きや精神的・肉体的苦痛を増強させることにつながるおそれがある。難病患者とかがかわることにストレスを感じる医療者は少なくない。このため、医療者が一人で抱え込まず、チームで対応することが重要であり、できるだけ早期の臨床心理士や緩和ケアチームの介入など多職種連携診療を心がける。施設によっては、専門職種が不在な場合や介入条件に合わないなどコンサルテーションが難しい面もあるが、チーム内で共通認識を持つことで、医療者一人一人の負担を軽減できるように努める。

^{注)}：マインドフルネス：Jon Kabat-Zinnにより提唱された集中力をコントロールする瞑想法。“いま”に意識を集中することでストレス低減や主観的な well-being を改善させることが知られている。

[今後の研究課題]

情動調節障害などの ALS に起因する症状と心理的苦痛の鑑別に関する研究や心理的苦痛に関するケアプログラムの開発と効果検証に関する研究は端緒についたところであり⁸⁾、その成果の蓄積が求められる。

文献

- 1) Felgoise SH, Chakraborty BH, Bond E, et al. Psychological morbidity in ALS: the importance of psychological assessment beyond depression alone. *Amyotroph Lateral Scler* 2010; **11**: 351-358.
- 2) Caga J, Ramsey E, Hogden A, et al. A longer diagnostic interval is a risk for depression in amyotrophic lateral sclerosis. *Palliat Support Care* 2015; **13**: 1019-1024.
- 3) Thakore NJ, Pioro EP. Laughter, crying and sadness in ALS. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2017; **88**: 825-831.
- 4) NICE guideline. Motor neurone disease: assessment and management. Published: 24 February 2016. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng42> (最終アクセス 2023 年 4 月)
- 5) Díaz JL, Sancho J, Barreto P, et al. Effect of a short-term psychological intervention on the anxiety and depression of amyotrophic lateral sclerosis patients. *J Health Psychol.* 2016; **21**: 1426-1435.
- 6) Pagnini F, Marconi A, Tagliaferri A, et al. Meditation training for people with amyotrophic lateral sclerosis: a randomized clinical trial. *Eur J Neurol* 2017; **24**: 578-586.
- 7) Larsson BJ, Nordin K, Nygren I. Coping with amyotrophic lateral sclerosis: from diagnosis and during disease progression. *J Neurol Sci* 2016; **361**: 235-242.
- 8) De Wit J, Beelen A, Drossaert CHC. Blended psychosocial support for partners of patients with ALS and PMA: results of a randomized controlled trial. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener* 2020; **21**: 344-354.

急変時の対応をどのように準備するか

回答

- 気管切開下人工換気 (TIV) 希望の有無も含めた事前の話し合いによる方針決定が最も重要である。かかりつけ医なども含めた多職種間で連携し、急変した際のシミュレーションを行っておく。また、想定外の状況が起こることも考慮し、事前指示書や診療情報提供書を用意する。

解説

1) 急変時の方針の話し合い

気管挿管しなければ救命できない場面を、ALS 患者の急変時として考えていく。十分に話し合ったうえで将来、気管切開下人工換気 [tracheostomy (and) invasive ventilation : TIV] を希望しているのであればよいが、希望していない、あるいは決まっていない場合に容体が急変すると大きな問題になる。呼吸機能が低下した ALS 患者に気管挿管してしまうと、肺炎などが治癒しても抜管できなくなる可能性もあり、本人の意向に反して、気管切開から TIV に移行してしまうことになるためである。このような事態を防ぐうえでも、事前に急変時の対応は話し合いを通じて準備しておかなければならない。TIV による延命と緩和ケア、さらには施行の有無によるメリットとデメリットを分け、時間をかけて多職種で説明することが重要である (詳細は Q&A 3-7 参照)。

2) 方針決定後の対応・準備

急変時の対応や TIV 希望の有無をカルテにわかりやすく記載することで、担当医不在時の代診医や当直医の適切な対応へとつなげる。また、かかりつけ医がいる際には、これらの方針を診療情報として必ず伝えておく。さらに急変した際の連絡先や手順をシミュレーションしておくことが重要である。最初にかかりつけ医に連絡するのか、夜間祝日も対応可能であるのか、対応できない場合は救急車を呼ぶのかをあらかじめ確認しておく。通院している病院が遠方である場合は、急変患者を救急車で搬送することが困難である。担当医と相談しながら、救急対応が可能な近医へあらかじめ紹介状を持参し受診しておくなど、事前に情報を伝えておくことが望ましい。

3) 救急車を要請する際の注意点 (気管挿管を希望しない場合)

救急車を要請したが予定していた搬送先が満床などで断られる、自宅や受診病院から遠方の外出先や旅行先で急変した場合の対応も考えなければならない。その際、はじめて受診する搬送先の救急病院では、患者の情報が十分でないため急変対応として気管挿管の処置がなされる可能性がある。医師から同意を求められた際、気管挿管はしないという家族からの申し出が必

要になるが、家族が動揺し、冷静な判断ができなくなってしまうことも想定する必要がある。そのためには、気管挿管を希望しないと記載された事前指示書や診療情報提供書を常に持たせることがトラブルを防ぐ最も有効な方法と考えられる。また、東京都を含めたいくつかの自治体では、心肺停止時に限り、救急救命士による気管挿管が救急救命法で認められている。ただし処置には、医師の具体的指示と家族への説明・同意が必要となる。事前指示書や診療情報提供書は、救急救命士にもわかるような場所（玄関、冷蔵庫など）に保管しておくことが大事である¹⁾。

[今後の研究課題]

TIV 導入した ALS 患者のうち、本人が希望したのか、あるいは希望しなかったが急変時の対応で気管挿管から TIV へ移行したのかなど、導入にいたる経緯を調査する必要がある。

文献

- 1) 心肺蘇生を望まない傷病者への対応について。医療機関向け資料，東京消防庁，令和元年12月。
<https://www.tfd.metro.tokyo.lg.jp/lfe/kyuu-adv/data/acp.pdf> (最終アクセス 2023 年 4 月)

終末期をどのように捉え、対応すればよいか

回答

- 終末期を「近い将来の死を覚悟した時期」と捉え、最後まで意思の変更がありうることを想定しながらケア計画を検討する。
- 起こりうる症状を想定し、適切な対症療法やケアにより、最大限 QOL を保つ。

解説

1) 終末期の捉え方とケア計画

ALS の場合、特に「終末期」の定義が難しい。呼吸不全は換気補助により回避が可能なため終末期と言い難く、本項では便宜上「近い将来の死を覚悟した時期」とする。医療処置の側面から考えると、終末期は、換気補助を実施しない場合、非侵襲的人工換気（non-invasive ventilation：NIV）を実施する場合、気管切開下人工換気〔tracheostomy (and) invasive ventilation：TIV〕を実施する場合の3場面（図1）すべてにおいて生じるが、TIV を選択した場合には、合併症・随伴症状が慢性化するため、近い将来の死を覚悟しないまま死を迎えることもある。

死を意識するときには、不安や恐怖を感じる人が多い。どのようなことが起こるのか、また、それに対してどのような対処方法があるのかがわからなければ、不安はさらに大きくなる。死や終末期ケアに関する誠実な情報提供とケア計画が求められる。

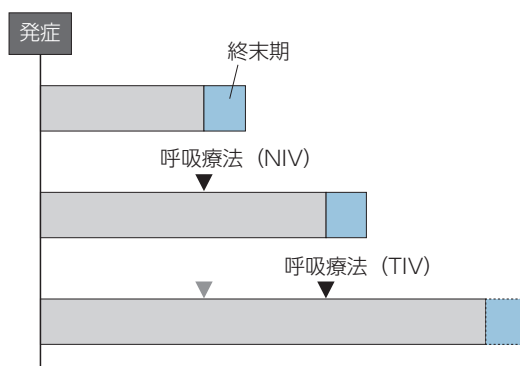


図1 ALSにおける終末期イメージ（3場面）

図の解説：発症からの経過を横軸に示し、青色枠内を終末期とする。一般に呼吸療法の実施状況（不選択、NIV、TIV）により、その時期は異なる。呼吸療法を選択しない場合は、最も短く、終末期の症状（表1）が出現する。NIVを選択した場合には、予後は延びるが終末期の症状に加え、NIVの耐用性（tolerance）が課題となる。TIVを選択した場合には、最も予後が長い。合併症が慢性化するため、終末期の明確な時期を定義することが困難である。（Q&A 3-7 参照）

表1 終末期に生じる症状（ALS 緩和ケアスケール）

症状	症状の内容
呼吸苦	dyspnea 息切れがする，呼吸がしづらい，動くとき息苦しい
疼痛	pain 痛い，関節が痛い，皮膚が痛い，筋肉がつって痛い
身の置き所なさ	restlessness じっとしてられない，体の位置が決まらない，むずむずする
口渇	thirst 喉が渇く，口が渇く，冷たい水がほしい
灼熱感	burning sensation 体が熱い，頭が熱くなる，冷たい空気を入れてほしい
むせ・痰がらみ	choking 唾液や痰がのどにからんで苦しい，むせる，咳がとまらない
悪心	nausea 吐き気がする，気持ち悪い，むかむかする
便秘	constipation 便が出ない，お腹が張って苦しい
不眠	insomnia 眠れない，何度も目が覚める，朝早く起きてしまう
流涎	drooling 唾液が口から漏れてしまう，よだれが出る
疲労感	fatigue 体がだるい，疲れやすい
不安	anxiety これからが不安である，気持ちがふさぐ，心配事がある
寂しさ	loneliness 寂しい，一人でいるのがつらい，誰もわかってくれない
いらいら感	irritation いらいらする，気持ちが落ち着かない，人を責めたくなる
思いの伝わらなさ	communication difficulty 自分の考えが相手に伝わらない，理解してもらえない

(清水俊夫，ほか．臨床神経学 2021；61：361-367.⁴⁾より引用)

諸外国のガイドラインでは^{1,2)}，end of life care planning と章立てがあり，終末期ケアにおける事前ケア計画（advance care planning：ACP）の重要性を示している（Q&A 3-10 参照）．呼吸機能の顕著な低下時 [%努力肺活量（%FVC）<50]²⁾，胃瘻造設やNIVなどの治療介入が必要となきを契機とするなどタイミングに留意し，現状のコミュニケーション能力と認知機能，心理的なキャパシティを見極めながら，患者の希望や人となりを知りながら対話を進める¹⁾．また，本人の社会文化的な背景を重視すること，国によって緩和ケアの提供体制が異なることが指摘されている³⁾．特に日本は欧米先進国と比較してTIVを行う患者の割合が高く³⁾，TIV下でも高い生活の質（quality of life：QOL）を得る場合もあり，日本の背景に即した対応が求められる．終末期になってからTIVを決意する患者もおり，最後まで意思は変わりうることを念頭に置きつつ診療にあたることが望ましい．加えて，人の価値観は様々であり，医療者個人の終末期医療に対する考え方を押し付けないように十分注意する．終末期において，何をしてほしくて（例：最後を迎える場所やケアの希望），何をしてほしくないのか（例：入院や救急車の要請など），治療不選択も含め計画しておく．だが，必ずしも計画どおりにいかないことも想定しての対応が求められる．

2) 終末期ケアの実践

診断時からの緩和ケアの提供が推奨されているなかで²⁾，終末期ケアはその一部であり，根治治療はないとしても，適切な対症療法を行うことが重要である．具体的な苦痛症状について表1にあげる⁴⁾．特に痛みなど不快症状については対処可能であり⁵⁾，終末期に起こりうる症状を想定し，その対応を行う（Q&A 5 対症療法を参照）．患者に対して，意思伝達手段の確立，苦痛の緩和，必要な支援機器類などの準備，呼吸苦へのオピオイド，ベンゾジアゼピン系抗不安薬，唾液や分泌物対処としての抗コリン薬などを準備しておくこと，家族に対しては，介護負担を軽減し患者とともに時間を過ごせるようにすることやビリーブメントケア^{2B)}の提供が望まれる¹⁾．

また、終末期という究極的な状況においてケアにあたる医療者の心理的負担を十分に認識し、患者と家族の自律性を尊重し、最大限に QOL が保たれるように導くための教育と心理的支援が重要である⁶⁾。

注)：ビリーブメントケア：患者と死別したあとも、家族の苦難への対処を支援する体制をとること。

[今後の研究課題]

終末期ケアにおける医療者の倫理的苦悩についての対処、意思決定に影響を及ぼす要因の同定や、緩和ケアに関する国際的なコンセンサスガイドラインのための、臨床研究の蓄積が重要である⁶⁾。

文献

- 1) NICE guideline. Motor neurone disease: assessment and management. Published: 24 February 2016. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng42> (最終アクセス 2023 年 4 月)
- 2) Miller RG, Brooks BR, Swain-Eng RJ, et al. Quality improvement in neurology: amyotrophic lateral sclerosis quality measures: report of the quality measurement and reporting subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2013; **81**: 2136-2140.
- 3) Bede P, Oliver D, Stodart J, et al. Palliative care in amyotrophic lateral sclerosis: a review of current international guidelines and initiatives. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2011; **82**: 413-418.
- 4) 清水俊夫, 清水尚子, 小野崎香苗, ほか. 筋萎縮性側索硬化症における新たな緩和ケアスケールの提唱と苦痛症状の解析. *臨床神経学* 2021; **61**: 361-367.
- 5) Jackson CE, McVey AL, Rudnicki S, et al. Symptom management and end-of-life care in amyotrophic lateral sclerosis. *Neurol Clin* 2015; **33**: 889-908.
- 6) Connolly S, Galvin M, Hardiman O. End-of-life management in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Lancet Neurol* 2015; **14**: 435-442.

Questions and Answers (Q&A)

4. 藥物治療

薬物治療にはどのようなものがあるか

回答

- ALS に対する薬剤としてリルゾールとエダラボンの保険適用が認められている。
- 呼吸苦や疼痛の緩和には、強オピオイドの使用が可能である。
- ALS の痙縮に対して抗痙縮薬は保険適用を有する。

解説

日本ではリルゾールとエダラボンが ALS に対する保険適用を有する。リルゾールは 18 ヶ月間の投与で生存期間を 2~3 ヶ月延長し¹⁾、エダラボンは 6 ヶ月間の投与で改訂 ALS 機能評価尺度 (amyotrophic lateral sclerosis functional rating scale-revised : ALSFRS-R) の低下を 33% 抑制した²⁾。しかし、いずれの薬剤も筋力や呼吸機能の改善効果は証明されていない³⁾ (疾患修飾療法開発の現状は Q&A 4-7 参照)。

リルゾールはシナプス終末からのグルタミン酸放出阻害作用と、興奮性アミノ酸受容体との非競合的阻害作用、電位依存性ナトリウムチャネル阻害作用を有し、各々の単独あるいは複合効果として神経を保護すると考えられる。複数の無作為化対照試験によって有効性が証明されており^{4,5)}、日本では ALS の治療、病勢進展の抑制に対して保険適用が認められている。1 日 100mg を経口投与する (リルゾールの有効性については CQ 1、使用上の注意点については Q&A 4-2 参照)。

エダラボンは抗酸化作用を有する薬剤であり、以前から脳梗塞急性期に対して用いられている。ALS の早期例に対して有効性を示した治験結果を受けて²⁾、ALS の運動機能障害の進行抑制に対して 2015 年に保険適用が認可された。1 日 60mg を初回 14 日間、1 回 1 時間かけて点滴静注しその後 14 日間休業する。次の 14 日のうち 10 日間投与と 14 日の休業期という 4 週間のサイクルを続ける (エダラボンの有効性については CQ 2、使用上の注意点については Q&A 4-3 参照)。

強オピオイドであるモルヒネは、辺縁系や脳幹の μ オピオイド受容体を介して呼吸苦や疼痛を軽減する。2008 年に 6 例の呼吸苦を有する ALS 患者の前向き非盲検研究にて、呼吸苦の程度や不安感の軽減、および呼吸数の減少効果があることが報告され⁶⁾、日本では 2011 年 9 月に厚生労働省保健局より「筋萎縮性側索硬化症」「筋ジストロフィーの呼吸困難時の除痛」に対して処方した場合、当該使用事例を審査上認める、との通知がなされた (強オピオイドの使用法については Q&A 4-4 参照)。

さらに ALS の痙縮に対して、エペリゾン、チザニジン、アフロクアロン、バクロフェンやダントリウムなどの抗痙縮薬の保険適用が認められている。

なお、ALS に伴う種々の症状に対しては、保険適用外の薬物が用いられることもあるが、所属施設の規則に従い説明と同意が必要である (対症療法については Q&A 5 参照)。

[今後の研究課題]

エダラボンの長期投与の有効性についてのさらなる検証が求められる。

文献

- 1) Andrews JA, Jackson CE, Heiman-Patterson TD, et al. Real-world evidence of riluzole effectiveness in treating amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener* 2020; **21**: 509-518.
- 2) Writing Group; Edaravone (MCI-186) ALS 19 Study Group. Safety and efficacy of edaravone in well defined patients with amyotrophic lateral sclerosis: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol* 2017; **16**: 505-512.
- 3) Jaiswal MK. Riluzole and edaravone: a tale of two amyotrophic lateral sclerosis drugs. *Med Res Rev* 2019; **39**: 733-748.
- 4) Miller RG, Mitchell JD, Moore DH. Riluzole for amyotrophic lateral sclerosis (ALS)/motor neuron disease (MND). *Cochrane Database Syst Rev* 2012; **2012** (3): CD001447.
- 5) Miller RG, Jackson CE, Kasarskis EJ, et al; Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. Practice parameter update: the care of the patient with amyotrophic lateral sclerosis: multidisciplinary care, symptom management, and cognitive/behavioral impairment (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2009; **73**: 1227-1233.
- 6) Clemens KE, Klaschik E. Morphine in the management of dyspnoea in ALS. A pilot study. *Eur J Neurol* 2008; **15**: 445-450.

リルゾール投与上の注意点は何か

回答

- 薬効と副作用について十分説明することが重要である。
- 主な副作用は無力感，悪心，めまいであり，重篤な肝機能障害がある場合は禁忌である。

解説

副作用については医薬品インタビューフォーム 2017 年 10 月改訂第 4 版に詳細に記載されている¹⁾。主な副作用は無力感 (16.1%)，悪心 (15.7%)，めまい (9.6%) である。肝機能に関する異常値の出現頻度が ALT (29.6%)，AST (24.5%)， γ -GTP (15.3%) と高く，重篤な肝機能障害がある場合は禁忌である。進行を止める薬剤ではなく，18 ヶ月間の投与で平均 2~3 ヶ月，非気管切開生存期間を延長させる薬剤であることを²⁾ 最新のエビデンスを踏まえながら十分に説明したあとに投与する (CQ 1 参照)。1 日 2 回，1 回 50mg を食前に投与するが，食前投与の理由は高脂肪食により吸収効率が低下するためである。副作用が強い場合は，投与量の減量や中止を考慮する。

投与期間についてアメリカ合衆国神経学会の勧告では，罹病期間が 5 年未満で努力性肺活量が 60% 以上あり気管切開未実施例への適応が推奨され，努力肺活量が 60% 未満の例では効果が期待できないと，上記の添付文書に記載されている。しかし，最近の大規模後方視研究によれば，呼吸不全を有するないしは胃瘻に依存するステージから気管切開ないしは死亡に移行するまでの期間を有意に延長することが報告されている^{3,4)}。

[今後の研究課題]

リルゾールは有効性と安全性に関する十分なエビデンスを有する薬剤であるが，進行例に関してはエビデンスが不足しており，システマティックレビューの母集団が限定的である (CQ 1 参照)。さらなるリアルワールド・データの集積が求められる。

文献

- 1) リルゾール錠® 引用文献医薬品インタビューフォーム 2017 年 10 月改訂第 4 版
- 2) Andrews JA, Jackson CE, Heiman-Patterson TD, et al. Real-world evidence of riluzole effectiveness in treating amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener* 2020; **21**: 509-518.
- 3) de Jongh AD, van Eijk RPA, van den Berg LH. Evidence for a multimodal effect of riluzole in patients with ALS? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2019; **90**: 1183-1184.
- 4) Fang T, Al Khleifat A, Meurgey JH, et al. Stage at which riluzole treatment prolongs survival in patients with amyotrophic lateral sclerosis: a retrospective analysis of data from a dose-ranging study. *Lancet Neurol* 2018; **17**: 416-422.

エダラボン投与上の注意点は何か

回答

- 薬効と副作用について十分に説明することが重要である。
- 投与開始前のみならず投与中は十分な観察と定期検査を行う。
- 重篤な腎機能障害を認める場合は禁忌である。腎機能の検査には血清シスタチンCなど筋肉量の影響を受けにくい検査項目による腎機能評価も考慮する。

解説

副作用については医薬品インタビューフォーム 2017 年 6 月改訂第 20 版に詳細に記載されている¹⁾。主な副作用は発疹 (1.3%)、肝機能障害 (1.3%)、高血圧 (0.9%)、 γ -GTP 上昇 (0.9%)、尿中ブドウ糖陽性 (0.9%) などである。進行を止める薬剤ではなく、プラセボと比較して 6 ヶ月間の投与で ALSFRS-R の低下を 33% 抑制する薬剤であることを最新のエビデンスを踏まえながら十分に説明したあとに投与する^{2,3)}(CQ 2 参照)。急性腎不全または腎機能障害の増悪、重篤な肝機能障害、播種性血管内凝固症候群 (DIC) を併発し、致命的な経過をたどることがある。重篤な腎機能障害を認める場合は禁忌である。

また、脱水状態が認められた患者では、致命的な経過をたどる例が多く報告されているので、投与に際し全身管理を徹底する。検査値の急激な悪化は、投与開始初期に発現することが多いので、投与前または投与開始後に BUN、クレアチニン、AST、ALT、LDH、CK、血算などの血液検査を実施する。その後も、検査を定期的に行い、検査値の異常が認められた場合には、直ちに投与を中止し、適切な処置を行う。抗生物質など腎機能障害をきたしうる薬剤を併用する場合、投与継続の可否を慎重に検討する。

ALS 患者では、病勢進展に伴う筋萎縮により血清クレアチニン値の低下を認めることがあるため、投与開始前および投与中定期的に、血清クレアチニン値・BUN 値の測定に加えて、血清シスタチンC による推定糸球体濾過量の算出など筋肉量による影響を受けにくい腎機能評価を実施する。

投与期間について、臨床試験では 48 週の投与において安全に投与可能であったと報告されている⁴⁾。罹病期間の長い症例や ALS 重症度分類 4 度以上の患者および努力肺活量が 70% 未満に低下している患者におけるエビデンスが不足している。

現時点では進行期の有効性が示されていないため、投与開始時より休薬・投与中止の目安を相談し、患者の継続希望のみならず、副作用の有無や末梢静脈確保に伴う困難・苦痛などを含めて総合的に継続を判断する。

2022 年現在では ALS に保険適用のあるエダラボン製剤はラジカット®のみである。

[今後の研究課題]

エダラボンは有効性と安全性に関するエビデンスを有する薬剤であるが (CQ 2 参照), 進行例に関しては, さらなるエビデンスの集積が求められる。

文献

- 1) ラジカット注® 医薬品インタビューフォーム 2017 年 6 月改訂第 20 版
- 2) Writing Group; Edaravone (MCI-186) ALS 19 Study Group. Safety and efficacy of edaravone in well defined patients with amyotrophic lateral sclerosis: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol* 2017; **16**: 505-512.
- 3) Abe K, Itoyama Y, Sobue G, et al; Edaravone ALS Study Group. Confirmatory double-blind, parallel-group, placebo-controlled study of efficacy and safety of edaravone (MCI-186) in amyotrophic lateral sclerosis patients. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener* 2014; **15**: 610-617.
- 4) Shefner J, Heiman-Patterson T, Pioro EP, et al. Long-term edaravone efficacy in amyotrophic lateral sclerosis: Post-hoc analyses of Study 19 (MCI186-19). *Muscle Nerve* 2020; **61**: 218-221.

強オピオイドはどのように使用するか

回答

- ALSの苦痛（呼吸苦、疼痛など）にはモルヒネが有効である。苦痛出現の早期からの使用が望ましく、症状に応じて漸増する。モルヒネの使用にあたっては副作用に十分留意する。

解説

日本ではALSの緩和医療における強オピオイド（モルヒネなど）の使用の歴史が浅く、またいまだに副作用に対する誤解に基づいて使用を差し控える場合があるが、2011年9月に公的医療保険上オピオイドの使用がALSで認められ、2013年日本神経学会ALS診療ガイドラインでその使用が推奨された¹⁾。

ALSでは強オピオイドの使用により81%において呼吸苦が緩和されたと報告されている²⁾。また、進行期には関節の拘縮や筋痙攣、圧迫などによる疼痛を訴えるが、74%は強オピオイドが有効であったと報告されている²⁾。また、モルヒネは呼吸苦の緩和と呼吸回数の減少をもたらす一方、二酸化炭素の蓄積や酸素飽和度の低下は来さないと報告されている³⁾。

2013年版の日本神経学会ALS診療ガイドラインで示されたオピオイドの導入・使用方法の例を以下に示す¹⁾。

1. 短時間作用である塩酸モルヒネを2.5 mg/回（PaCO₂ 60 mmHg以上では1.25 mg）で使用開始し、効果を実感するまで2.5 mg（PaCO₂ 60 mmHg以上では1.25 mg）ずつ増量する^{4,5)}。
2. 1回有効量（通常2.5～10 mg）を確認し、効果が切れてきたら頓服使用（おおよそ3～4時間ごとに投与）することで1日必要量を確認する。
3. 塩酸モルヒネ1日量が10 mg以上になる場合は、長時間作用である硫酸モルヒネを1日量として分割して投与する（モルヒネ硫酸塩徐放細粒の場合は1日2回投与）。さらに苦痛を感じるときはレスキューとして塩酸モルヒネ1回有効量を適宜頓服使用する。
4. レスキューの必要量を平均し、硫酸モルヒネ総投与量を増量する。必要に応じて投与回数を8時間ごとの3回とする。増量の目安を約2割程度とする。
5. 死の直前など、効果を安定させたいときには、持続注射（持続静注もしくは持続皮下注）に切り替える^{4,6)}。換算比は1日量として、経口投与量：注射量＝2～3：1を目安とするが、効果が乏しい場合は増量していく。

オピオイドの導入は、症状が重度になってからでは有効性に乏しいため、できるだけ症状出現の早期から行う。呼吸苦は軽度の時期から、また疼痛、身の置きどころのなさ、灼熱感など

ALSの終末期の症状が出始めたときには、投与開始を考慮する(Q&A 5-6, Q&A 5-7参照)。モルヒネの実際の使用量は非侵襲的人工換気(non-invasive ventilation: NIV)を行っていない場合は30~80mg/日と少なく、NIV下は100~200mg/日以上になることがある⁶⁾。

ALSにおけるモルヒネは、過量になると呼吸抑制の副作用があるため、適切に使用する必要があるが、モルヒネが原因で死期を早めたというエビデンスはない。苦痛緩和のための至適用量を見極めて使用していくことが肝要である。モルヒネのほかの副作用としては、悪心、便秘、眠気、せん妄・幻覚、口内乾燥、痒痒感、排尿障害などがある⁷⁾。悪心、便秘には、制吐薬、緩下薬を併用する。ALSの場合、せん妄・幻覚は高二酸化炭素血症によることが多い。

フェンタニル貼布剤は難治性疼痛には有効であるが、呼吸抑制をきたしやすく、またALSには保険適用はないため、基本的には使用しない。

誤嚥や痰がらみなど気道クリアランスが悪いことによる苦痛にはオピオイドは効果がないため、持続吸引や排痰補助装置を併用しながら使用する。呼吸苦の多くは低酸素血症によることが多く、酸素投与も併用するなど、多角的なアプローチが必要である。強オピオイドを含めた多角的アプローチでも苦痛が緩和されないときは鎮静を行うことも考慮する。

[今後の研究課題]

オピオイドの有効性については対照試験が不可能であるため、エビデンスの構築が難しいが、適切・簡便な評価スケールを作成し、観察研究として有効性を検証していくことが求められる。モルヒネの使用方法を含め、ALSの終末期緩和医療に関して、脳神経内科医へのさらなる啓発が必要である。

文献

- 1) 日本神経学会(監修)。強オピオイド(モルヒネなど)はどのように使用するか。筋萎縮性側索硬化症診療ガイドライン2013, 南江堂, p.70-72, 2013。
- 2) O'Brien T, Kelly M, Saunders C. Motor neurone disease: a hospice perspective. *BMJ* 1992; **304**: 471-473。
- 3) Clemens KE, Klaschik E. Morphine in the management of dyspnea in ALS: a pilot study. *Eur J Neurol* 2008; **15**: 445-450。
- 4) EFNS Task Force on Diagnosis and Management of Amyotrophic Lateral Sclerosis: Andersen PM, Abrahams S, Borasio GD, et al. EFNS guidelines on the clinical management of amyotrophic lateral sclerosis (MALS): revised report of an EFNS task force. *Eur J Neurol* 2012; **19**: 360-375。
- 5) Jackson CE, McVey AL, Rudnicki S, et al. Symptom management and end-of-life care in amyotrophic lateral sclerosis. *Neurol Clin* 2015; **33**: 889-908。
- 6) Oliver DJ, Campbell C, O'brien T, et al. Medication in the last days of life for motor neuron disease/amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler* 2010; **11**: 562-564。
- 7) 日本緩和医療学会(編)。がん疼痛の薬物療法に関するガイドライン2020年版, 金原出版, p.53-81, 2020。

治験情報はどのように得られるか

回答

- 治験などの臨床試験は、実施する前に公的データベースに登録することが義務づけられている。その情報は国立保健医療科学院の臨床研究情報ポータルサイト (<https://rctportal.niph.go.jp/>) において網羅的に検索できる。

解説

新規治療法の有効性と安全性を検証するためには、無作為化比較試験 (randomized controlled trials : RCT) などの緻密なデザインに基づいた臨床試験が実施される。臨床試験のうち、新規医薬品もしくは医療機器の承認申請のために行われるものは治験と呼ばれる。

臨床試験・治験の実施計画は事前に登録、公開されることにより、その質と透明性を担保することにつながる。また、よい結果は発表されやすく、否定的な結果は発表されにくいという公表バイアスを低減できる。そのため国際的に臨床試験・治験の登録と公開の義務づけが進められ、2005年8月に世界保健機関 (World Health Organization : WHO) は国際臨床試験登録プラットフォーム (International Clinical Trials Registry Platform : ICTRP) を設置した。ICTRP は WHO が定めた基準を満たした世界各国の臨床試験登録機関 (Primary Registry) をネットワークで結んでいる¹⁾。日本では臨床試験登録機関として日本医師会治験促進センター臨床試験登録システム (JMACCT-CTR)、UMIN 臨床試験登録システム (UMIN-CTR)、日本医薬情報センター臨床試験情報 (JAPIC-CTI)、厚生労働省臨床研究実施計画・結果概要公開システム²⁾ (jRCT) の4つが開設されており、これら国内機関の登録情報は国立保健医療科学院により統合され、ICTRP に組み入れられている。

日本で実施される臨床試験・治験は「医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律」(薬機法)、「臨床研究法」や「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針」などによる規制を受けており、従来はそのなかで上記の臨床試験登録機関のどれかへの事前の登録が義務づけられていたが、2019年12月4日に薬機法が改訂され、2020年9月1日以降の新規登録はjRCTへの登録に一本化された。登録された臨床試験・治験の情報は国立保健医療科学院による臨床研究情報ポータルサイト³⁾において網羅的に検索することができる。

国際的にどのような臨床試験が行われているか知りたい場合には、アメリカ合衆国の保健省・国立医学図書館 (National Library of Medicine) の下で運営されている [ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov) が有用である⁴⁾。

[今後の研究課題]

臨床試験・治験の実施施設や参加基準など具体的な情報を、よりわかりやすく患者・家族に提供する仕組みが求められる。

文献

- 1) 佐藤 元, 藤井 仁, 湯川慶子. 臨床研究(試験)の登録制度と情報公開: 臨床試験登録の歴史・現状・課題. 保健医療科学 2015; **63**: 297-305.
- 2) 臨床研究実施計画・研究概要公開システム(厚生労働省)
<https://jrct.niph.go.jp/> (最終アクセス 2023 年 4 月)
- 3) 臨床研究情報ポータルサイト(国立保健医療科学院)
<https://rctportal.niph.go.jp/> (最終アクセス 2023 年 4 月)
- 4) ClinicalTrials.gov (U.S. National Library of Medicine)
<https://clinicaltrials.gov/> (最終アクセス 2023 年 4 月)

代替療法についてはどのように説明するか

回答

- 患者・家族から問われた場合は、代替療法が ALS に対して有効である医学的根拠はないことを説明する。
- 患者が自発的に代替療法を使用していることも多く、診療上直接・間接的なリスクをもたらす可能性があるため、医療者側から患者に代替療法使用について確認すべきである。

解説

2001年にドイツで行われたアンケート調査によると、171名のALS患者において54%が何らかの代替療法を行っていた。鍼(47%)、アロマあるいはハーブ療法(40%)、浄水療法(20%)を行い、平均4,500米ドルを費やしていた¹⁾。

2018年オーストラリアからの報告では、代替療法の内訳として鍼治療やビタミン剤が最も多かった。ALS患者のなかには代替療法の使用について肯定的な経験を報告する者もいたが、多くは臨床医に代替療法を使用していることを開示することには消極的であった²⁾。

2013年中国からの報告では、231人中229人(99%)が少なくともひとつの代替療法を使用した³⁾。大学以上の学歴、世帯収入の多さと複数の代替療法の使用、既婚と代替療法の使用頻度の高さに相関がみられた。代替療法を使用する主な理由は、脱力・疲労、筋萎縮、ALSの進行、うつ、不眠症、手足の痛みやしびれ、リルゾールに関連する副作用などであった。

一般にALSにおける代替療法の使用の有効性を示すエビデンスは乏しく、患者の治療に直接・間接的なリスクをもたらす可能性があるため、医療提供者は代替療法の使用を確認し、患者・家族に対して有効性に関する医学的根拠はないことを伝えるべきである。

代替療法に関する情報については各療法のエビデンスレベルをレビューしたウェブサイトが利用可能である⁴⁾。

[今後の研究課題]

代替療法の使用に関する日本の研究は乏しい。代替療法の使用実態は国によって大きく異なると予想され、日本でも調査が必要である。

文献

- 1) Wasner M, Klier H, Borasio GD. The use of alternative medicine by patients with amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol Sci* 2001; **191**: 151-154.
- 2) Adams J, Lee M, Peng W. Critical review of complementary and alternative medicine use in amyotrophic lateral sclerosis: prevalence and users' profile, decision-making, information seeking, and disclosure in the face of a lack of efficacy. *Neurodegener Dis* 2018; **18**: 225-232.

Questions and Answers (Q&A)

- 3) Pan W, Chen X, Bao J, et al. The use of integrative therapies in patients with amyotrophic lateral sclerosis in Shanghai, China. *Evid Based Complement Alternat Med* 2013; **2013**: 613596.
- 4) ALSUntangled™.
<https://www.alsuntangled.com/> (最終アクセス 2023 年 4 月)

疾患修飾療法はどこまで進んでいるか

回答

- 現時点では承認にいたった薬剤はリルゾールとエダラボンのみであるが、多くの薬剤の疾患修飾効果が検証されている。
- 開発中で未承認の薬剤は、有効性に加えて安全性も未確認であり、臨床試験・治験以外で用いることは推奨しない。

解説

リルゾール、エダラボンの承認前後にも多くの薬剤がALSの治療薬として検証されたが、臨床的な有効性を示すことができなかった。しかしながら、創薬技術の進歩により、有効性の期待できる薬剤が複数報告されている(Q&A 4-5 参照)。

高用量メチルコバラミン筋注は第Ⅲ相医師主導治験で発症1年未満の患者において16週間で改訂ALS機能評価尺度(amyotrophic lateral sclerosis functional rating scale-revised: ALSFRS-R)の低下を43%抑制する効果を認めた。核酸医薬のトフェルセンは、SOD1メッセンジャーRNAの分解を仲介し、SOD1蛋白合成を抑制するアンチセンスオリゴヌクレオチドであり、SOD1変異を有するALSの根治療法につながる可能性がある。第Ⅰ・Ⅱ相治験で投与12週後の脳脊髄液中SOD1蛋白濃度を治療開始前と比べ33%低下させた¹⁾。臨床的にもALSFRS-Rの低下抑制効果が期待され、第Ⅲ相治験にて現在検証されている。

その他にも多くの疾患修飾療法が研究されているが(表1)、開発中で未承認の薬剤は有効性に加えて安全性も未確認であり、臨床試験・治験以外で用いることは推奨しない(Q&A 4-5 参照)。

[今後の研究課題]

現在のALS治験は短期間での有効性を検証するものが多い。長期投与による効果を検証するために、今後は前向き患者レジストリなどのリアルワールド・データを活用することも必要である。

文献

- 1) Miller T, Cudkowicz M, Shaw PJ, et al. Phase 1-2 Trial of Antisense Oligonucleotide Tofersen for SOD1 ALS. *N Engl J Med* 2020; **383**: 109-119.
- 2) Mora JS, Genge A, Chio A, et al; AB10015 STUDY GROUP. Masitinib as an add-on therapy to riluzole in patients with amyotrophic lateral sclerosis: a randomized clinical trial. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener* 2020; **21**: 5-14.
- 3) Paganoni S, Macklin EA, Hendrix S, et al. Trial of sodium phenylbutyrate-taurursodiol for amyotrophic lateral sclerosis. *N Engl J Med* 2020; **383**: 919-930.
- 4) Benatar M, Wu J, Andersen PM, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of arimoclomol in rapidly progressive SOD1 ALS. *Neurology* 2018; **90**: e565-e574.

表 1 開発中の主な疾患修飾療法 (2021 年 9 月 20 日現在)

薬剤	治験相 (進行中)	主な作用機序
Methylcobalamin (メチルコバラミン)	3	グルタミン酸毒性, ホモシステイン毒性の軽減
Tofersen (トフェルセン) ¹⁾	3	SOD1 蛋白の合成抑制
Masitinib (マシチニブ) ²⁾	3	神経炎症に対する保護効果
Sodium Phenylbutyrate-Taurursodiol (フェニル酪酸ナトリウム) ³⁾	3	小胞体ストレス, ミトコンドリア機能障害の軽減
Arimocloamol (アリモクロモル) ⁴⁾	3	異常蛋白質の凝集抑制
MSC-NTF cells (間葉性幹細胞 - 神経栄養因子細胞) ⁵⁾	3	神経新生の促進, 神経炎症の調整, 神経保護
Cannabinoids (カンナビノイド) ⁶⁾	3	興奮毒性, 酸化ストレス, 神経炎症の抑制作用.
Deferiprone (デフェリプロン)	2/3	鉄の蓄積抑制, 酸化ストレスの軽減
CuATSM	2/3	ミトコンドリアにおける銅欠乏の改善
Ibudilast (イブジラスト)	2b/3	マクロファージ遊走阻害因子やホスホジエステラーゼ (PDE) の阻害, グリア細胞の抑制作用
Memantin (メマンチン)	2/3	グルタミン酸毒性に対する保護効果
Trazodone (トラゾドン)	2/3	Toxic dipeptide repeats の減少
Zilucoplan (ジルコプラン)	2/3	終末補体の阻害
Verdiperstat (ヴェルディパースタット)	2/3	ミエロペルオキシダーゼ酵素 (MPO) の阻害
CNM-Au8	2/3	ニコチンアミド・アデニン・ジヌクレオチド水素化物 (NADH) の代謝促進
Pridopidine (プリドピジン)	2/3	Sigma-1 受容体 (S1R) の活性化
Oremepermin alfa (hepatocyte growth factor : HGF)	2	神経栄養因子作用, アポトーシスの抑制
Bosutinib (ボスチニブ)	1	Src/c-Abl シグナル伝達経路の阻害, オートファジーの促進, ミトコンドリア機能障害の改善
Ropinirole (ロピニロール)	1/2a	ミトコンドリア機能障害の改善, 異常蛋白質の凝集抑制, 酸化ストレスの軽減, アポトーシス抑制

5) Berry JD, Cudkovic ME, Windebank AJ, et al. NurOwn, phase 2, randomized, clinical trial in patients with ALS: safety, clinical, and biomarker results. *Neurology* 2019; **93**: e2294-e2305.

6) Urbi B, Broadley S, Bedlack R, et al. Study protocol for a randomised, double-blind, placebo-controlled study evaluating the efficacy of cannabis-based medicine extract in slowing the disease progression of amyotrophic lateral sclerosis or motor neurone disease: the EMERALD trial. *BMJ Open* 2019; **9**: e029449.

再生医療の現状はどのようなものか

回答

- 現時点では有効性を示す科学的根拠が乏しく、再生医療は確立していない。

解説

ALS に対する幹細胞を用いた再生療法は、当初は胚性幹細胞や多能性幹細胞を用いて運動ニューロンを作製し、ALS 患者に移植する戦略が考えられた。残念ながら実際には、この手法は実験段階にとどまっている¹⁻³⁾。現存する神経回路に機能的に結合するためには、移植された幹細胞由来の運動ニューロンが十分に軸索を伸長し、病態にかかわる微小環境を克服してニューロンや骨格筋とシナプスを形成する必要がある^{1,3)}。

しかしながら、軸索の長い運動ニューロンの再生戦略は現実的ではないため、ALS の再生治療は再考され、運動ニューロンにとって有害な環境を改善し、神経変性や神経細胞死を遅延させるという戦略が主流となっている。つまり移植幹細胞に神経栄養因子など保護因子の分泌能を付与し、疾患に関連しない非ニューロンもしくは病的な運動ニューロンにシナプス結合する修飾ニューロンに分化させるというものである⁴⁾。この戦略は動物モデルを用いた非臨床試験において有効性が確認され、幹細胞治療の臨床応用が期待された。

初期の幹細胞治療の臨床試験では、様々な幹細胞が検討された。特に骨髄や脂肪組織由来の間葉系幹細胞 (mesenchymal stem cells : MSCs) を用いた早期臨床試験が完了し、良好な安全性が報告されている。MSCs を髄腔内に自家移植した第 I 相用量漸増試験では、一過性の背部や下肢痛が最高用量でみられたが概ね安全であった⁵⁾。未改変の MSCs や^{6,7)} や神経栄養因子の分泌能を付与した MSCs を用いた研究⁸⁾ でも同様の安全性が確認された。さらに神経栄養因子の分泌能を付与した骨髄由来 MSCs の髄腔内および骨格筋自家移植では、安全性と有効性を検証するランダム化比較第 II 相試験が行われ、実薬群と偽薬群で ALS 進行度は同等であったが、急速進行例に限定したサブ解析では、投与後 4 週間までは改訂 ALS 機能評価尺度 (amyotrophic lateral sclerosis functional rating scale-revised : ALSFRS-R) の低下抑制効果がみられた⁹⁾。

一方、海外において細胞移植を脳に受けた ALS 症例において、移植による臨床的・病理学的改善は認められないこと¹⁰⁾、むしろ移植前より悪化した例があること、そして一部に著しい有害事象が生じたことが報告されている^{11,12)}。特に昨今、クリニックのウェブサイトやソーシャルネットワークサービスにおいて、不正確な細胞治療に関する情報が拡散される事例が相次いでおり、「stem cell tourism」と称すべきインターネットに基づいた世界的な幹細胞治療ビジネスも横行しており、注意が必要である¹³⁾。

以上より、ALS に対する再生医療の現状は有効性を判断するに足る十分なエビデンスがなく、さらに無効性や有害性を示す例もある。なお、国際幹細胞学会 (International Society for Stem Cell Research : ISSCR) からは、幹細胞の臨床応用に関するガイドラインの付録として「幹細胞治

療についての患者ハンドブック (Patient Handbook on Stem Cell Therapies)」が公開されており、日本語版も紹介されている¹⁴⁾。

[今後の研究課題]

ALS に対する再生医療の有効性を評価するために、種々の幹細胞や導入方法、治療効果の評価方法に関して、可能な限り大規模なランダム化比較試験が望まれる。

文献

- 1) Boulis NM, Federici T, Glass JD, et al. Translational stem cell therapy for amyotrophic lateral sclerosis. *Nat Rev Neurol* 2011; **8**: 172-176.
- 2) López-González R, Kunckles P, Velasco I. Transient recovery in a rat model of familial amyotrophic lateral sclerosis after transplantation of motor neurons derived from mouse embryonic stem cells. *Cell Transplant* 2009; **18**: 1171-1181.
- 3) Maragakis NJ. Stem cells and the ALS neurologist. *Amyotroph Lateral Scler* 2010; **11**: 417-423.
- 4) Lunn JS, Sakowski SA, Feldman EL. Concise review: Stem cell therapies for amyotrophic lateral sclerosis: recent advances and prospects for the future. *Stem Cells* 2014; **32**: 1099-1109.
- 5) Staff NP, Madigan NN, Morris J, et al. Safety of intrathecal autologous adipose-derived mesenchymal stromal cells in patients with ALS. *Neurology* 2016; **87**: 2230-2234.
- 6) Mazzini L, Mareschi K, Ferrero I, et al. Mesenchymal stromal cell transplantation in amyotrophic lateral sclerosis: a long-term safety study. *Cytotherapy* 2012; **14**: 56-60.
- 7) Oh KW, Moon C, Kim HY, et al. Phase I trial of repeated intrathecal autologous bone marrow-derived mesenchymal stromal cells in amyotrophic lateral sclerosis. *Stem Cells Transl Med* 2015; **4**: 590-597.
- 8) Petrou P, Gothelf Y, Argov Z, et al. Safety and clinical effects of mesenchymal stem cells secreting neurotrophic factor transplantation in patients with amyotrophic lateral sclerosis: results of phase 1/2 and 2a clinical trials. *JAMA Neurol* 2016; **73**: 337-344.
- 9) Berry JD, Cudkowicz ME, Windebank AJ, et al. NurOwn, phase 2, randomized, clinical trial in patients with ALS: Safety, clinical, and biomarker results. *Neurology* 2019; **93**: e2294-e2305.
- 10) Piepers S, van den Berg LH. No benefits from experimental treatment with olfactory ensheathing cells in patients with ALS. *Amyotroph Lateral Scler* 2010; **11**: 328-330.
- 11) Giordana MT, Grifoni S, Votta B, et al. Neuropathology of olfactory ensheathing cell transplantation into the brain of two amyotrophic lateral sclerosis (ALS) patients. *Brain Pathol* 2010; **20**: 730-737.
- 12) Gamez J, Carmona F, Ragner N, et al. Cellular transplants in amyotrophic lateral sclerosis patients: an observational study. *Cytotherapy* 2010; **12**: 669-677.
- 13) Julian K, Yuhasz N, Rai W, et al. Complications from "Stem Cell Tourism" in Neurology. *Ann Neurol* 2020; **88**: 661-668.
- 14) The ISSCR Patient Handbook on Stem Cell Therapies.
<https://www.closerlookatstemcells.org/patient-resources/> (最終アクセス 2023 年 4 月)

Questions and Answers (Q&A)

5. 对症療法

認知症（前頭側頭型認知症を含む）にはどう対処すればよいか

回答

- 診断時点から繰り返し認知機能を評価し、その特徴から ALS に伴う前頭側頭型認知機能障害か、Alzheimer 病などほかの認知症を合併したのかを鑑別し、それぞれ対処する。
- 急な認知症状出現や悪化、もしくは変動は、せん妄の可能性を考慮して、呼吸不全を含めた身体合併症がないかを確認する。

解説

認知症は、何らかの器質的脳障害によって、一度到達していた認知機能が持続的に低下し、日常生活に支障をきたすようになった状態を総称したものである。各種の診断基準に基づき、意識障害のないときに診断される。ALS は 60～70 歳代に発症しやすいことから (Q&A 1-1 参照)、たまたま Alzheimer 病などの老年期認知症を合併したのか、それとも ALS に伴う前頭側頭型の認知機能障害なのかを鑑別し、それぞれの認知機能障害に準じて対処する¹⁾。

神経心理検査を行うと、認知症の診断基準を満たさなくとも ALS の約半数までに何らかの高次脳機能障害や行動変化を認める (Q&A 1-3, Q&A 1-6 参照)。そして、ALS 全体の 5～15% は経過中、特に行動障害型の前頭側頭型認知症 (behavioral variant frontotemporal dementia : bvFTD) を合併する^{2,3)}。純粋に運動機能障害のみを示す例から前頭側頭型認知症 (frontotemporal dementia : FTD) まで ALS の認知機能障害は多様性を持つことから、ALS-frontotemporal spectrum disorder (ALS-FTSD) として研究目的の診断基準が提唱されている⁴⁾。

前頭・側頭葉機能低下に基づく臨床症状として、遂行 (実行) 機能障害、アパシー (動機づけ・感情・興味・関心の低下)、行動の脱抑制、常同行動、落ち着きのなさ、柔軟性・共感性の欠如、情動認知障害、食行動異常、そして被影響性の亢進といった行動症状や、言語の流暢性低下や漢字 (書字) の誤りに代表される言語機能障害がみられる (Q&A 1-3, Q&A 1-6 参照)²⁻⁴⁾。通常、これらは徐々に出現する症状である。もし急に出現・悪化したり、変動したりする場合には、せん妄の可能性を考慮し、呼吸不全を含めた身体合併症がないかを確認する。

軽度の認知機能低下を評価するためのモントリオール認知評価 (Montreal cognitive assessment : MoCA) 日本語版 (MoCA-J)、前頭葉機能障害をみる frontal assessment battery (FAB) や前頭葉性行動質問紙 (frontal behavioral inventory : FBI)、ALS に最適化されたエディンバラ認知行動筋萎縮性側索硬化症スクリーニング (Edinburgh cognitive and behavioral amyotrophic lateral sclerosis screen : ECAS) 日本語版 (ECAS-J)、そして介護者に協力を求める行動スクリーニングとして ALS-FTD-questionnaire (ALS-FTD-Q) 日本語版 (ALS-FTD-Q-J) などがあり、活用する³⁾。

bvFTD の行動症状に対して、その特徴を踏まえたケア、行動療法などの非薬物療法がまず推奨される¹⁾。薬物療法としては、セロトニン遮断再取り込み阻害薬 (serotonin antagonist and

reuptake inhibitor : SARI) トラゾドンの有効性が報告されている (保険適用外)。そのほか、シタロプラムやパロキセチンなどの選択的セロトニン再取り込み阻害薬 (selective serotonin reuptake inhibitor : SSRI)、抑肝散も有効な可能性があるものの、エビデンスが不十分である。行動療法的なアプローチも試みられているが、これらもエビデンスは不十分である。

一方、N-メチル-D-アスパラギン酸 (NMDA) 型グルタミン酸受容体阻害薬 (メマンチン) は無効との報告が複数ある。さらに、コリンエステラーゼ阻害薬 (リバスチグミン、ガランタミンなど) の評価は一定しておらず、脱抑制や強迫症状が悪化するおそれもあり、前頭側頭型の認知機能障害には推奨されていない^{1,5)}。

[今後の研究課題]

ALS に伴う前頭側頭型の認知機能低下に対する薬物療法のエビデンスはなく、安全性と有効性のみならず予後や介護者への影響も含めた前向き介入研究が必要である。

運動機能と認知機能の低下は必ずしも並行しないとされるが⁶⁾、医療処置が必要な進行期に顕在化することはよく経験され、特に病態無関心や社会的事情・状況の理解力低下が目立つ場合、どのように意思決定支援を行うかは研究課題である (Q&A 3-6 参照)。

文献

- 1) 日本神経学会 (監修)。認知症疾患診療ガイドライン 2017, 医学書院, 2017。
<https://minds.jcqh.or.jp/n/med/4/med0115/G0000998> (最終アクセス 2023 年 4 月)
- 2) Beeldman E, Raaphorst J, Klein Twennaar M, et al. The cognitive profile of behavioural variant FTD and its similarities with ALS: a systematic review and meta-analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2018; **89**: 995-1002.
- 3) Watanabe Y, Raaphorst J, Izumi Y, et al; ALS-FTD-Q-J research group. Cognitive and behavioral status in Japanese ALS patients: a multicenter study. *J Neurol* 2020; **267**: 1321-1330.
- 4) Strong MJ, Abrahams S, Goldstein LH, et al. Amyotrophic lateral sclerosis - frontotemporal spectrum disorder (ALS-FTSD): revised diagnostic criteria. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener* 2017; **18**: 153-174.
- 5) Trieu C, Gossink F, Stek ML, et al. Effectiveness of pharmacological interventions for symptoms of behavioural variant frontotemporal dementia: a systematic review. *Cogn Behav Neurol* 2020; **33**: 1-15.
- 6) Benbrika S, Desgranges B, Eustache F, Viader F. Cognitive, emotional and psychological manifestations in amyotrophic lateral sclerosis at baseline and overtime: a review. *Front Neurosci* 2019; **13**: 951.

精神症状（不安・うつ）にはどう対処すればよいか

回答

- 不安・うつには多職種連携診療による心理ケア・サポートを行う。
- 不安には、選択的セロトニン再取り込み阻害薬（SSRI）やセロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬（SNRI）のほか、呼吸抑制に注意しつつ抗不安薬を用いる。
- うつには、SSRI、SNRI、そして三環系抗うつ薬を少量から試みる。

解説

不安は身体的・心理的脅威に対する恐怖に根拠を失った反応であり、心配、困惑、落ち着かないといった感情である。一方、うつ（抑うつ）は「うつ病」と異なる一時的なもので、沈んだ気分、興味減退などをあらわす。ALSの症状進行と受容、生活の変化、各種医療処置の選択など多くの課題に直面するなかで、反応性の不安やうつ（抑うつ）を生じやすい^{1,2)}（Q&A 1-3 参照）。また、患者のみならず介護者にもうつが生じうることで、それが重症度や罹病期間にかかわらずに留意する^{1,3)}（Q&A 8-6 参照）。これらを適切に評価し対処することで生活の質（quality of life：QOL）の向上を図る。

まず患者・家族が抱く疑問や心配、不安を傾聴し、個々の病状・病期・社会的背景に留意した説明を重ねるとともに、多職種連携診療による心理ケア・サポートを行う（Q&A 3-11 参照）。そのうえで必要であれば精神科医と連携し、薬物療法を加える。不安に対して抗不安薬を、うつに対しては選択的セロトニン再取り込み阻害薬（selective serotonin reuptake inhibitor：SSRI）やセロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬（serotonin noradrenaline reuptake inhibitor：SNRI）や三環系抗うつ薬を少量から試みる。再発に留意したうえでなお漫然とは使用せず、減量・休薬の機会を探る。

ALSにおける不安やうつ・うつ病の発生率は一般人口と比べて高いとする報告が多いが、1～6割と採用する評価尺度による差異が大きい¹⁾。不安やうつ、感情的ストレスとALS症状の進行との間に直接的な相関関係はなく、身体機能の低下と心理的苦痛の程度は必ずしも比例しない¹⁾。うつ・うつ病については、初診時に重症な例ほど合併が多い³⁾、診断までの時間が長いことが合併の予測因子となるとの報告がある⁴⁾。

[今後の研究課題]

ALSに伴う不安やうつの治療、および生命予後への影響に関するエビデンスはない。ALSに最適化した不安の評価法は確立していないが、うつのスクリーニングには12-item ALS depression inventory（ADI-12）があり⁵⁾、日本語版が待たれる。

なお、回答に影響を与える可能性が考えられる前頭側頭型認知症（frontotemporal dementia：FTD）の合併は、特に自己申告形式をとる不安やうつの評価において大きな課題となる。

文献

- 1) Carvalho TL, de Almeida LM, Lorega CM, et al. Depression and anxiety in individuals with amyotrophic lateral sclerosis: a systematic review. *Trends Psychiatry Psychother* 2016; **38**: 1-5.
- 2) Thakore NJ, Piro EP. Depression in ALS in a large self-reporting cohort. *Neurology* 2016; **86**: 1031-1038.
- 3) Gauthier A, Vignola A, Calvo A, et al. A longitudinal study on quality of life and depression in ALS patient-caregiver couples. *Neurology* 2007; **68**: 923-926.
- 4) Caga J, Ramsey E, Hogden A, et al. A longer diagnostic interval is a risk for depression in amyotrophic lateral sclerosis. *Palliat Support Care* 2015; **13**: 1019-1024.
- 5) Hammer EM, Häcker S, Hautzinger M, et al. Validity of the ALS-Depression-Inventory (ADI-12): a new screening instrument for depressive disorders in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *J Affect Disord* 2008; **109**: 213-219.

情動調節障害にはどう対処すればよいか

回答

- 感情とは関係なく、制御できない、突発的に泣く（あるいは笑う）症状の有無を問う。
- 患者および介護者に症状の理解を促し、苦痛となっているかを確認する。
- 苦痛な場合には、選択的セロトニン再取り込み阻害薬（SSRI）やセロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬（SNRI）を少量から試みる（いずれも保険適用外）。

解説

かつては強制あるいは病的笑い/泣き、情動失禁などと記載されていたが、近年は情動調節障害（pseudobulbar affect）と呼ぶ^{1,2)}。その成因として、前頭前野・扁桃体・海馬で構成される皮質辺縁系の障害、および小脳における情動のゲートコントロール機能障害が考えられている³⁾。

ALSの1/2～1/4でみられ、球麻痺や上位運動ニューロン障害のある例に多く、女性に多い¹⁾（Q&A 1-3 参照）。しかし、ほかの神経疾患（外傷性脳損傷、脳卒中、多発性硬化症、多系統萎縮症、進行性核上性麻痺など）でも広く認められる¹⁻³⁾。自己の感情とは関係なく制御できない情動反応で、話そうとしたときに生じやすく、それが不適切な場面でも突発的に生じる。このため、患者および介護者の苦痛となり生活の質（quality of life：QOL）低下につながりうる^{1,2)}。

日常生活に支障ある場合や苦痛ある場合が治療の対象となる。いずれも保険適用外となるが、選択的セロトニン再取り込み阻害薬（selective serotonin reuptake inhibitor：SSRI）やセロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬（serotonin noradrenaline reuptake inhibitor：SNRI）を副作用に注意しつつ少量から試みる²⁾。アメリカ合衆国では情動調節障害の頻度・程度を軽減するデキストロメトルファン（鎮咳薬）20mg とキニジン（不整脈治療薬）10mg の合剤（NUEDEX-TA[®]）が承認されているが^{4,5)}、その作用機序には不明な点が残し、そして日本では承認されていない。

[今後の研究課題]

日本で保険収載されている治療薬が存在しないことから、情動調節障害の病態基盤の詳細解明とその治療法開発研究が求められる。

文献

- 1) Thakore NJ, Piro EP. Laughter, crying and sadness in ALS. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2017; 88: 825-831.
- 2) Ahmed A, Simmons Z. Pseudobulbar affect: prevalence and management. Ther Clin Risk Manag 2013; 9: 483-489.
- 3) King RR, Reiss JP. The epidemiology and pathophysiology of pseudobulbar affect and its association with neurodegeneration. Degener Neurol Neuromuscul Dis 2013; 3: 23-31.

- 4) Piroo EP, Brooks BR, Cummings J, et al; Safety, Tolerability, and Efficacy Results Trial of AVP-923 in PBA Investigators. Dextromethorphan plus ultra low-dose quinidine reduces pseudobulbar affect. *Ann Neurol* 2010; **68**: 693-702.
- 5) Brooks BR, Thisted RA, Appel SH, et al; AVP-923 ALS Study Group. Treatment of pseudobulbar affect in ALS with dextromethorphan/quinidine: a randomized trial. *Neurology* 2004; **63**: 1364-1370.

不眠にはどう対処すればよいか

回答

- 不眠の原因・病態を明らかにし、質の高い睡眠を確保する。
- 呼吸障害に起因する不眠に留意し、睡眠時の低換気がないかを確認する。睡眠中の低換気には非侵襲的人工換気（NIV）が一定期間有効である。

解説

不眠には、入眠障害、中途覚醒、早朝覚醒、熟眠障害などがあり、持続すると倦怠感、意欲低下、集中力低下、あるいは食欲低下などにつながり、日常生活に支障をきたす。患者および介護者の生活の質（quality of life：QOL）向上のため、原因に応じて適切に対処する。

ALSでは質の低下を伴う睡眠障害が多くみられるが、その要因は多様である。とりわけ、睡眠時の低換気や閉塞型の睡眠時無呼吸は重要である¹⁻³⁾。そのほかの身体的要因として、線維束性収縮、夜間下肢に起きやすい有痛性筋痙攣、痙縮や不動による痛み（Q&A 5-6 参照）、嚥下障害に伴う流涎や口腔内・気道分泌物の排除不良、そしてレストレス・レッグス（下肢静止不能）症候群があげられる¹⁻⁴⁾。さらに精神心理的な要因として、不安やうつが不眠を促進しうる。

睡眠時の低換気は主として横隔神経の変性による横隔膜の筋力低下による。その初期は無症状で、まず急速眼球運動（rapid eye movement：REM）睡眠期に始まり、やがて非REM睡眠期にも高二酸化炭素血症が生じてくる^{1,2)}。これらは中途覚醒や熟眠障害、早朝の頭重、日中の眠気や疲れやすさにつながるため、このような症状の有無を確認する。睡眠中の低換気を検出するには、パルスオキシメーターによる酸素飽和度の評価より、経皮的二酸化炭素分圧の測定のほうが優れている。睡眠時低換気があれば、日中覚醒時の呼吸機能検査が正常であっても、非侵襲的人工換気（non-invasive ventilation：NIV）を考慮する（Q&A 7-1, Q&A 7-6 参照）。

ALSの睡眠時無呼吸は中枢性より閉塞性が多く、男性あるいは四肢発症例により多いとの報告がある^{1-3,5)}。そのほか、睡眠関連運動障害として、レストレス・レッグス症候群や睡眠時周期性下肢運動、過度断片的ミオクローヌス、まれではあるがREM睡眠行動障害の合併が報告されている^{4,5)}。これらの検出には睡眠ポリグラフ検査が有用である。

線維束性収縮に対する対症療法は確立していない。有痛性筋痙攣や痙縮についてもエビデンスは乏しいが、前者には芍薬甘草湯やメキシレチン（保険適用外）など、後者には抗痙縮薬を考慮する（Q&A 5-6 参照）。レストレス・レッグス症候群には少量のドパミン作動薬（プラミペキソール、ロチゴチンなど）、中等度以上ではガバペンチンエナカルビル、無効例にはプレガバリン（保険適用外）が有効な可能性がある（不安やうつについてはQ&A 5-2 参照）。

嚥下障害の目立つ例では流涎への対処も考慮する（Q&A 5-9 参照）。気管切開下人工換気〔tracheostomy (and) invasive ventilation：TIV〕例では、夜間の気道内吸引回数が多いことも不眠の一因となるため、気道クリアランスに努める（Q&A 7-3, Q&A 7-11 参照）。

不眠の原因ごとに対処しても改善がみられない場合は睡眠薬（催眠鎮静薬）を考慮する。筋弛緩あるいは呼吸抑制作用の少ない非ベンゾジアゼピン系薬剤（ゾルピデム，エスゾピクロンなど）やオレキシン受容体拮抗薬（スボレキサント，レボレキサントなど）が望ましい。

[今後の研究課題]

ALSにおける不眠の要因は多岐にわたり，薬物療法に関する無作為化対照試験の報告はない。また，特発性と異なり，ALSに合併する睡眠関連運動障害に特化した薬物療法のエビデンスはまだなく，その有効性と安全性を検証する必要がある。

文献

- 1) Boentert M. Sleep and sleep disruption in amyotrophic lateral sclerosis. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2020; **20**: 25.
- 2) Boentert M. Sleep disturbances in patients with amyotrophic lateral sclerosis: current perspectives. *Nat Sci Sleep* 2019; **11**: 97-111.
- 3) Lucia D, McCombe PA, Henderson RD, Ngo ST. Disorders of sleep and wakefulness in amyotrophic lateral sclerosis (ALS): a systematic review. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener* 2021; **22**: 161-169.
- 4) Lo Coco D, Puligheddu M, Mattaliano P, et al. REM sleep behavior disorder and periodic leg movements during sleep in ALS. *Acta Neurol Scand* 2017; **135**: 219-224.
- 5) Reyhani A, Benbir Senel G, Karadeniz D. Effects of sleep-related disorders on the prognosis of amyotrophic lateral sclerosis. *Neurodegener Dis* 2019; **19**: 148-154.

疲れやすさにはどう対処すればよいか

回答

- 安静や休息によっても十分に回復しない疲労が ALS ではよくみられるが、対症療法は確立していない。
- 初期の呼吸障害と関連する場合があります、呼吸機能の評価を行う。

解説

疲れやすさには、①主に労作後に生じる可逆的な筋力低下（易疲労性）と②全身の疲労感・倦怠感があり、ALS では安静や休息によっても部分的にしか回復しないものが44～83%とよくみられ、生活の質（quality of life：QOL）低下につながる^{1,2)}。

呼吸機能の低下が疲れやすさとして現れることがある点は重要で、呼吸障害は疲労の促進因子でもある³⁾。したがって、初期の呼吸障害を早期に検出し適切に対応することが、疲れやすさへの対処にもつながる可能性がある（Q&A 7-1 参照）。

疲労の一般的な評価法として、fatigue severity scale（FSS）や brief fatigue inventory（簡易倦怠感尺度）が用いられる。しかし、対症療法は確立していない⁴⁾。

[今後の研究課題]

ALS における疲れやすさの病態基盤の解明は不十分で、発症年齢や運動機能障害、うつや不安といったほかの因子との関連性も統一された見解が得られていない（Q&A 5-2 参照）。さらに、疲れやすさに対する薬物療法やリハビリテーション医療に関する研究は不十分で今後の進展が待たれる^{4,5)}。

文献

- 1) McElhiney MC, Rabkin JG, Gordon PH, et al. Prevalence of fatigue and depression in ALS patients and change over time. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2009; 80: 1146-1149.
- 2) Lou JS, Reeves A, Benice T, Sexton G. Fatigue and depression are associated with poor quality of life in ALS. Neurology 2003; 60: 122-123.
- 3) Vogt S, Schreiber S, Pfau G, et al. Dyspnea as a fatigue-promoting factor in ALS and the role of objective indicators of respiratory impairment. J Pain Symptom Manage 2020; 60: 430-438.e1.
- 4) Gibbons C, Pagnini F, Friede T, Young CA. Treatment of fatigue in amyotrophic lateral sclerosis/motor neuron disease. Cochrane Database Syst Rev 2018; 1 (1): CD011005.
- 5) Rabkin JG, Gordon PH, McElhiney M, et al. Modafinil treatment of fatigue in patients with ALS: a placebo-controlled study. Muscle Nerve 2009; 39: 297-303.

痛みにはどう対処すればよいか（オピオイド使用を含む）

回答

- 痛みの原因・病態を特定し、積極的に和らげる。
- 筋骨格系の侵害受容性疼痛としては、有痛性筋痙攣、痙縮、拘縮、不動や圧迫などがあげられ、非ステロイド性鎮痛薬から開始する。
- 薬剤抵抗性あるいは QOL 低下が明らかな場合には、早期であってもオピオイド導入を考慮する。

解説

痛みは不眠や不安の要因にもなり生活の質（quality of life：QOL）を低下させるため、その原因を明らかにしたうえで積極的に和らげる必要がある¹⁾。ALS は純粋な運動（神経）疾患との誤解から、“痛み”について確認しないことがある。しかし、実際には 15～85% の ALS 患者が痛みを経験し、初発症状となることさえあり、非運動症状の代表といえる^{1,2)}。

筋骨格系の侵害受容性疼痛としては、①有痛性筋痙攣、②痙縮、③拘縮、④不動や圧迫などがある。①は病初期に多く、④は進行期・終末期に多い。③に伴う苦痛は筋萎縮の強い部位（特に初発部位）に生じやすい¹⁾。一方、神経障害性疼痛の特徴を持つ痛みを合併することもあり¹⁾、その背景として表皮神経線維密度の低下が報告されている³⁾。以上のような痛みは複合することが多く、びまん性で説明困難な痛みへと進展することもあるほか、心理社会的要因の関与にも留意する（Q&A 3-11 参照）。

痛みは主観的なものだが、視覚アナログスケール（visual analogue scale：VAS）や数値評価スケール（numeric rating scale：NRS）、簡易疼痛質問票（brief pain inventory：BPI）などを活用して、客観的評価に努める^{1,4)}。また、神経障害性疼痛のスクリーニングには painDETECT などの質問表を用いる⁴⁾。

有痛性筋痙攣は多くの ALS でみられ、進行とともに自然消退することが多い。生活上支障ある場合には、Columbia muscle cramp scale（CMCS）などで客観的に評価し⁵⁾、芍薬甘草湯やメキシレチン⁶⁾（保険適用外）、ガバペンチンやカルバマゼピンなどの抗てんかん薬（保険適用外）、そして痙縮に伴う場合には抗痙縮薬を考慮する（Q&A 5-8 参照）。

病初期から関節他動運動やマッサージを含む理学療法を行い、関節拘縮を予防する。進行期・終末期の不動・圧迫に対しては定期的な体位変換、マットや体位の工夫など環境調整を十分に行う。そのうえで必要時、非オピオイド鎮痛薬や非ステロイド性の抗炎症薬を開始する¹⁾。もし神経障害性疼痛の特徴を示す場合には、プレガバリンやミロガバリンなどの Ca^{2+} チャンネル $\alpha_2\delta$ リガンドを試みてもよい⁴⁾。以上のような薬物療法は個別性に十分配慮して決定し、上記薬剤に抵抗性、QOL 低下がある場合には早期であってもオピオイド導入を考慮する（Q&A 4-4 参照）¹⁾。

[今後の研究課題]

ALSにおける痛みの背景病態解明は不十分で、治療研究のエビデンスは乏しい⁷⁾。倫理的な観点から従来の無作為化対照試験は計画しづらいものの、そのエビデンス構築が課題である。

文献

- 1) Chiò A, Mora G, Lauria G. Pain in amyotrophic lateral sclerosis. *Lancet Neurol* 2017; **16**: 144-157.
- 2) Åkerblom Y, Zetterberg L, Larsson BJ, et al. Pain, disease severity and associations with individual quality of life in patients with motor neuron diseases. *BMC Palliat Care* 2021; **20**: 154.
- 3) Ghasemi M, Rajabally YA. Small fiber neuropathy in unexpected clinical settings: a review. *Muscle Nerve* 2020; **62**: 167-175.
- 4) 日本ペインクリニック学会 神経障害性疼痛薬物療法ガイドライン改訂版作成ワーキンググループ (編). 神経障害性疼痛薬物療法ガイドライン, 第2版, 真興交易医書出版部, 2016.
https://www.jspc.gr.jp/Contents/public/kaiin_guideline06.html (最終アクセス 2023年4月)
- 5) Mitsumoto H, Chiuhan C, Gilmore M, et al. A novel muscle cramp scale (MCS) in amyotrophic lateral sclerosis (ALS). *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener* 2019; **20**: 328-335.
- 6) Adiao KJB, I Espiritu A, C Bagnas MA. Efficacy and safety of mexiletine in amyotrophic lateral sclerosis: a systematic review of randomized controlled trials. *Neurodegener Dis Manag* 2020; **10**: 397-407.
- 7) Brettschneider J, Kurent J, Ludolph A. Drug therapy for pain in amyotrophic lateral sclerosis or motor neuron disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; **2013** (6): CD005226.

呼吸苦にはどう対処すればよいか（オピオイド使用を含む）

回答

- 呼吸苦の原因を特定し、積極的に和らげる。
- まず一般的な呼吸器疾患を鑑別し、ALSに伴う呼吸不全症状には非侵襲的人工換気（NIV）を試みるが、長期間の使用は困難である。
- 人工呼吸器使用中の呼吸苦には、回路全体の確認後、気道クリアランスの改善に努め、モニタリングデータを活用して設定を最適化する。
- NIVを導入しない場合、導入済みで最適化が難しい場合には、早期にオピオイド導入を行い、少量からの酸素吸入も考慮する。

解説

呼吸苦は、息苦しさのほか、息切れ、息が上がる、うまく吸えない・空気が入ってこない、といった多様な自覚症状であらわされる。その原因は、呼吸筋麻痺による低酸素血症とそれ以外に大別できる。

まず、一般的な呼吸器疾患を鑑別する（例：肺炎、長期臥床者における深部静脈血栓症による肺塞栓など）。次にALSによる呼吸筋麻痺に伴う呼吸不全徴候、特に低酸素血症がないかを確認する。呼吸苦を感じる時間帯や場面、姿勢、労作により生じるか、などを確認する。疲れやすさ・倦怠感や睡眠中断の増加、食欲低下、記憶力低下、そして起床時の頭重といった軽微な呼吸不全症状がないかを積極的に尋ね、呼吸機能を評価し、有症状時の動脈血ガス分析を行う（Q&A 2-7, Q&A 7-1 参照）。そして非侵襲的人工換気（non-invasive ventilation：NIV）の早期導入を相談する¹⁻⁴⁾。

気管切開下人工換気〔tracheostomy (and) invasive ventilation：TIV〕を導入予定であれば、安全かつ待機的な導入を計画する。すでにNIV導入している場合、一回換気量やリーク、装着時間といったモニタリングデータを参考に人工呼吸器の設定、マスクの適合性、回路全体を確認し、気道クリアランスの改善に努め、最適化を図る（Q&A 7-8 参照）。TIV施行中では、気管カニューレやカフも含めて回路と呼吸器設定を確認するとともに、呼吸器関連合併症の有無を検索する。

NIVを導入しない例、導入済みだがTIVを希望されず最適化が難しくなりつつある例では、早期に①オピオイド導入を行い呼吸苦の緩和を図り（Q&A 3-13, Q&A 4-1, Q&A 4-4 参照）、低酸素血症には②CO₂ナルコーシスに十分注意しつつ少量からの酸素吸入（間歇的もしくは持続的）を考慮する⁵⁾。

呼吸器疾患や呼吸不全が否定でき、呼吸苦が不安やうつ、ほかの精神心理的要因の表現であるときには、多職種連携診療チームによる心理ケア・サポートに加え薬物療法も考慮する（Q&A 3-11, Q&A 5-2 参照）。

[今後の研究課題]

早期 NIV の最適な導入タイミング, NIV 導入下 TIV を希望しない場合の呼吸苦への対処に関するエビデンスは不十分で, 今後の研究が待たれる.

文献

- 1) Radunovic A, Annane D, Rafiq MK, et al. Mechanical ventilation for amyotrophic lateral sclerosis/motor neuron disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; **10** (10): CD004427.
- 2) Vrijsen B, Testelmans D, Belge C, et al. Non-invasive ventilation in amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener* 2013; **14**: 85-95.
- 3) Hobson EV, McDermott CJ. Supportive and symptomatic management of amyotrophic lateral sclerosis. *Nat Rev Neurol* 2016; **12**: 526-538.
- 4) Bertella E, Banfi P, Paneroni M, et al. Early initiation of night-time NIV in an outpatient setting: a randomized non-inferiority study in ALS patients. *Eur J Phys Rehabil Med* 2017; **53**: 892-899.
- 5) Jackson CE, McVey AL, Rudnicki S, et al. Symptom management and end-of-life care in amyotrophic lateral sclerosis. *Neurol Clin* 2015; **33**: 889-908.

痙縮にはどう対処すればよいか

回答

- 関節拘縮予防のために他動運動などの理学療法、抗痙縮薬などの薬物療法を行う。
- 内服で十分にコントロールできない高度の痙縮が持続する場合には、バクロフェン髄腔内投与療法も慎重に考慮する。

解説

痙縮は安静時、筋トーンと速度依存性の緊張性伸張反射が亢進した状態で、ALSのみならず上位運動ニューロン/錐体路障害を示す疾患（脳血管障害、多発性硬化症、外傷性脳・脊髄損傷など）で生じる^{1,2)}。痙縮の評価に Ashworth 尺度が使用できる。痙縮が強い場合、クローヌス、有痛性筋痙攣や疼痛を伴うことが多く、関節拘縮や容姿の変化にもつながる。ケアや保清の妨げにもなりうるため、総じて QOL は低下する^{1,2)}。

ALS では上位運動ニューロン障害が目立つ例で関節他動運動やマッサージを含む理学療法を行い、関節拘縮を予防する。さらに、痙縮が運動機能や QOL の低下につながっている場合、経験的に使用されているバクロフェンなどの抗痙縮薬を考慮する^{1,2)}。副作用に留意し、かえって脱力が目立つ場合や、経過とともに下位運動ニューロン障害が顕在化して痙縮が軽減した場合には、中止を考慮する。内服で十分にコントロールできない高度の痙縮が持続する場合にはバクロフェン髄腔内投与療法 (intrathecal baclofen therapy : ITB) を考慮してもよいが^{3,4)}、長期的な安全性・有効性は明らかとなっていないため慎重な検討を要する。

なお、A 型・B 型ボツリヌス毒素製剤は日本で ALS に対して禁忌となっている。

[今後の研究課題]

脳血管障害や多発性硬化症による痙縮と比較して、ALS の痙縮に対する治療法の安全性・有効性を比較検討した研究は不十分で、そのエビデンス構築が課題である。

文献

- 1) Ng L, Khan F, Young CA, Galea M. Symptomatic treatments for amyotrophic lateral sclerosis/motor neuron disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 1 (1): CD011776.
- 2) Ashworth NL, Satkunam LE, Deforge D. Treatment for spasticity in amyotrophic lateral sclerosis/motor neuron disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; (2): CD004156.
- 3) McClelland S 3rd, Bethoux FA, Boullis NM, et al. Intrathecal baclofen for spasticity-related pain in amyotrophic lateral sclerosis: efficacy and factors associated with pain relief. *Muscle Nerve* 2008; 37: 396-398.
- 4) Bethoux F, Boullis N, McClelland S 3rd, et al. Use of intrathecal baclofen for treatment of severe spasticity in selected patients with motor neuron disease. *Neurorehabil Neural Repair* 2013; 27: 828-833.

流涎にはどう対処すればよいか

回答

- 三環系抗うつ薬などの抗コリン作用を有する薬剤が有用なことがあるが、副作用に注意し漫然と使用しない。
- 唾液専用の低圧持続吸引器が有用なことがある。

解説

唾液が口腔外に過剰に流出することを流涎^{りゅうぜん}といい、口腔内から適切に唾液を排除、つまり嚥下できないことで生じる。流涎は話しづらさを助長し、睡眠を妨げたり、社会的参加の回避につながったりすることもあり、また口腔衛生上も問題となる。ALSでは約半数、球麻痺を呈すると多くの例で生ずるほか、Parkinson病や脳梗塞後遺症など他疾患でもみられる^{1,2)}。

日本で保険適用となっている有効な薬剤はない。流涎に加えて不眠や抑うつも合併する場合、抗コリン作用を期待して三環系抗うつ薬を試みる¹⁻³⁾。しかし、副作用として喀痰の粘稠性増加、便秘の悪化、あるいは排尿障害などが問題となり、継続困難なことが多い。

5%スコポラミン軟膏（スコポラミン臭化水素酸塩酸水和物1gに親水軟膏を加え全量を20gに調製）を両耳介後部乳様突起部に塗布（絆創膏を使用）するのが有効なことがある¹⁻⁴⁾。スコポラミンが薬事収載されておらず保険適用外となるため、事前に各医療機関で定められた対応を要する。また、副作用として口渇に注意する。在宅療養では、メラ唾液持続吸引チューブ[®]を市販の低圧ポンプと組み合わせた唾液専用持続吸引器を使用する例があるが、この組み合わせは医療機器として未承認である。

一方、国外では両側の顎下腺、もしくは耳下腺の全体/一部に対する放射線療法^{1-3,5)}、そしてA型およびB型ボツリヌス毒素製剤（abobotulinum toxin A および rimabotulinumtoxin B）の超音波ガイド下での唾液腺注入は、どちらも有効性が報告されている（副作用は口渇、嚥下障害、う歯など）^{1-3,6)}。しかし、日本では両者ともに未承認であるうえ、A型およびB型ボツリヌス毒素製剤は、「全身性の神経筋接合部の障害を持つ患者」に該当するとされALSに投与禁忌となっている。

【今後の研究課題】

唾液腺を標的とした放射線療法やボツリヌス毒素製剤の安全性・有効性について、日本人ALS患者を対象としたエビデンス構築が課題となっている。

文献

- 1) Garuti G, Rao F, Ribuffo V, Sansone VA. Sialorrhea in patients with ALS: current treatment options. Degener Neurol Neuromuscul Dis 2019; 9: 19-26.

- 2) Banfi P, Ticozzi N, Lax A, et al. A review of options for treating sialorrhea in amyotrophic lateral sclerosis. *Respir Care* 2015; **60**: 446-454.
- 3) Young CA, Ellis C, Johnson J, et al. Treatment for sialorrhea (excessive saliva) in people with motor neuron disease/amyotrophic lateral sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; (5): CD006981.
- 4) Odachi K, Narita A, Machino Y, et al. Efficacy of transdermal scopolamine for sialorrhea in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Cogent Med* 2017; **4**: 1365401.
- 5) Hawkey NM, Zaorsky NG, Galloway TJ. The role of radiation therapy in the management of sialorrhea: a systematic review. *Laryngoscope* 2016; **126**: 80-85.
- 6) Shehee L, O'Rourke A, Garand KL. The role of radiation therapy and botulinum toxin injections in the management of sialorrhea in patients with amyotrophic lateral sclerosis: a systematic review. *J Clin Neuromuscul Dis* 2020; **21**: 205-221.

便秘にはどう対処すればよいか

回答

- ALS では便秘になりやすいことに留意し、その有無を積極的に確認する。
- 合併した便秘には、一般的な予防および治療に準じて対処する。

解説

排便の回数や量が少ないために糞便が大腸内にとどこった状態、あるいは糞便を快適に排出できない状態を便秘という¹⁾。便秘の症状により検査や治療を要する状態が便秘症である。ドイツの後方視的な報告では、43例のALS中46%に便秘がみられたものの便失禁はみられなかった²⁾。

ALSにおける以下のような便秘要因をひとつずつ確認し対処する。進行に伴い二次的に生ずるもの：①運動量の低下（不動）、②腹圧の低下、③食事内容の変化、④食事量の減少、および対症療法に用いる薬剤（抗うつ薬、抗コリン薬やオピオイド）の副作用がありうる¹⁻³⁾。

まず、可能な範囲で運動量を維持する、姿勢を変える、排便時に腹圧をかけやすいよう工夫する、食物繊維の多い野菜や果物の摂取、腹部を温めたりマッサージをしたりする、といった対処を行う。そのうえで必要ならば、腸管蠕動促進薬、緩下薬、浣腸などの薬物で排便のリズムを維持する¹⁾。

他剤の副作用が疑われる場合には、その減量や変更を考慮する。近年、オピオイド誘発性の便秘に対して末梢性 μ オピオイド受容体拮抗薬（ナルデメジントシル酸塩）が日本で承認されている。

[今後の研究課題]

ALSにおける便秘についての報告は少数にとどまり、特に予防に関してALSに特化した国内外の研究が待たれる。また、便秘をALSにおける自律神経機能障害のひとつとして考えるべきか結論が出ておらず、病態研究が望まれる。

文献

- 1) 日本消化器病学会関連研究会 慢性便秘の診断・治療研究会（編）. 慢性便秘症診療ガイドライン 2017, 南江堂, 2017.
- 2) Nübling GS, Mie E, Bauer RM, et al. Increased prevalence of bladder and intestinal dysfunction in amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener* 2014; **15**: 174-179.
- 3) Jackson CE, McVey AL, Rudnicki S, et al. Symptom management and end-of-life care in amyotrophic lateral sclerosis. *Neurol Clin* 2015; **33**: 889-908.

褥瘡にはどう対処すればよいか

回答

- 不動による圧迫部位に褥瘡を合併するリスクがあることを認識し、除圧、スキンケア、栄養管理などに留意して観察し、積極的な予防を行う。
- 発生した褥瘡に対しては、一般的な褥瘡に準じた処置・治療を行う。

解説

局所に外力が加わると、骨と皮膚表層の間の軟部組織に血流低下・停止をもたらす。これが持続すると、不可逆的な虚血性障害に陥って褥瘡となる^{1,2)}。

褥瘡を合併しにくいことが ALS の陰性徴候のひとつとして知られていた。しかし、進行期の不動に伴い褥瘡を合併しうることを認識し、積極的な予防を行う必要がある（非侵襲的人工換気マスクによる皮膚トラブルは Q&A 7-5 参照）。ALS に特化した対処法は未確立のため、各種ガイドラインに準じて予防法を実施し、早期発見に努める。発生した場合にも一般的な褥瘡処置・治療を行い、いっそうの予防策を講じる^{1,2)}。

褥瘡発生リスクとして、低栄養や不動のほか、糖尿病、脂質異常症、高血圧、虚血性心疾患の合併、喫煙・飲酒などがあげられている^{1,2)}。また、褥瘡発生リスクを予測する評価法の代表として、Braden Scale がある³⁾。さらに、褥瘡状態を評価するスケールとして DESIGN-R[®]がある^{1,2)}。深さ (Depth)、滲出液 (Exudate)、大きさ (Size)、炎症/感染 (Inflammation/Infection)、肉芽組織 (Granulation)、壊死組織 (Necrotic tissue)、そしてポケット (Pocket) の 7 項目からなり、深さ以外の 6 項目で褥瘡の重症度を評価し、その治癒過程を定量的に比較できる。

日本の大学病院に入院した神経疾患 592 例の報告によると ALS は 41 例中 2 例が入院時に褥瘡を有しており、その合併率は原因疾患によらないとの報告がある⁴⁾。一方、台湾で国民保険請求データを用いた 12 年間の調査によれば、ALS (514 例) 褥瘡発生リスクは対照疾患群 (2,056 例) より高いと報告されている⁵⁾。

【今後の研究課題】

ALS における褥瘡の発生についての報告は少数にとどまり、ケアの質や療養環境によって結果が異なる可能性がある。今後、特に予防法に関して ALS に特化した国内外の研究が待たれる。

文献

- 1) 日本褥瘡学会. 褥瘡予防・管理ガイドライン, 第 4 版, 2015.
<https://minds.jcqh.or.jp/n/med/4/med0036/G0000915> (最終アクセス 2023 年 4 月)
- 2) 日本皮膚科学会創傷褥瘡熱傷ガイドライン策定委員会. 創傷・褥瘡・熱傷ガイドライン, 第 2 版, 金原出版, 2018.
https://www.dermatol.or.jp/modules/guideline/index.php?content_id=2#%E3%81%95 (最終アクセス

Questions and Answers (Q&A)

2023年4月)

- 3) <https://www.braddenscale.com/index.htm> (最終アクセス 2023年4月)
- 4) Hayashi T, Narita Y, Okugawa N, et al. Pressure ulcers in ALS patients on admission at a university hospital in Japan. *Amyotroph Lateral Scler* 2007; **8**: 310-313.
- 5) Chen JH, Wu SC, Chen HJ, et al. Risk of developing pressure sore in amyotrophic lateral sclerosis patients: a nationwide cohort study. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2018; **32**: 1589-1596.

Questions and Answers (Q&A)

6. 嚙下・栄養

栄養障害・代謝障害の特徴と臨床的意義は何か

回答

- 診断時の体重減少の程度、病初期の体重減少速度は独立した生命予後予測因子であり、疾患特異的なエネルギー代謝の亢進が背景にあると考えられている。
- 呼吸器装着後の進行期には、エネルギー代謝は低下し、体重は増加することが多い。

解説

1) エネルギー代謝

運動症状が軽度で、嚥下機能が保たれている病初期から、体重減少がみられることが多い。体重減少の原因は多要因であり、嚥下障害、食思不振、筋萎縮、呼吸エネルギー量の増大などがあるが、背景にエネルギー代謝の亢進（消費エネルギー量の増大）が存在するといわれている¹⁾。病初期の体重減少の程度や体重減少速度が、独立した生命予後予測因子であることから、エネルギー代謝亢進は疾患特異的であると考えられている^{2,3)}。また、視床下部病変の存在もしくは機能異常が体重減少にかかわっていると報告されている⁴⁾。発症から気管切開までの体重減少は、呼吸器装着後の機能予後も予測する⁵⁾。一方、呼吸器装着後の進行期には、運動量の低下、骨格筋萎縮の進行によりエネルギー代謝は徐々に低下していき、体重増加・脂肪蓄積に転ずることが多い。その結果、内臓脂肪の増加や舌肥大をきたすことがある⁶⁾。

2) 耐糖能異常

病前の糖尿病がALSの発症に対し防護的に作用するとの報告があるが、詳細は不明である⁷⁾。耐糖能異常を病初期に認めることがあり、骨格筋の減少に伴うインスリン抵抗性の増大が一因と考えられている⁸⁾。経過中、耐糖能異常が出現し、悪化することがあるため、血糖値やHbA1cの定期的評価が勧められる。また呼吸器装着後の進行期は、インスリン抵抗性の増大により感染などを契機として高浸透圧性高血糖状態が出現することがあり、適切な対応が求められる⁹⁾。

3) 脂質異常症

低比重リポ蛋白コレステロール（low density lipoprotein cholesterol：LDL-C）血症、LDL-C/高比重リポ蛋白コレステロール（high density lipoprotein cholesterol：HDL-C）比が、ALSの進行に防護的に作用するとの報告が多いが、否定的な報告もある¹⁰⁾。ALS患者にスタチンの使用を控えるべきかについてはエビデンスが不足している。

[今後の研究課題]

体重減少は、ほかのどのような臨床所見（たとえば交感神経機能など）と関連しているのか、体重減少を呈する群と呈さない群の違いは何か、また体重減少の責任病巣はどこなのか、さら

なるエビデンスが求められる。

文献

- 1) Dupuis L, Pradat PF, Ludolph AC, Loeffler JP. Energy metabolism in amyotrophic lateral sclerosis. *Lancet Neurol* 2011; **10**: 75-82.
- 2) Janse van Mantgem MR, van Eijk RPA, van der Burgh HK, et al. Prognostic value of weight loss in patients with amyotrophic lateral sclerosis: a population-based study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2020; **91**: 867-875.
- 3) Steyn FJ, Ioannides ZA, van Eijk RPA, et al. Hypermetabolism in ALS is associated with greater functional decline and shorter survival. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2018; **89**: 1016-1023.
- 4) Ahmed RM, Irish M, Piguet O, et al. Amyotrophic lateral sclerosis and frontotemporal dementia: distinct and overlapping changes in eating behaviour and metabolism. *Lancet Neurol* 2016; **15**: 332-342.
- 5) Nakayama Y, Shimizu T, Matsuda C, et al. Body weight variation predicts disease progression after invasive ventilation in amyotrophic lateral sclerosis. *Sci Rep* 2019; **9**: 12262.
- 6) 清水俊夫, 林 秀明, 田邊 等. 呼吸筋補助・経管栄養下の ALS 患者の必要エネルギー量の検討. *臨床神経* 1991; **31**: 255-259.
- 7) Schumacher J, Peter RS, Nagel G, et al; ALS Registry Swabia Study Group. Statins, diabetes mellitus and prognosis of amyotrophic lateral sclerosis: data from 501 patients of a population-based registry in south-west Germany. *Eur J Neurol* 2020; **27**: 1405-1414.
- 8) Pradat PF, Bruneteau G, Gordon PH, et al. Impaired glucose tolerance in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler* 2010; **11**: 166-171.
- 9) Shimizu T, Honda M, Ohashi T, et al. Hyperosmolar hyperglycemic state in advanced amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler* 2011; **12**: 379-381.
- 10) Ingre C, Chen L, Zhan Y, et al. Lipids, apolipoproteins, and prognosis of amyotrophic lateral sclerosis. *Neurology* 2020; **94**: e1835-e1844.

病初期の栄養療法はどのように行えばよいか

回答

- 体重を維持するべく高エネルギー食を摂取するように指導する。
- 病初期 ALS 患者のための至適摂取エネルギー量の算出式が提唱されている。

解説

1) 摂取エネルギー量

病初期の体重減少は生命予後を予測する因子であり、疾患特異的な現象と考えられている。生命予後の改善のための栄養療法という位置づけで、高エネルギー食の治験結果が報告されている^{1,2)}。体重維持を念頭に置いて計算された高炭水化物食、高脂肪食が生命予後を改善させたという第Ⅱ相治験の報告と¹⁾、急速進行型 ALS 患者において通常の食事プラス 400 kcal/日の高脂肪栄養療法が生命予後改善に有効だったという第Ⅲ相治験の報告である²⁾。また、診断後の体重減少速度が診断前よりも緩やかになった症例や、診断後に体重増加した症例では生命予後がよいことが報告されている³⁾。ALS 患者の総消費エネルギー量測定などの研究から、アメリカ合衆国、欧州および日本（下記）から至適摂取エネルギー量の算出式が提唱されているが⁴⁻⁷⁾、アメリカ合衆国から提唱された算出式は日本人にはエネルギー過多になる⁵⁾。日本人患者での推定式は以下の2つが報告されている^{5,7)}。

$$(1) \text{TEE} = 1.68 \times \text{BEE} + 11.8 \times \text{ALSFRS-R} - 680$$

- ・ TEE：1 日総消費エネルギー量 (total energy expenditure, kcal/日)
- ・ BEE：Harris-Benedict 式から算出した基礎代謝推定量 (basal energy expenditure, kcal/日)
- ・ ALSFRS-R：改訂 ALS 機能評価尺度 (amyotrophic lateral sclerosis functional rating scale-revised) の総点

$$(2) \text{REE} = 1.000251 \times \text{BEE} + 313.3507 \times \text{TV} - 112.036$$

- ・ REE：安静時エネルギー消費量 (resting energy expenditure, kcal/日)
- ・ TV：一回換気量 (tidal volume, L)
- ・ TEE は REE × 活動係数で求める

※参考 Harris-Benedict 式 (W：体重 kg, H：身長 cm, A：年齢)

[男性] $\text{BEE} = 66.47 + 13.75W + 5.00H - 6.76A$

[女性] $\text{BEE} = 655.1 + 9.56W + 1.85H - 4.68A$

なお、気管切開下人工換気 [tracheostomy (and) invasive ventilation : TIV] が導入された進行期においては、低代謝になるため上記の算出式は使用できない (Q&A 6-7 参照)。

推奨される摂取栄養成分量についてはエビデンスが不足している⁸⁾。体重の維持・増加に有効な薬剤は報告されていない。

2) 胃瘻造設

胃瘻造設は、摂食嚥下障害の代替療法と同時に、体重維持のための栄養療法として捉えることが推奨されている。嚥下障害が軽度であっても進行性の体重減少を認める場合には、胃瘻造設を早めに行い、経口摂取では不十分なエネルギーを胃瘻から投与することを検討する (Q&A 6-5, Q&A 6-6 参照)。胃瘻造設自体が生命予後を改善したという報告はない。

[今後の研究課題]

高エネルギー療法の生命予後に対する効果はエビデンスが出始めているが、日本においても検証が必要である。また摂取エネルギー量の算出法と、摂取すべき至適エネルギー量・エネルギー成分量についても検証が必要である。

文献

- 1) Wills AM, Hubbard J, Macklin EA, et al; MDA Clinical Research Network. Hypercaloric enteral nutrition in patients with amyotrophic lateral sclerosis: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2 trial. *Lancet* 2014; **383**: 2065-2072.
- 2) Ludolph AC, Dorst J, Dreyhaupt J, et al; LIPCAL-ALS Study Group. Effect of high-caloric nutrition on survival in amyotrophic lateral sclerosis. *Ann Neurol* 2020; **87**: 206-216.
- 3) Shimizu T, Nakayama Y, Matsuda C, et al. Prognostic significance of body weight variation after diagnosis in ALS: a single-centre prospective cohort study. *J Neurol* 2019; **266**: 1412-1420.
- 4) Kasarskis EJ, Mendiondo MS, Matthews DE, et al; ALS Nutrition/NIPPV Study Group. Estimating daily energy expenditure in individuals with amyotrophic lateral sclerosis. *Am J Clin Nutr* 2014; **99**: 792-803.
- 5) Shimizu T, Ishikawa-Takata K, Sakata A, et al. The measurement and estimation of total energy expenditure in Japanese patients with ALS: a doubly labelled water method study. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener* 2017; **18**: 37-45.
- 6) Jésus P, Marin B, Fayemendy P, et al. Resting energy expenditure equations in amyotrophic lateral sclerosis, creation of an ALS-specific equation. *Clin Nutr* 2019; **38**: 1657-1665.
- 7) Kurihara M, Bamba S, Yasuhara S, et al. Factors affecting energy metabolism and prognosis in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Ann Nutr Metab* 2021; **77**: 236-243.
- 8) Nieves JW, Gennings C, Factor-Litvak P, et al; Amyotrophic Lateral Sclerosis Multicenter Cohort Study of Oxidative Stress (ALS COSMOS) Study Group. Association between dietary intake and function in amyotrophic lateral sclerosis. *JAMA Neurol* 2016; **73**: 1425-1432.

嚥下機能はどのように評価するか

回答

- 診断後早期から、症状、身体所見、摂食嚥下障害のスクリーニングテスト、嚥下造影・嚥下内視鏡などにより定期的に評価する。
- 栄養状態・呼吸機能も同時に評価することが、嚥下障害の早期発見に必要である。

解説

摂食嚥下障害は経過中ほぼ必発である。その進行過程には個人差があり、咽頭期障害先行タイプと口腔期障害先行タイプがある。残存機能を生かすとともに、姿勢調整や摂食動作への介入、体得している代償嚥下の評価を行う。

摂食嚥下障害の早期評価と早期介入が重要であり、進行の速い疾患であってもリハビリテーション介入が有用であるという認識を多職種チームとして共有し、食べる楽しみ・味わう楽しみを支える必要がある¹⁾。また、早期介入は廃用予防・栄養管理にも有用である。摂食嚥下障害の自覚がない場合や障害受容が難しい場合は、摂食嚥下障害についての訴えがないこともあり、在宅での食事場面について詳しく問診することが重要である。目安として3ヵ月ごとに問診を含めた評価を行う。

以下に評価方法および評価のポイントを示す。

1. ベッドサイドで発見できる摂食嚥下障害のサイン²⁾
 - (1) むせ：食事時の食物によるむせや唾液のむせ。
 - (2) 咳：食事の途中・食後1～2時間に咳が出る、横になると咳が出る。
 - (3) 痰：痰が増加する、痰に食物が混じる。
 - (4) 声の変化：食事中や食後にがらがら声や痰がからんだ声が出る。
 - (5) 咽頭違和感：食後などいつまでも違和感が残る。
 - (6) 食欲低下。
 - (7) 食事時間の延長と食事時の疲労。
 - (8) 食事内容の変化：汁物やパサパサしたものを避ける、軟らかいものを好む。
 - (9) 食べ方の変化：飲み込むときに上を向く、食物が口からこぼれる、食物が口腔内に残留している。
2. スクリーニングテスト³⁾
 - (1) 反復唾液飲みテスト (repetitive saliva swallowing test : RSST) : 嚥下反射惹起を喉頭挙上の触診で評価。30秒間で3回以上であれば正常。
 - (2) 改訂水飲みテスト (modified water swallowing test : MWS) : 3mLの水を口腔前庭に入れて、嚥下状態と嚥下前後の呼吸やむせを観察する。
 - (3) 頸部聴診：頸部に聴診器を当て、嚥下音と嚥下前後の呼吸音を聴取する。

3. 標準的検査

- (1) 嚥下造影 (videofluoroscopy : VF)⁴⁾: 検査場面での観察だけでなく、検査後にビデオ画像を観察して評価する。VFの検査結果が必ずしも患者の平常の状態を反映しているとは限らない。結果の判断にあたっては、検査時の体調・疲労度など検査に影響を与える要因や臨床症状・経過を勘案する。
- (2) 嚥下内視鏡 (videoendoscopy : VE)⁵⁾: 内視鏡では、嚥下関連器官の構造と、運動や感覚機能の状態 (特に左右差)、咽頭や喉頭内の貯留物の状態、反射の惹起性、嚥下反射前後の咽頭や喉頭内の食塊の状態、などを評価する。

そのほか、舌圧測定や⁶⁾、舌超音波検査による舌厚の測定が有用である⁷⁾との報告がある。

呼吸不全と嚥下障害は並行して悪化するので、呼吸機能の悪化がみられたら、訴えがなくとも摂食嚥下機能の評価を細やかに行う。また、栄養状態も摂食嚥下機能を反映することが多い。摂食嚥下機能評価は、病初期より定期的に行うことが望ましい。球症状重症度スケールについては、簡便性や状況に応じて使い分ける⁸⁾。

[今後の研究課題]

進行期の嚥下機能について、患者の負担が少なく、変化を捉えやすい評価法の開発が求められる。

文献

- 1) 野崎園子. 脳科学辞典, 嚥下障害.
<https://bsd.neuroinf.jp/wiki/%E5%9A%A5%E4%B8%8B%E9%9A%9C%E5%AE%B3> (最終アクセス 2023年4月)
- 2) 藤島一郎, 高橋浩二, 二藤隆春, ほか. 日本摂食嚥下リハビリテーション学会医療検討委員会: 摂食嚥下障害の評価【簡易版】2015改訂.
<https://www.jsdr.or.jp/wp-content/uploads/file/doc/assessment2015-announce.pdf> (最終アクセス 2023年4月)
- 3) 勝又明敏, 兼岡麻子, 小山珠美, ほか. 日本摂食嚥下リハビリテーション学会医療検討委員会: 摂食嚥下障害の評価 2019.
<https://www.jsdr.or.jp/wp-content/uploads/file/doc/assessment2019-announce.pdf> (最終アクセス 2023年4月)
- 4) 二藤隆春, 勝又明敏, 小山珠美, ほか. 日本摂食嚥下リハビリテーション学会医療検討委員会: 嚥下造影の検査法 (詳細版). 日本摂食嚥下リハビリテーション学会医療検討委員会 2014年度版. 日摂食嚥下リハ会誌 2014; 18: 166-186.
<http://www.jsdr.or.jp/wp-content/uploads/file/doc/VF18-2-p166-186.pdf> (最終アクセス 2023年4月)
- 5) 武原 格, 石井雅之, 勝又明敏, ほか. 日本摂食・嚥下リハビリテーション学会医療検討委員会: 嚥下内視鏡検査の手順 2012改訂 (修正版). 日摂食嚥下リハ会誌 2013; 17: 87-99.
<http://www.jsdr.or.jp/wp-content/uploads/file/doc/endoscope-revision2012.pdf> (最終アクセス 2023年4月)
- 6) Hiraoka A, Yoshikawa M, Nakamori M, et al. Maximum tongue pressure is associated with swallowing dysfunction in ALS patients. *Dysphagia* 2017; 32: 542-547.
- 7) Nakamori M, Hosomi N, Takaki S, et al. Tongue thickness evaluation using ultrasonography can predict swallowing function in amyotrophic lateral sclerosis patients. *Clin Neurophysiol* 2016; 127: 1669-1674.
- 8) Yunusova Y, Plowman EK, Green JR, et al. Clinical Measures of Bulbar Dysfunction in ALS. *Front Neurol* 2019; 10: 106.

摂食嚥下障害にはどのように対処するか

回答

- 多職種により嚥下訓練（間接・直接訓練）を導入し，誤嚥防止を図る。
- 摂食嚥下障害が進行し，栄養障害，誤嚥・窒息の危険性が高まってきたと判断した場合は，経管栄養，誤嚥防止手術なども考慮する。

解説

摂食嚥下障害は ALS の経過中ほぼ必発の症状であり，脱水，低栄養，誤嚥性肺炎，窒息などの危険性が高まるため，早期の的確な診断と対応が必要となる。患者自身による飲水・食事の際のむせの自覚や，食事時間の延長，体重減少などがある際には定期的に嚥下機能評価（Q&A 6-3 参照）を行い，嚥下訓練の適用を判断する必要がある。摂食嚥下障害に対しては，医師・看護師・管理栄養士・言語聴覚士・薬剤師や栄養サポートチームなどの多職種が共同して摂食嚥下機能の回復に必要な指導を行うことが望ましい。基準を満たした施設では摂食嚥下支援加算が保険診療で得られる（2021 年度時点）。

嚥下訓練は，食物を用いる直接訓練と，用いない間接訓練に大別される。直接訓練では，体位・姿勢，食物形態，摂食方法などについて患者の状態に応じて指導を行う¹⁾。間接訓練として，廃用予防，可動域訓練，嚥下体操や，輪状咽頭筋を開大させる頭部挙上訓練，鼻咽喉閉鎖不全の改善など目的としたブローイング訓練（ストローでコップの水をぶくぶく泡立てる），食道入口部を開大させるメンデルソン手技（坐位，リクライニング位で喉頭隆起に手を当て，喉頭を挙上させて数秒保ったあとに力を抜く），嚥下反射の誘発手技などがあり，症状に応じて施行する。また呼吸機能と嚥下機能は関連することが指摘されており，呼吸筋力訓練を行うことで嚥下機能が維持されたとする報告もある²⁾。しかし，直接，間接訓練ともに具体的にどのように訓練を進めたらよいかについてのエビデンスはない³⁾。

嚥下訓練を実施し，かつ食物形態の変更などを行っても，栄養障害，誤嚥・窒息の危険性が高まってきた場合は，経管栄養（Q&A 6-5，Q&A 6-6 参照），誤嚥防止手術（Q&A 6-8 参照）などを検討することになる。

[今後の研究課題]

ALS の嚥下訓練について，その症状の進展に応じた訓練方法のエビデンスの構築が求められる。

文献

- 1) Waito AA, Valenzano TJ, Peladeau-Pigeon M, Steele CM. Trends in Research Literature Describing Dysphagia in Motor Neuron Diseases (MND): a scoping review. *Dysphagia* 2017; **32**: 734-747.
- 2) Plowman EK, Tabor-Gray L, Rosado KM, et al. Impact of expiratory strength training in amyotrophic lateral sclerosis: results of a randomized, sham-controlled trial. *Muscle Nerve* 2019; **59**: 40-46.
- 3) Epps D, Kwan JY, Russell JW, et al. Evaluation and management of dysphagia in amyotrophic lateral sclerosis: a survey of speech-language pathologists' clinical practice. *J Clin Neuromuscul Dis* 2020; **21**: 135-143.

経口摂取が困難になったときにはどう対処すればよいか

回答

- 経口摂取を中止または楽しみ程度とし、胃瘻や経鼻胃管などによる経管栄養を主栄養とする。特に誤嚥のリスクがある場合は、経管栄養を早めに導入する。

解説

球症状が進行すると、舌の運動障害により口腔内移送が困難になるとともに、咽頭筋の筋力低下や呼吸との協調不全などにより咽頭から食道への移送困難が生じ、誤嚥のリスクが高まる。経口摂取のみでは体重減少が進行する場合、また経口摂取による呼吸機能の悪化や誤嚥のリスクがある場合は、経口摂取を中止または楽しみ程度とし、経管栄養を主栄養とする。誤嚥が重度である場合は、食物を味わうだけとし、嚥下しないように指導しながら、口腔内吸引することによって誤嚥性肺炎の予防に務める。

経管栄養には、胃瘻^{1,2)}・経鼻胃管・間欠的経口経管³⁾などによる方法がある。経管栄養が困難な場合には経静脈栄養を選択する場合もあるが、ALSでは消化管機能が保たれることから、経静脈栄養が選択されることは一般的ではない。

1) 胃瘻からの経管栄養

ALSにおいて最も用いられている方法である^{1,2)}。口腔・咽頭内にチューブがないため口腔・咽頭のケアがやすく、咽頭内チューブ留置による誤嚥性肺炎の予防にもつながる。ただ、胃瘻造設は侵襲的であり、呼吸機能が低下している患者にはリスクもあるため、造設時の生命予後やリスクを勘案しながら導入するべきである(Q&A 6-6 参照)。胃瘻チューブのタイプには、パンパー型とバルーン型の2種類があるが、それぞれ交換頻度が異なること、また自然抜去のリスクや胃瘻チューブの腐食などのリスクが異なることを留意して対応する。

2) 経鼻経管栄養

導入は非侵襲的・簡便で、その手技や管理方法は広く普及している。ただ、長期使用では、口腔・咽頭の衛生について十分なケアが必要である。ケアが不十分な場合は肺炎を起こしやすく、チューブの交換頻度も胃瘻チューブよりは頻繁となる。リスクとして交換時の誤挿入がある。

3) 経静脈栄養

消化管機能が低下しているときなど、経管栄養が不可能なときには有用である⁴⁾。また、胃瘻も経鼻胃管も希望しない患者には導入することがあり、中心静脈ポートを作製する場合もある。しかし、最大の免疫組織である腸管を使用しないために生体防御に不利であり、感染対策を十

分に行う必要がある。合併症としてカテーテル感染、血栓形成などがある。

経口摂取困難であっても、食の楽しみを支える努力が必要である。一方、誤嚥性肺炎は患者の生活の質（quality of life：QOL）を著しく低下させるため、肺炎予防は最も重要な留意点である。また、食べることの効果とリスクを正しく評価することが肝要である。胃瘻造設は一般的とはいえ、患者が希望しない場合や、呼吸機能低下により造設のタイミングを逸する場合などは柔軟な対応が必要である⁵⁾。胃瘻の必要性についての説明を早期から行い、症状の軽い時期から治療方針を決定していく姿勢が求められる。

[今後の研究課題]

各栄養投与ルート別の患者 QOL の比較検討はなされていないが、現在胃瘻からの経管栄養が推奨され、実際多くの患者が胃瘻造設を選択しているため研究は困難であろう。

文献

- 1) Stavroulakis T, Walsh T, Shaw PJ, McDermott CJ; Progas Study. Gastrostomy use in motor neurone disease (MND): a review, meta-analysis and survey of current practice. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener* 2013; **14**: 96-104.
- 2) Miller RG, Jackson CE, Kasarskis EJ, et al; Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. Practice parameter update: the care of the patient with amyotrophic lateral sclerosis: multidisciplinary care, symptom management, and cognitive/behavioral impairment (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2009; **73**: 1227-1233.
- 3) 野崎園子, 斉藤利雄, 松村 剛, ほか. 筋萎縮性側索硬化症患者に対する間欠的経口経管栄養法. *神経内科* 2004; **60**: 543-548.
- 4) Greenwood DI. Nutritional management of amyotrophic lateral sclerosis. *Nutr Clin Pract* 2013; **28**: 392-399.
- 5) McDonnell E, Schoenfeld D, Paganoni S, Atassi N. Causal inference methods to study gastric tube use in amyotrophic lateral sclerosis. *Neurology* 2017; **89**: 1483-1489.

内視鏡的胃瘻造設術の適応とリスクは何か

回答

- 病前体重の10%以上の体重減少、むせ・食事量の減少などの摂食嚥下障害の初期徴候が認められる場合は胃瘻造設を検討する。
- 経皮内視鏡的胃瘻造設術は、原則として努力肺活量が50%以上の時期に行う。
- 胃瘻造設後の呼吸機能の悪化が最大のリスクである。

解説

ALSにおける経管栄養の手段として、経皮内視鏡的胃瘻造設術（percutaneous endoscopic gastrostomy：PEG）は最も一般的な方法である。胃瘻造設の目的が生命予後の改善と生活の質（quality of life：QOL）の維持・向上を目指した栄養療法であること、経管栄養は嚥下障害に対する代替療法となること、また造設後の安全が担保されるべきであることが、造設時期の考え方の基本となる。栄養療法という観点からは体重減少が、嚥下障害という観点からは嚥下障害の初期症状が、安全性という観点からは呼吸機能が造設の基準となる。

1) PEGのタイミング

体重減少を予防するための栄養療法という観点から、体重減少の程度が胃瘻造設の基準となる。病前体重の10%以上の体重減少が目安である¹⁾。肥満度指数（body mass index：BMI）<18.5kg/m²は生命予後不良の予測因子であり、そこまで待つてはならない²⁾。

嚥下障害症状の基準としては、食事量の減少、食事時間の延長、食事形態の変化、むせなどがあげられる³⁾。誤嚥・誤嚥性肺炎もPEGの適応となるが、造設時期としては遅すぎる。

PEGの安全性を規定するのは呼吸機能である。努力肺活量 $\geq 50\%$ での造設が推奨される^{4,5)}。努力肺活量<30%でのPEGは危険であり、造設中・後に呼吸不全が悪化する可能性が高い。呼吸機能が悪い場合やすでに非侵襲的人工換気（non-invasive ventilation：NIV）が導入されている場合は、NIV下でのPEGを行うことも検討する⁶⁾（Q&A 3-6参照）。動脈血二酸化炭素分圧が上昇し始める前（少なくとも45mmHg未満）での造設が望ましい^{7,8)}。

病初期には患者がPEGの意義を理解しない場合が多く、医療者はPEGの同意を得られるまでにかかる時間を考慮に入れながら早期から説明を繰り返すこと、また定期的な体重・呼吸機能・嚥下機能の評価を行い、PEGの適切なタイミングを逃さないことが重要である。

2) PEGのリスク

ALSにおけるPEGのリスクは、造設中・後の呼吸機能の悪化である。造設中の低酸素血症のほか、呼吸機能が悪い状態での胃瘻造設は呼吸不全による早期死亡のリスクを伴う。また内視鏡挿入は経口挿入よりは経鼻挿入のほうが苦痛は少ない。プル法よりはダイレクト法のほうが

低侵襲であり、PEG 技術が担保されていれば無鎮静での造設が安全である⁷⁾。

PEG のほかの合併症としては、咽頭痙攣、局所感染、胃出血、開口制限や手技の困難性による胃瘻造設の失敗、結腸穿孔などがあげられる。胃瘻チューブの交換時には、腹腔内への誤挿入に注意する⁹⁾。

3) PEG 以外の胃瘻造設手段

海外では PEG 以外に、radiologically inserted gastrostomy (RIG), per-oral image-guided gastrostomy (PIG) が報告されているが、日本では普及にいたっていない^{3,10)}。

[今後の研究課題]

PEG のタイミングについて、呼吸機能だけでなく、BMI やほかの栄養指標、病型、進行速度など総合的な観点からの指針が求められる。

文献

- 1) Fasano A, Fini N, Ferraro D, et al; Errals, Mandrioli J. Percutaneous endoscopic gastrostomy, body weight loss and survival in amyotrophic lateral sclerosis: a population-based registry study. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener* 2017; **18**: 233-242.
- 2) Barone M, Viggiani MT, Introna A, et al. Nutritional prognostic factors for survival in amyotrophic lateral sclerosis patients undergone percutaneous endoscopic gastrostomy placement. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener* 2019; **20**: 490-496.
- 3) Stavroulakis T, Walsh T, Shaw PJ, McDermott CJ; Progas Study. Gastrostomy use in motor neurone disease (MND): a review, meta-analysis and survey of current practice. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener* 2013; **14**: 96-104.
- 4) Miller RG, Jackson CE, Kasarskis EJ, et al; Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. Practice parameter update: the care of the patient with amyotrophic lateral sclerosis: drug, nutritional, and respiratory therapies (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2009; **73**: 1218-1226.
- 5) McDonnell E, Schoenfeld D, Paganoni S, Atassi N. Causal inference methods to study gastric tube use in amyotrophic lateral sclerosis. *Neurology* 2017; **89**: 1483-1489.
- 6) Banfi P, Volpato E, Valota C, et al. Use of noninvasive ventilation during feeding tube placement. *Respir Care* 2017; **62**: 1474-1484.
- 7) Bokuda K, Shimizu T, Imamura K, et al. Predictive factors for prognosis following unsedated percutaneous endoscopic gastrostomy in ALS patients. *Muscle Nerve* 2016; **54**: 277-283.
- 8) Nagashima K, Furuta N, Makioka K, et al. An analysis of prognostic factors after percutaneous endoscopic gastrostomy placement in Japanese patients with amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol Sci* 2017; **376**: 202-205.
- 9) 清水俊夫, 花岡拓哉, 林 秀明, ほか. 神経難病患者における経皮内視鏡的胃瘻造設術の最近の動向—対象疾患, 合併症, 予後についての検討. *臨床神経* 2007; **47**: 565-570.
- 10) ProGas Study Group. Gastrostomy in patients with amyotrophic lateral sclerosis (ProGas): a prospective cohort study. *Lancet Neurol* 2015; **14**: 702-709.

呼吸器装着後の栄養管理はどのようにすればよいか

回答

- 気管切開下人工換気（TIV）療法を必要とする進行期においては、進行に伴い低代謝状態になるため摂取エネルギー量を制限する必要がある。
- 非侵襲的人工換気（NIV）療法下での栄養管理方法は確立していない。

解説

ALS では、気管切開下人工換気 [tracheostomy (and) invasive ventilation : TIV] 導入前までは代謝亢進状態が続くが、TIV 開始後の進行期は呼吸によるエネルギー消費がなくなり、骨格筋の廃絶から筋運動量に伴うエネルギー消費が著減するため、低代謝状態へと移行する^{1,2)}。また完全閉じ込め状態 (totally locked-in state : TLS) にいたると、中枢性のエネルギー調節機構の破綻が生じ、さらにエネルギー代謝が低下するため、摂取エネルギー量の調整が必要である¹⁾。

TIV 中の患者における間接カロリーメーターによる 24 時間連続エネルギー消費量測定の結果からは、四肢不全麻痺症例で約 1,000kcal/日、四肢完全麻痺症例で約 900kcal/日、TLS 例で約 800kcal/日のエネルギー消費にとどまると報告されている¹⁾。また、二重標識水法による測定でも TLS 例では 600~800kcal/日の消費であったとの報告があり、TIV 下の進行期 ALS では著しい低代謝にあるといえる²⁾。

低代謝状態で、長期にわたりエネルギー投与量の過多が続くと、体重の増加 (肥満)、内臓・皮下脂肪の蓄積、舌肥大、高血糖状態を併発するので、摂取エネルギー量の制限が必要になる³⁻⁶⁾。しかしながら、エネルギー量の長期制限は、低アルブミン血症、易感染性、褥瘡、微量元素不足の原因にもなる。脂肪蓄積を予防し、栄養状態も維持できる栄養療法は確立されていない。

非侵襲的人工換気 (non-invasive ventilation : NIV) 下における栄養療法は確立していない。NIV による呼吸負荷の軽減はエネルギー代謝を低下させるが⁷⁾、導入後でも体重減少が続くようであれば十分なエネルギー投与が必要である。

[今後の研究課題]

低代謝状態、脂肪蓄積状態にある TIV 下 ALS 患者のための、低エネルギーでありながら栄養状態を維持できる栄養成分量の解明、経管栄養剤の開発が期待される。

文献

- 1) 清水俊夫, 林 秀明, 田邊 等. 呼吸器補助・経管栄養下の ALS 患者の必要エネルギー量の検討. 臨床神経 1991; 31: 255-259.
- 2) Ichihara N, Namba K, Ishikawa-Takata K, et al. Energy requirement assessed by doubly-labeled water method in patients with advanced amyotrophic lateral sclerosis managed by tracheostomy positive pressure ventilation. Amyotroph Lateral Scler 2012; 13: 544-549.

- 3) Matsuda C, Shimizu T, Nakayama Y, et al. Macroglossia in advanced amyotrophic lateral sclerosis. *Muscle Nerve* 2016; **54**: 386-390.
- 4) Nakayama Y, Shimizu T, Matsuda C, et al. Non-motor manifestations in ALS patients with tracheostomy and invasive ventilation. *Muscle Nerve* 2018; **57**: 735-741.
- 5) Nishiyama Y, Abe K, Tokunaga J, Numayama T. Metabolic syndrome in advanced amyotrophic lateral sclerosis patients with tracheostomy-invasive ventilation. *Neurol Clin Neurosci* 2019; **7**: 174-179.
- 6) Shimizu T, Honda M, Ohashi T, et al. Hyperosmolar hyperglycemic state in advanced amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler* 2011; **12**: 379-381.
- 7) Georges M, Morélot-Panzini C, Similowski T, Gonzalez-Bermejo J. Noninvasive ventilation reduces energy expenditure in amyotrophic lateral sclerosis. *BMC Pulm Med* 2014; **14**: 17.

誤嚥防止手術の適応・方法・合併症は何か

回答

- 誤嚥防止手術は、誤嚥性肺炎の反復があるか、またはその危険性が高い場合、嚥下機能の回復が期待できない場合、音声言語でのコミュニケーションが困難で回復の見込みがない場合に適応となる。
- 誤嚥防止手術には複数の術式があり、喉頭全摘術、喉頭閉鎖術、気管食道吻合術、喉頭気管分離術などが代表的である。
- 合併症として、手術部位感染・術後呼吸不全があげられる。

解説

1) 適応

誤嚥性肺炎の反復、嚥下機能の回復が期待できない場合、音声言語でのコミュニケーションが困難である場合が適応となる¹⁾。ALSの進行例では慢性的な誤嚥のために気管内吸引などの目的で気管切開が選択される場合があるが、その時点において多くの場合誤嚥防止手術の適応を満たしており、耳鼻咽喉科医との連携を考慮する。発声機能を喪失する点においては気管切開と変わりはないが、不可逆的な発声機能喪失を伴うことと手術侵襲が問題となる。

2) 方法

誤嚥防止手術^{2,3)}と総称されるが、術式は複数ある。いずれも咽喉頭・気管・食道において気道と食道を完全に分離し、誤嚥を完全に防止する術式である。喉頭全摘術、喉頭閉鎖術⁴⁾、気管食道吻合術⁵⁾、喉頭気管分離術⁶⁾などが代表的である。共通することは永久気管孔となり、発声器官を喪失することに加えて鼻呼吸機能(嗅覚・防塵・加湿)を喪失する点である。誤嚥性肺炎予防効果は高く、喀痰量・吸引処置回数を減少させることができるため、患者の苦痛軽減、介護者の負担軽減も得られる。口腔・咽頭機能の状況によっては経口摂取が可能となるが、舌運動障害の程度によっては経口摂取できない場合もあり、その場合には味わう楽しみをサポートすることなども、事前に説明する。

なお、発声機能の喪失に備えて、あらかじめ保存した自分の声を使ってコミュニケーションの手段とする試みが行われている(Q&A 9-9 参照)。

3) 合併症

適応症例の多くは低栄養や呼吸機能低下など全身状態に問題があり耐術能が低い⁷⁾。また、呼吸機能低下進行例では、全身麻酔によるリスクが高くなり局所麻酔下手術の検討を要する場合があるほか、全身麻酔後に人工呼吸器から離脱できないことが危惧される。術前に人工呼吸器導入の意思確認も必要となる。術後の合併症としては手術部位感染や術後呼吸不全の悪化に留

意する^{8,9)}。永久気管孔関連合併症として、乾燥性気管炎により血痰が冬期に増加するが、適切な加温や加湿などの日常の処置で予防可能である。また、永久気管孔を閉鎖してはいけないことを家族・介護者・医療スタッフ全体で認識する必要がある。永久気管孔を気管切開孔と誤認した閉鎖事故、入浴時など介護場面での窒息事故が報告されている。誤嚥防止手術後に、呑気による鼓腸をきたすことがあり、定期的な胃瘻からの脱気やガス抜き処置などで対応する。

[今後の研究課題]

手術侵襲や合併症・手術のタイミング、麻酔法について、呼吸機能や栄養状態などを踏まえた指針が求められる。手術は耳鼻咽喉科との連携が必要であるが、耳鼻咽喉科での全国調査の結果によると、誤嚥防止手術を行える施設は増加しているが偏りがある¹⁰⁾。脳神経内科と耳鼻咽喉科との連携が望まれる。

文献

- 1) 箕田修治. ALS の嚥下障害対策—喉頭気管分離術/気管食道吻合術の有用性と適応基準. *Brain Nerve* 2007; **59**: 1149-1154.
- 2) 日本耳鼻咽喉科学会(編). 嚥下障害診療ガイドライン 2018 年版. 2018.
- 3) Katoh M, Ueha R, Sato T, et al. Choice of aspiration prevention surgery for patients with neuromuscular disorders: report of three cases. *Front Surg* 2019; **6**: 66.
- 4) 鹿野真人. 長期臥床症例に対する輪状軟骨鉗除を併用する声門閉鎖術. *喉頭* 2008; **20**: 5-12.
- 5) Lindeman RC. Diverting the paralyzed larynx: a reversible procedure for intractable aspiration. *Laryngoscope* 1975; **85**: 157-180.
- 6) Yarrington CT, Sutton D. Clinical experience with the tracheoesophageal anastomosis for intractable aspiration. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1976; **85**: 609-612.
- 7) 内田真哉, 橋本慶子, 椋代茂之, ほか. 予後栄養指数を用いた誤嚥に対する声門下喉頭閉鎖術の術前評価. *日耳鼻* 2014; **117**: 1457-1462.
- 8) Adachi K, Umezaki T, Kiyohara H, et al. Clinical outcomes of tracheoesophageal diversion for intractable aspiration. *J Laryngol Otol* 2015; **129** (Suppl 2): S69-S73.
- 9) Zocratto OB, Savassi-Rocha PR, Paixão RM, Salles JM. Laryngotracheal separation surgery: outcome in 60 patients. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2006; **135**: 571-575.
- 10) 小西正訓, 藤本保志, 木村百合香, ほか. 本邦の耳鼻咽喉科診療における嚥下障害に対する手術の実施状況. *日耳鼻* 2020; **123**: 563-571.

Questions and Answers (Q&A)

7. 呼吸管理

呼吸機能障害を早期に把握するにはどうすればよいか

回答

- 呼吸症状が出現する前に呼吸機能障害は出現するため、定期的な努力肺活量（FVC）検査を行う。また FVC が低下する前に夜間（睡眠時）低換気を認めやすく、その検出には夜間パルスオキシメーター、ポリソムノグラフィーを行う。

解説

ALS の呼吸機能障害に伴う症状の管理は生活の質（quality of life：QOL）と生存率に影響を与える。呼吸機能障害の早期診断は、非侵襲的人工換気（non-invasive ventilation：NIV）の導入時期の決定を含めた疾患全体の治療方針にかかわってくるため重要である。

ALS では呼吸機能障害に伴う症状や徴候には（表 1）にあげるようなものがあるが¹⁾、初期には自覚症状に乏しいことが多い。一般身体所見として呼吸数や脈拍数増加を認めることがある。症状が出現する時期には努力肺活量（forced vital capacity：FVC）をはじめ各検査で異常所見を認める。呼吸機能検査は様々なものがある（Q&A 2-7 参照）。進行性であるため初期には 3 ヶ月ごと²⁾、その後は 1 ヶ月ごとに評価する必要がある。

日中の低換気が出現する前に夜間・睡眠時の低換気が出現することが知られており、夜間連続パルスオキシメトリー、ポリソムノグラフィーは検出に有効である^{3,4)}。経皮夜間連続カプノグラフィーが推奨されているが⁵⁾、技術的、コスト的問題から臨床で実施することは困難である⁶⁾。

FVC、最大吸気圧（maximal inspiratory pressure：MIP）で評価することが現実的であり、そのなかで FVC は実施が容易で臨床症状と関連するためによく行われている⁷⁾。また咳嗽最大流量（cough peak flow：CPF）や最大呼気流量（peak expiratory flow：PEF）は簡便に実施でき、FVC よりも早期に低下する。

早期には動脈血液ガス分析は異常が出ないことが多く、痛みなどの理由から実施は避ける⁶⁾。

表 1 筋萎縮性側索硬化症患者における呼吸症状と徴候

症状	徴候
<ul style="list-style-type: none"> • 呼吸困難 • 労作時呼吸困難* • 起坐呼吸 • 朝の頭痛 • 日中の傾眠傾向 • 減弱した咳嗽 • 小さな声 	<ul style="list-style-type: none"> • 呼吸補助筋の使用 • 奇異呼吸 • 頻呼吸 • 胸郭運動の減少

* 介助移動、会話、介助での食事など、労作は最小限でよい。
 (Braun AT, et al. Clin Chest Med 2018; 39: 391-400. ¹⁾より作成)

横隔膜超音波や横隔神経伝導検査は呼吸機能を評価するためには有用であるが、高度に専門化した医療機関以外で実施することは困難である⁶⁾。

[今後の研究課題]

臨床で簡便に行うことが可能な検査方法の開発が必要である。

終末呼気二酸化炭素分圧 (end-tidal carbon dioxide : EtCO₂) モニタリングは連続性があるため有用だが、保険適用がないという課題がある。

文献

- 1) Braun AT, Caballero-Eraso C, Lechtzin N. Amyotrophic lateral sclerosis and the respiratory system. *Clin Chest Med* 2018; **39**: 391-400.
- 2) NICE Guideline. Motor neurone disease: assessment and management. 2016. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng42> (最終アクセス 2023 年 4 月)
- 3) Clinical indications for noninvasive positive pressure ventilation in chronic respiratory failure due to restrictive lung disease, COPD, and nocturnal hypoventilation: a consensus conference report. *Chest* 1999; **116**: 521-534.
- 4) Baxter SK, Johnson M, Clowes M, et al. Optimizing the noninvasive ventilation pathway for patients with amyotrophic lateral sclerosis/motor neuron disease: a systematic review. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener* 2019; **20**: 461-472.
- 5) Boentert M, Glatz C, Helmle C, et al. Prevalence of sleep apnoea and capnographic detection of nocturnal hypoventilation in amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2018; **89**: 418-424.
- 6) Morelot-Panzini C, Bruneteau G, Gonzalez-Bermejo J. NIV in amyotrophic lateral sclerosis: The 'when' and 'how' of the matter. *Respirology* 2019; **24**: 521-530.
- 7) Andrews JA, Meng L, Kulke SF, et al. Association between decline in slow vital capacity and respiratory insufficiency, use of assisted ventilation, tracheostomy, or death in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *JAMA Neurol* 2018; **75**: 58-64.

呼吸機能障害に対するリハビリテーションはどのように行うか

回答

- 呼吸機能障害に対するリハビリテーションは生存期間に影響するため、一般的に吸気筋トレーニング (IMT), 肺活量を増やすためのトレーニング (LVRT), 徒手的咳嗽補助 (MAC) などが行われるようになってきている。呼吸症状が出現する前に開始する。

解説

ALSにおける呼吸機能障害の原因のひとつは呼吸筋の筋力低下である。呼吸筋筋力が低下すれば気道分泌物を除去する能力が低下し、気道感染症をはじめ呼吸関連の問題が生命予後に直結するために適切な対応が必要である。

近年、ALSにおける呼吸障害に対し、呼吸理学療法が機能維持療法として期待されている。気道浄化法など呼吸理学療法に関する研究も徐々に進んできており、導入時期と方法などの検討がされるようになってきている。ALSで過剰な運動は有害であるが、骨格筋と同様に呼吸筋でも中等度以下の運動は有益である可能性がある。

呼吸機能障害に対する呼吸理学療法として吸気筋トレーニング (inspiratory muscle training : IMT), 肺容量リクルートメント・トレーニング (lung volume recruitment training : LVRT), 徒手的咳嗽補助 (manually assisted cough : MAC) などがある。

IMTは吸気時に抵抗がかかる非能動型呼吸運動訓練装置 (スレシヨルド IMT) などを用いて行われる。継続的に行うことで%FVCの低下が遅くなり、生存期間が延長するとの報告がある¹⁾。

LVRTはバルブアンドバッグシステムなどを用いて他動的に最大吸気位まで加圧するなどの方法で行われる。日本ではLIC (lung insufflation capacity) TRAINER[®]が用いられることがあり、その使用は有用である可能性がある²⁾。

MACは胸部、腹部圧迫による呼気補助として行われる手技である。本人の協力と本人・介助者間の調整などが必要であるが咳嗽最大流量 (cough peak flow : CPF) の増加が期待できる。重度側弯症がある場合には効果がなく、骨粗鬆症がある場合には実施には注意が必要である。

バッグバルブマスクなどによる単回吸気補助、スタッキングによる複数回吸気補助もよく行われている手技であり、吸気量を増やしCPFを増加させる。喉頭機能障害を伴う場合にはスタッキングによる複数回吸気補助を行うことは困難であり、呼気終末陽圧 (positive end-expiratory pressure : PEEP) バルブを使用する。

ALSにおける咳嗽強化に関する無作為化対照試験はないが、徒手的咳嗽強化・排痰補助装置が排痰に寄与するとの報告がある^{3,4)}。バッグバルブマスクなどによる吸気補助と徒手的咳嗽補助は組み合わせて行われる。

[今後の研究課題]

リハビリテーション（呼吸理学療法）が生存期間の延長や生活の質（quality of life : QOL）の改善にどのように影響するかの研究が必要である。

文献

- 1) Pinto S, deCarvalho M. Can inspiratory muscle training increase survival in early-affected amyotrophic lateral sclerosis patients? *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener* 2013; **14**: 124-126.
- 2) Yorimoto K, Ariake Y, Saotome T, et al. Lung insufflation capacity with a new device in amyotrophic lateral sclerosis: measurement of the lung volume recruitment in respiratory therapy. *Prog Rehabil Med* 2020; **5**: 20200011.
- 3) Cleary S, Misiaszek JE, Karla S, et al. The effects of lung volume recruitment on coughing and pulmonary function in patients with ALS. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener* 2013; **14**: 111-115.
- 4) Rafiq MK, Bradburn M, Proctor AR, et al. A preliminary randomized trial of the mechanical insufflator-exsufflator versus breath-stacking technique in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener* 2015; **16**: 448-455.

気道浄化法（排痰方法）にはどのようなものがあるか

回答

- 気道浄化法には、中枢側気道浄化法として徒手の咳嗽補助（MAC）やバッグバルブマスクによる吸気補助、排痰補助装置（MI-E）などがある。
- 徒手の手技、高周波胸壁振動・圧迫（HFCWC・HFCWO）、高周波振動を伴う機械的排痰補助（MI-E with HFO）、肺内パーカッション換気（IPV）などがある。

解説

ALSは呼吸筋の筋力低下や球麻痺などによって有効な咳嗽ができなくなり気道感染症や無気肺などを引き起こし、これらは主な死亡原因となる。そのために気道浄化法は重要である。

気道浄化法は中枢側（咳嗽の増強）と末梢側（分泌物を中枢側へ動かす）に分けられる（図1）¹⁾。気道浄化には唾液などの分泌物への対処も必要である（Q&A 5-9 参照）。

咳嗽の定量的評価は一般的には咳嗽最大流量（cough peak flow：CPF）測定によって行う。ALSでは気道感染症がないときにはCPFが160 L/minを²⁾、気道感染時には270 L/minを下回る時には³⁾、咳嗽は有効でない可能性がある。

中枢側気道浄化法は吸気，呼気，またはその両方を補助することで咳嗽を増強することを目的とした手技であり，CPFを増加させ気道内の分泌物を除去することを目的としている。

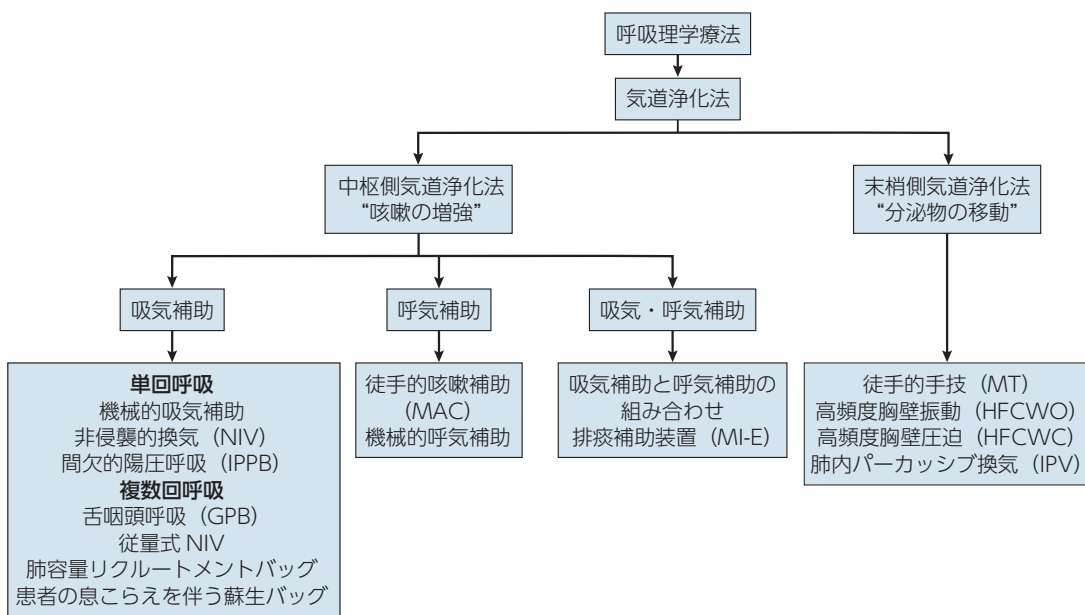


図1 気道浄化法

(Chatwin M, et al. Respir Med 2018; 136: 98-110. ¹⁾ より作成)

徒手的咳嗽補助 (manually assisted cough : MAC) は胸部、腹部圧迫による呼気補助として行われる手技である (Q&A 7-2 参照)。MAC での CPF が低い場合、排痰補助装置 (mechanical insufflation-exsufflation : MI-E) はほかの手技よりも優れているとの報告があり、MI-E を選択する^{1,4)}。MI-E のみで有効な CPF を得られない場合は MAC を組み合わせることもある。球症状がある場合には、MI-E 吸気時に喉頭虚脱が観察されており、注意が必要である⁵⁾。最近のデバイスは吸気相・呼気相ともに高周波振動 (high frequency oscillations : HFO) を加える機能が付いているが、HFO を併用しても CPF には影響しない⁶⁾。MI-E 使用での有害事象は腹部膨満感、気胸、吐き気、徐脈、頻脈などが少数例で報告されている。

末梢側気道浄化法は分泌物の粘稠度を下げ、末梢から中枢側への移動を促すことを目的としている。スクイーピングなどの徒手的な手技は一般的に実施されている。

高周波胸壁振動・圧迫 (high frequency chest wall oscillations : HFCWO or compression : HFCWC) はキューラスやジャケットを装着し実施する。肺の共振周波数に似た 5~20Hz の周波数で胸壁の圧縮を提供し、気道内の気流が増大し末梢側から中枢側へ分泌物を移動させる。また高周波振動が粘液の粘稠度を低下させるとされている⁷⁾。しかし、非侵襲的人工換気 (non-invasive ventilation : NIV) を使用している ALS 患者を対象とした研究では、HFCWO を使用しても生存期間や肺機能低下速度に差はなかった⁸⁾。

肺内パーカッシブ換気 (intrapulmonary percussive ventilation : IPV) は間欠的陽圧呼吸 (intermittent positive pressure breathing : IPPB) 装置を介して、高周波数で肺に空気を供給することで、分泌物の喀出量が増加する。ALS 患者では気道クリアランスおよび肺機能を改善する^{9,10)}。

体位ドレナージ、加湿器の適正使用は一般的に行われており、有効と考えられている。

【今後の研究課題】

ALS を対象とした研究が少なく、今後 ALS を対象とした介入研究が必要である。

文献

- 1) Chatwin M, Toussaint M, Gonçalves MR, et al. Airway clearance techniques in neuromuscular disorders: a state of the art review. *Respir Med* 2018; **136**: 98-110.
- 2) Sancho J, Servera E, Banuls P, Marin J. Effectiveness of assisted and unassisted cough capacity in amyotrophic lateral sclerosis patients. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener* 2017; **18**: 498-504.
- 3) Sancho J, Servera E, Diaz J, Marin J. Predictors of ineffective cough during a chest infection in patients with stable amyotrophic lateral sclerosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; **175**: 1266-1271.
- 4) Bach JR. Mechanical insufflation-exsufflation: comparison of peak expiratory flows with manually assisted and unassisted coughing techniques. *Chest* 1993; **104**: 1553-1562.
- 5) Andersen T, Sandnes A, Brekka AK, et al. Laryngeal response patterns influence the efficacy of mechanical assisted cough in amyotrophic lateral sclerosis. *Thorax* 2017; **72**: 221-229.
- 6) Sancho J, Bures E, de La Asunción S, Servera E. Effect of high-frequency oscillations on cough peak flows generated by mechanical in-exsufflation in medically stable subjects with amyotrophic lateral sclerosis. *Respir Care* 2016; **61**: 1051-1058.
- 7) King M, Zidulka A, Phillips DM, et al. Tracheal mucus clearance in high-frequency oscillation: effect of peak flow rate bias. *Eur Respir J* 1990; **3**: 6-13.
- 8) Chaisson KM, Walsh S, Simmons Z, Vender RL. A clinical pilot study: high frequency chest wall oscillation airway clearance in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler* 2006; **7**: 107-111.
- 9) Toussaint M, De Win H, Steens M, Soudon P. Effect of intrapulmonary percussive ventilation on mucus clearance in duchenne muscular dystrophy patients: a preliminary report. *Respir Care* 2003; **48**: 940-947.
- 10) Riffard G, Toussaint M. Indications de la ventilation à percussions intrapulmonaires (VPI): revue de la littérature [Indications for intrapulmonary percussive ventilation (IPV): a review of the literature]. *Rev Mal Respir* 2012; **29**: 178-190.

呼吸補助療法にはどのようなものがあるか

回答

- 非侵襲的人工換気 (NIV) と気管切開下人工換気 (TIV) がある。
- 横隔膜ペーシングの効果は否定されている。

解説

ALS の主な死亡原因は呼吸不全であり、呼吸機能障害は生活の質 (quality of life : QOL) や生存期間に直接影響する。

非侵襲的人工換気 (non-invasive ventilation : NIV) 療法は呼吸症状緩和に加えて生存期間延長や QOL 改善を目的に行われるようになった (Q&A 7-5 参照)。気管切開下人工換気 [tracheotomy (and) invasive ventilation : TIV] は主に生存期間延長を目的に行われる。日本では以前は TIV 療法の割合は高く NIV 療法の割合は低かったが、近年 NIV 療法の割合が高くなり、全体の 2/3 が何らかの呼吸補助療法を受けている¹⁾。

NIV にはマスクやマウスピースを介した陽圧式換気とキューラス (胸当て) を装着して行う陰圧式換気がある。前者に使用可能な人工呼吸器は多数あるが、後者に使用できるものは限られる。また、陰圧式換気が ALS の生存期間延長や QOL 改善に寄与したという研究はない。

古くから横隔膜ペーシングは中枢性低換気、脳幹病変、脊髄損傷などで行われてきた。最近では ALS への応用を検討する試験がいくつか行われている。初期に行われたパイロット研究では、努力肺活量 (forced vital capacity : FVC) 低下速度の減少、呼吸補助の必要性の遅延などが認められ有用であるとされていたが²⁾。これ以後に行われた早期の横隔膜ペーシングを評価した主要な無作為化比較試験では死亡率の増加などの結果が報告され、効果は否定されている^{3,4)}。

NIV が行えない場合は加温加湿高流量鼻カニューレ (heated humidified high-flow nasal cannula) 療法を考慮するが、長期的には NIV の代用とはならない。

【今後の研究課題】

日本において呼吸補助療法が生存期間や QOL に関する研究の蓄積が必要である。

文献

- 1) Takei K, Tsuda K, Takahashi F, et al. An assessment of treatment guidelines, clinical practices, demographics, and progression of disease among patients with amyotrophic lateral sclerosis in Japan, the United States, and Europe. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener* 2017; 18 (Suppl 1): 88-97.
- 2) Onders RP, Elmo M, Kaplan C, et al. Final analysis of the pilot trial of diaphragm pacing in amyotrophic lateral sclerosis with long-term follow-up: diaphragm pacing positively affects diaphragm respiration. *Am J Surg* 2014; 207: 393-397.

- 3) DiPALS Writing Committee; DiPALS Study Group Collaborators. Safety and efficacy of diaphragm pacing in patients with respiratory insufficiency due to amyotrophic lateral sclerosis (DiPALS): a multicentre, open-label, randomised controlled trial. *Lancet Neurol* 2015; **14**: 883-892.
- 4) Gonzalez-Bermejo J, Morélot-Panzini C, Tanguy ML, et al. Early diaphragm pacing in patients with amyotrophic lateral sclerosis (RespiStimALS): a randomised controlled triple-blind trial. *Lancet Neurol* 2016; **15**: 1217-1227.

非侵襲的人工換気 (non-invasive ventilation : NIV) の効果と課題にはどのようなものがあるか

回答

- NIV の効果のエビデンスは不十分である。観察研究からは NIV は呼吸障害に由来する諸症状の改善のみではなく、①非気管切開生存期間の延長、②生活の質の改善・維持、③睡眠障害 (睡眠の質) の改善、④呼吸機能低下の抑制が示唆されている。課題として使用に伴う不快感、皮膚トラブルや吞気症などの合併症がある。また、進行期には唾液誤嚥や舌根沈下などによる上気道閉塞への対処が困難になり、NIV のみでは呼吸症状は緩和できない場合がある。

解説

非侵襲的人工換気 (non-invasive ventilation : NIV) の効果に関する無作為化比較試験 (randomized controlled trials : RCT) は少数例の 1 編のみでありエビデンスは不十分である。

唯一の RCT では中等度以下の球麻痺群では NIV 使用は 7 ヶ月の非気管切開生存期間の延長が示されているが、重度球麻痺群では延長は示されなかった¹⁾。それ以後の規模の大きな観察研究では日本からのものも含めて 4~11 ヶ月の延長が示されており、球麻痺群でも延長効果が示されている^{2~4)}。NIV 使用群のほうが非気管切開生存期間が短かったとの報告もあるが、これらは NIV が必要であった群と必要なかった群で分けられており NIV 群で呼吸障害が強かった可能性があると考察されている^{5,6)}。

一般的に用いられる評価指標である short form 36 health survey (SF-36) や chronic respiratory questionnaire (CRQ) などで評価した生活の質 (quality of life : QOL) は NIV 使用で改善・維持され、その効果は 9 ヶ月~1 年以上持続することが示されている^{1,7,8)}。ALS に特異的な QOL 評価指標である amyotrophic lateral sclerosis specific quality of life instrument-revised (ALSSQOL-R) で評価した QOL は NIV 使用前後で変化しないとされ、悪化はしない⁹⁾。

Calgary sleep apnea quality of life index (SAQLI) などの睡眠に関連する QOL は NIV 使用で改善・維持される¹⁾。NIV 使用前後で睡眠時の最小夜間酸素飽和度、酸素飽和度 90% 未満の割合が改善し¹⁰⁾、非球麻痺群では睡眠構造は改善する⁸⁾ことを示している。一方、NIV 使用前後で SAQLI は改善せず¹¹⁾、夜間平均酸素飽和度は変化なく¹⁰⁾、球麻痺群では睡眠構造は改善しない¹¹⁾との報告もある。

%努力肺活量 (%forced vital capacity : %FVC) 低下率は NIV 群で低く (NIV 群 -0.5%/月 vs. 非 NIV 群 -3.46%/月)¹²⁾、NIV 開始 1 年後の %FVC は NIV 群で高い (NIV 群 43.5%、非 NIV 群 36.6%、 $p < 0.02$)¹³⁾ことが示されている。NIV 使用前後で %FVC 低下率は改善するとの報告がある一方¹⁴⁾、変化しないとの報告もある^{15,16)}。

NIV 導入にあたって、マスクなどのインターフェイスへの不快感や適切ではない設定によって呼吸苦が増悪するなどの理由で NIV が行えない場合がある。

NIVによる合併症として呑気症やマスクによる皮膚トラブル，球麻痺群での喉頭軟化症（喉頭蓋基部の可動性が増して吸気時に喉頭蓋が気道奥に引き込まれる状態）の増悪があげられている¹⁷⁻¹⁹⁾。

進行期にNIV使用で呼吸症状が緩和できない場合，TIVを希望する場合はTIV導入を行う（Q&A 7-10 参照）。

TIVを希望しない場合，進行期に唾液の誤嚥や誤嚥性肺炎による気道クリアランスの低下，球麻痺に伴う舌根沈下による上気道閉塞によりNIVによって有効な換気が行えなくなることがある。またモルヒネ，酸素吸入を併用しても呼吸症状が改善できないなど，終末期緩和ケアに難澁することがある²⁰⁾（Q&A 4-4，Q&A 5-7 参照）。頻回の機械的排痰補助や低圧持続吸引が必要となることも多い。

またNIV下ではCO₂上昇が緩徐であるためCO₂ナルコーシスによる意識レベル低下が生じにくく，呼吸苦が遷延する。そのため苦痛緩和のためにベンゾジアゼピンなどの薬剤の経管投与が必要になることもあるが，患者や家族の十分な説明が必要である。

TIVを希望しないケースのNIV導入は，進行期に連続使用を行うか間欠的使用にとどめるかを含めて十分な説明が必要である（Q&A 3-13，Q&A 4-4，Q&A 5-7，Q&A 5-9 参照）。

またNIVを使用しているも進行期には，マスクのずれ，誤嚥，上気道閉塞により突然死をきたすことがある。上肢機能障害のため自分でマスクなどの着脱や機器の操作ができなくなり，家族・介護者による援助が必要になる。

【今後の研究課題】

ALSではNIVは有益であると考えられており，倫理的にRCT実施は困難と考えられている。今後は日本における良質な前向き観察研究の実施が必要である。

文献

- 1) Bourke 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 Neurol* 2006; **5**: 140-147.
- 2) Sancho J, Martínez D, Bures E, et al. Bulbar impairment score and survival of stable amyotrophic lateral sclerosis patients after noninvasive ventilation initiation. *ERJ Open Res* 2018; **4**: 00159-2017.
- 3) Hirose T, Kimura F, Tani H, et al. Clinical characteristics of long-term survival with noninvasive ventilation and factors affecting the transition to invasive ventilation in amyotrophic lateral sclerosis. *Muscle Nerve* 2018; **58**: 770-776.
- 4) Khamankar N, Coan G, Weaver B, Mitchell CS. Associative increases in amyotrophic lateral sclerosis survival duration with non-invasive ventilation initiation and usage protocols. *Front Neurol* 2018; **9**: 578.
- 5) Mandrioli J, Malerba SA, Beghi E, et al; ERRALS Group. Riluzole and other prognostic factors in ALS: a population-based registry study in Italy. *J Neurol* 2018; **265**: 817-827.
- 6) Klavžar P, Koritnik B, Leonardis L, et al. Improvements in the multidisciplinary care are beneficial for survival in amyotrophic lateral sclerosis (ALS): experience from a tertiary ALS center. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener* 2020; **21**: 203-208.
- 7) Mustafa N, Walsh E, Bryant V, et al. The effect of noninvasive ventilation on ALS patients and their caregivers. *Neurology* 2006; **66**: 1211-1217.
- 8) Vrijnsen B, Buyse B, Belge C, et al. Noninvasive ventilation improves sleep in amyotrophic lateral sclerosis: a prospective polysomnographic study. *J Clin Sleep Med* 2015; **11**: 559-566.
- 9) Zamietra K, Lehman EB, Felgoise SH, et al. Non-invasive ventilation and gastrostomy may not impact overall quality of life in patients with ALS. *Amyotroph Lateral Scler* 2012; **13**: 55-58.
- 10) Katzberg HD, Selegiman A, Guion L, et al. Effects of noninvasive ventilation on sleep outcomes in amyotrophic lateral sclerosis. *J Clin Sleep Med* 2013; **9**: 345-351.

- 11) Jackson CE, Rosenfeld J, Moore DH, et al. A preliminary evaluation of a prospective study of pulmonary function studies and symptoms of hypoventilation in ALS/MND patients. *J Neurol Sci* 2001; **191**: 75-78.
- 12) Lo Coco D, Marchese S, Pesco MC, et al. Noninvasive positive-pressure ventilation in ALS: predictors of tolerance and survival. *Neurology* 2006; **67**: 761-765.
- 13) Terzano C, Romani S. Early use of non-invasive ventilation in patients with amyotrophic lateral sclerosis: what benefits? *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2015; **19**: 4304-4313.
- 14) Bourke SC, Bullock RE, Williams TL, et al. Noninvasive ventilation in ALS: indications and effect on quality of life. *Neurology* 2003; **61**: 171-177.
- 15) Aboussouan LS, Khan SU, Banerjee M, et al. Objective measures of the efficacy of noninvasive positive-pressure ventilation in amyotrophic lateral sclerosis. *Muscle Nerve* 2001; **24**: 403-409.
- 16) Elamin EM, Wilson CS, Sriaroon C, et al. Effects of early introduction of non-invasive positive pressure ventilation based on forced vital capacity rate of change: variation across amyotrophic lateral sclerosis clinical phenotypes. *Int J Clin Pract* 2019; **73**: e13257.
- 17) Yamada S, Nishimiya J, Kurokawa K, et al. Bilevel nasal positive airway pressure and ballooning of the stomach. *Chest* 2001; **119**: 1965-1966.
- 18) 伊藤恵子, 千年紘子, 小林麻子. Floppy epiglottis により上気道閉塞を来した筋萎縮性側索硬化症の2症例. *日本耳鼻咽喉科学会会報* 2009; **112**: 660-664.
- 19) Fiorentino G, Annunziata A, Gaeta AM, et al. Continuous noninvasive ventilation for respiratory failure in patients with amyotrophic lateral sclerosis: current perspectives. *Degener Neurol Neuromuscul Dis* 2018; **8**: 55-61.
- 20) 厚生労働省難治性疾患克服研究事業 平成 17 年度～19 年度「特定疾患患者の生活の質 (QOL) の向上に関する研究」班. ALS における呼吸管理ガイドライン作成小委員会. 筋萎縮性側索硬化症の包括的呼吸ケア指針—呼吸理学療法と非侵襲的陽圧換気療法 (NPPV) 第一部. p.46-47.

非侵襲的人工換気 (non-invasive ventilation : NIV) による呼吸補助はいつ開始するか

回答

- 遅くとも呼吸障害に関連した臨床症状が認められた時点で開始する。
- 呼吸症状が出現したあとで開始しても、症状を緩和できる可能性がある。
- NIV を早期に開始した場合に生存期間を延長する可能性がある。

解説

生存期間延長を期待する場合の非侵襲的人工換気 (non-invasive ventilation : NIV) の最適なタイミングに関する明確なエビデンスは少ないが、NIV は早期に開始する。いくつかのガイドラインでは開始の条件が提案されている (表 1)¹⁾。しかし、日本に限らず NIV 導入が遅れていることは少なくない。遅くとも呼吸障害に関連した臨床症状 (Q&A 7-1 の表 1 参照) が認められた時点で開始する (Q&A 7-1 参照)。

努力肺活量 (forced vital capacity : FVC) が 65% 未満とされていたが、それ以降の研究で早期導入は %FVC が 80 未満とされてきている。%FVC が 80 以上で導入した群のほうが、80% 未満で導入した群より診断から死亡までの期間が長く、3 年目の死亡率が低いとの報告がある²⁾。ただし、%FVC が 80 以上であっても夜間 (睡眠時) 低酸素、高二酸化炭素血症を認めることが指摘されている。

%FVC が 80 以上の例で行われた無作為化された研究では、NIV 導入群・偽 NIV 導入群では生存期間 (診断から死亡までの期間) に差はなかったが、NIV 導入群のほうが 1 ヶ月あたりの %FVC 低下率が低かった³⁾。

表 1 NIV 開始のタイミング (各ガイドラインの推奨事項)

EFNS	AAN	NICE
以下のいずれかを認める 臨床症状あり	以下のいずれかを認める 起坐呼吸あり	以下のいずれかを認める FVC 80% 未満 かつ 起坐呼吸あり 男性 : SNIP/MIP 65 cmH ₂ O 未満 かつ 起坐呼吸あり 女性 : SNIP/MIP 40 cmH ₂ O 未満 かつ 起坐呼吸あり FVC 50% 未満
FVC 80% 未満 SNIP 40 cmH ₂ O 未満 MIP 60 cmH ₂ O 未満 夜間酸素飽和度低下 pCO ₂ 45mmHg 超	FVC 50% 未満 SNIP 40 cmH ₂ O 未満 MIP 60 cmH ₂ O 未満 夜間酸素飽和度低下	SNIP/MIP 40 cmH ₂ O 未満 SNIP/MIP が 3 ヶ月を超えて 10 cmH ₂ O 超低下する

(Dorst J, et al. Ther Adv Neurol Disord 2019; 12: 1756286419857040. ¹⁾より作成)

EFNS : European Federation of Neurological Societies, AAN : American Academy of Neurology, NICE : National Institute for Health and Clinical Excellence, FVC : 努力性肺活量, MIP : 最大吸気圧, SNIF : 鼻腔吸気圧 (日本では現在 SNIF を測定するための機器は入手できない)

これまで呼吸症状のない時期の NIV 導入はアドヒアランス不良との報告が多かったが、最近の研究では時期によらない⁴⁾。入院、外来のいずれで行っても導入成功率に差はなかった⁵⁾。

[今後の研究課題]

NIV 導入時期による生活の質 (quality of life : QOL) 改善の相違は明らかでなく、今後の研究が必要である。

文献

- 1) Dorst J, Ludolph AC. Non-invasive ventilation in amyotrophic lateral sclerosis. *Ther Adv Neurol Disord* 2019; **12**: 1756286419857040.
- 2) Vitacca M, Montini A, Lunetta C, et al; ALS RESPILOM Study Group. Impact of an early respiratory care programme with non-invasive ventilation adaptation in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Eur J Neurol* 2018; **25**: 556-e33.
- 3) Jacobs TL, Brown DL, Baek J, et al. Trial of early noninvasive ventilation for ALS: a pilot placebo-controlled study. *Neurology* 2016; **87**: 1878-1883.
- 4) Vitacca M, Banfi P, Montini A, Paneroni M. Does timing of initiation influence acceptance and adherence to NIV in patients with ALS? *Pulmonology* 2020; **26**: 45-48.
- 5) Bertella E, Banfi P, Paneroni M, et al. Early initiation of night-time NIV in an outpatient setting: a randomized non-inferiority study in ALS patients. *Eur J Phys Rehabil Med* 2017; **53**: 892-899.

非侵襲的人工換気 (non-invasive ventilation : NIV) はどのように設定するか

回答

- 介入研究がほとんど行われておらず、特定の換気モードが優れていることは証明されていない。しかし近年、いくつかの観察研究から容量保証圧制御換気 (VTPCV)、目標容量は約 8mL/kg 体重で設定することが提案されている。また症状進行に伴い導入後も定期的な調整が必要である。

解説

特定の換気モードが優れていることは証明されていないが、最近の観察研究では圧制御換気の方が生存期間は長く、圧制御換気を推奨している¹⁾。

提案されている導入時の設定と調整方法を (表 1) に示す¹⁾。目標容量は 8mL/kg 体重で設定する²⁾。S/T モード (spontaneous/timed mode) でよいとの報告がある³⁾。最近のデバイスの改良に伴い容量保証圧制御換気 (volume-targeted pressure-controlled ventilation : VTPCV) モードが利用できるようになり、特定の症例では VTPCV モードの恩恵を受ける可能性がある⁴⁾。進行に伴い設定の調整が必要である場合が多い⁵⁾。

上気道閉塞に伴う換気不全などの特定の除いて、呼気終末陽圧 (positive end-expiratory pressure : PEEP) や呼気気道陽圧 (expiratory positive airway pressure : EPAP) は必要ないが^{6,7)}、一般的に非侵襲的人工換気 (non-invasive ventilation : NIV) に使用されるデバイスでは EPAP は 2~4cmH₂O に設定される。

上気道閉塞に伴う換気不全では、EPAP を上げることが有効であるが耐えられない人が多く⁵⁾。

表 1 ALS 患者への NIV 設定の提案

設定	導入時	目標
モード	圧制御換気	圧制御換気
IPAP (cmH ₂ O)	6~10 (EPAP + 4~6)	6~16 (EPAP + 4~12)
EPAP (cmH ₂ O)	球症状なし	2~4
	球症状あり	2~4
呼吸数 (回 / 分)	14	16~20
ライズタイム (ms)	200	最小~400
吸気トリガー	中程度	中程度
呼気トリガー	中程度 (最大流量の 50%)	中程度 (最大流量の 50%)
呼気時間 (s)	自動調整 : 0.8~1.6 または 固定 : 1.3~1.6 (呼吸数から吸気時間 / 呼気時間 = 1/2 を計算)	自動調整 : 0.8~1.6 または 固定 : 1.3~1.6 (呼吸数から吸気時間 / 呼気時間 = 1/2 を計算)

(Morelot-Panzini C, et al. Respirology 2019; 24: 521-530. ¹⁾ より作成)

表 2 上気道狭窄に伴う低換気への対策

ステップ	期待される効果	方法
①マスク・フィッティング	<ul style="list-style-type: none"> 顔の構造物への減圧 顔への圧を上げてリーク防止 EPAP 時のリーク・圧低下防止 	<ul style="list-style-type: none"> 口輪筋の筋力低下のない患者では鼻マスクに変更（チンベルトなし） 鼻マスクに変更（チンベルトあり） 鼻口マスクフィッティングの最適化
② EPAP を増やす	<ul style="list-style-type: none"> 上気道開存性の改善 耐性向上による上気道開存性の改善 	<ul style="list-style-type: none"> EPAP を増やす（固定値：4～14 cmH₂O） EPAP を増やす（自動調整：8～14 cmH₂O）*
③呼吸時間の短縮	<ul style="list-style-type: none"> 終末期上気道虚脱の時間ウインドウの短縮 	<ul style="list-style-type: none"> Timax 設定のモードに切り替える Timax を下げる、および / または固定 Ti を 1.6 から 1 s に減少させる
④吸気圧を上げる	<ul style="list-style-type: none"> 吸気圧を上げると、上気道が閉塞した状態で開くことがある 	<ul style="list-style-type: none"> 短いライズタイムの VTCPV モードへ変更する
⑤ポジション調整	<ul style="list-style-type: none"> 体位性無呼吸の軽減 	<ul style="list-style-type: none"> 仰臥位を避ける
⑥下顎運動	<ul style="list-style-type: none"> 下顎の前方変位 	<ul style="list-style-type: none"> 頸椎カラー下顎前転装置（忍容性は悪い）

*：自動アルゴリズム（EPAP またはプレッシャーサポート用）は、デバイス間で大きく異なる。（Morelot-Panzini C, et al. *Respirology* 2019; 24: 521-530. ¹⁾より作成）

いくつかの対処法が提案されている（表 2）⁴⁾。上気道狭窄による抵抗を除去するために EPAP を自動調整するモードも開発されている。

導入時は使用時間を 15 分～2 時間から開始する。当面の使用時間の目標を生存期間延長に必要な 4 時間とし、適時使用時間を調整する。またマスクなどのインターフェイスのフィッティングも必要である（Q&A 7-8 参照）。

巻末資料（p.260～261）に在宅用（携帯用）人工呼吸器の種類と特徴を示した。

【今後の研究課題】

これまで ALS に対する NIV の設定に関しては多くは観察研究であり、今後様々な設定による介入研究が必要である。

文献

- 1) Morelot-Panzini C, Bruneteau G, Gonzalez-Bermejo J. NIV in amyotrophic lateral sclerosis: The 'when' and 'how' of the matter. *Respirology* 2019; **24**: 521-530.
- 2) Contal O, Vignaux L, Combescure C, et al. Monitoring of noninvasive ventilation by built-in software of home bilevel ventilators: a bench study. *Chest* 2012; **141**: 469-476.
- 3) Vrijsen B, Buyse B, Belge C, et al. Randomized cross-over trial of ventilator modes during non-invasive ventilation titration in amyotrophic lateral sclerosis. *Respirology* 2017; **22**: 1212-1218.
- 4) Arellano-Maric MP, Gregoretti C, Duiverman M, Windisch W. Long-term volumetargeted pressure-controlled ventilation: sense or nonsense? *Eur Respir J* 2017; **49**: 1602193.
- 5) Georges M, Attali V, Golmard JL, et al. Reduced survival in patients with ALS with upper airway obstructive events on non-invasive ventilation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2016; **87**: 1045-1050.
- 6) Gonzalez-Bermejo J, Perrin C, Janssens JP, et al; SomnoNIV Group. Proposal for a systematic analysis of polygraphy or polysomnography for identifying and scoring abnormal events occurring during non-invasive ventilation. *Thorax* 2012; **67**: 546-552.
- 7) Crescimanno G, Greco F, Arriscato S, et al. Effects of positive end expiratory pressure administration during non-invasive ventilation in patients affected by amyotrophic lateral sclerosis: a randomized crossover study. *Respirology* 2016; **21**: 1307-1313.

非侵襲的人工換気 (non-invasive ventilation : NIV) を管理するうえで必要なことは何か

回答

- 患者・介護者の良好なアドヒアランス^{注)}を保つ。
- 呼吸機能障害の進行に伴い NIV 療法の有効性を評価し、設定の変更を行う。
- 球麻痺や流涎、気道分泌物の咯出困難、高次脳機能障害、不適切なインターフェイスなどは NIV 療法継続の支障となるため、適切に評価し、対処が必要である。

解説

非侵襲的人工換気 (non-invasive ventilation : NIV) 療法を継続するためには患者・介護者のアドヒアランスを良好に保つ必要がある。

アドヒアランスは開始時期、事前トレーニングの有無、インターフェイス、設定の調整、患者の状態で検討されている。NIV 導入は呼吸症状があるほうがアドヒアランスは良好であるとの報告があるが^{1,2)}、NIV 導入時期によってアドヒアランスに差はなく、どの時期でも約 10% はアドヒアランスが不良であるとの報告もある³⁾。NIV 導入時期でのアドヒアランスの評価は定まっていない。NIV 導入にあたって必要な情報を患者・介護者に提供し、機器などに関するトレーニングを行うことが推奨されている⁴⁾。また NIV 療法のマスクは食事やコミュニケーション障害、圧痛や潰瘍などの原因となりアドヒアランスを低下させる。インターフェイス (マスクやマウスピースなど) の適切な使用が必要であり、複数インターフェイスの使用も考慮する⁴⁾。

呼吸機能障害の進行に伴い NIV 療法を行っていても症状が出現することがあり、効果が実感できないとアドヒアランスが低下する。NIV モードによって評価する項目は異なるが、圧制御換気 (pressure-controlled ventilation : PCV) の場合は一回換気量が目的値に達しているか否かが指標のひとつになる。定期的に評価し、設定を調整する必要がある。

ほかにも、球麻痺⁵⁾、流涎^{2,5)}、気道分泌物の咯出困難⁶⁾、認知・行動障害²⁾ が NIV 療法の継続を困難にするものとして知られている (Q&A 5-1, Q&A 5-9, Q&A 7-3 参照)。

[今後の研究課題]

多くは後ろ向き観察研究であり、前向き研究が待たれる。

注)：アドヒアランス：治療に対して患者が積極的にかかわり決定し、その決定に沿った治療を受けること

文献

- 1) Bourke SC, Bullock RE, Williams TL, et al. Noninvasive ventilation in ALS: indications and effect on quality of life. *Neurology* 2003; **61**: 171-177.
- 2) Russo M, Bonanno C, Profazio C, et al. Which are the factors influencing NIV adaptation and tolerance in ALS patients? *Neurol Sci* 2020; **42**: 1023-1029.
- 3) Vitacca M, Banfi P, Montini A, Paneroni M. Does timing of initiation influence acceptance and adherence to NIV in patients with ALS? *Pulmonology* 2020; **26**: 45-48.
- 4) Baxter SK, Baird WO, Thompson S, et al. The initiation of non-invasive ventilation for patients with motor neuron disease: patient and carer perceptions of obstacles and outcomes. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener* 2013; **14**: 105-110.
- 5) Gonzalez Calzada N, Prats Soro E, Mateu Gomez L, et al. Factors predicting survival in amyotrophic lateral sclerosis patients on non-invasive ventilation. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener* 2016; **17**: 337-342.
- 6) Vandenberghe N, Vallet AE, Petitjean T, et al. Absence of airway secretion accumulation predicts tolerance of noninvasive ventilation in subjects with amyotrophic lateral sclerosis. *Respir Care* 2013; **58**: 1424-1432.

気管カニューレにはどのような種類があり、どのように選択するか

回答

- ALS では気管切開は人工呼吸管理，気道分泌物の吸引，誤嚥予防などを目的として行われる。
- 上部吸引機能付き大容量・低圧カフの気管カニューレが上記の目的に適しているが，コストが課題となることがある。

解説

気管カニューレは人工呼吸管理のインターフェイス，上気道・下気道の分離，喀痰吸引ルートを目的として使用される。カフの有無，一重管・二重管，カフ上部吸引機能の有無，口径，長さ，素材などを検討したうえで選択する。日本で診療報酬上設定されている気管カニューレ（気管切開後留置カテーテル）の種類と材料価格基準を示す（表1）。

人工呼吸管理のインターフェイスとして成人では換気量を保つために一般型カフ付きカニューレが選択される。小容量・高圧カフより大容量・低圧カフが¹⁾，上部吸引機能があるほうが人工呼吸器関連肺炎の頻度が低い²⁾ため，誤嚥による感染症予防のために上部吸引機能付き大容量・低圧カフの気管カニューレを選択する。またカフによるまれな合併症に気管食道瘻があるが，大容量・低圧カフを選択することで頻度を減らすことができる³⁾。気管毛細血管灌流圧は25～35 mmHg（34～48 cmH₂O）であり，気管壁の損傷を予防するためにカフ圧は18～26 mmHg（25～35 cmH₂O）に調整する必要がある⁴⁾。

通常，一重管を使用するが喀痰などで気管カニューレ内腔の狭窄・閉塞のリスクが高いときには内筒が洗浄できる二重管を選択する⁵⁾。吸引が頻繁で介護者の負担が多い場合には，特定の吸引器が必要になるがカフ下部吸引機能のあるカニューレを使用し低定量持続吸引を考慮する⁶⁾。

表1 気管切開後留置カテーテルの種類と材料価格基準

(1) 一般型	
①カフ付き気管切開チューブ	
(ア) カフ上部吸引機能あり	
i : 一重管	4,110 円
ii : 二重管	5,790 円
(イ) カフ上部吸引機能なし	
i : 一重管	3,800 円
ii : 二重管	6,080 円
②カフなし気管切開チューブ	4,080 円
(2) 輪状甲狀腺切開チューブ	2,740 円
(3) 保持用気管切開チューブ	6,140 円

(2022年4月現在)

気管切開下人工換気 [tracheostomy (and) invasive ventilation : TIV] 療法を行っているが構音障害が軽度で、発声を希望される場合は発声可能な気管切開チューブもある。発声時には設定の変更を要することもあり、また内筒の適切な使用が必要である⁷⁾。

気道分泌物の吸引はどの種類でも行うことができる。交換頻度は1~4週間ごととし、喀痰の量や粘稠度に応じて調整する。気管カニューレは商品によって材料価格基準を超えるものがあり、コストが課題になることがある。

[今後の研究課題]

いずれも ALS を対象とした研究ではなく、今後 ALS を対象とした研究が待たれる。

文献

- 1) Spray SB, Zuidema GD, Cameron JL. Aspiration pneumonia; incidence of aspiration with endotracheal tubes. *Am J Surg* 1976; **131**: 701-703.
- 2) Mahul P, Auboyer C, Jospe R, et al. Prevention of nosocomial pneumonia in intubated patients: respective role of mechanical subglottic secretions drainage and stress ulcer prophylaxis. *Intensive Care Med* 1992; **18**: 20-25.
- 3) Mooty RC, Rath P, Self M, et al. Review of tracheo-esophageal fistula associated with endotracheal intubation. *J Surg Educ* 2007; **64**: 237-240.
- 4) Park YJ, Lee J, Kim SH, et al. Care status of the ALS patients with long-term use of tracheostomy tube. *Ann Rehabil Med* 2015; **39**: 964-970.
- 5) Regan K, Hunt K. Tracheostomy management. *Contin Educ Anaesth Crit Care Pain* 2008; **8**: 31-35.
- 6) 山本 真. 患者の安全と介護者の負担軽減のために一気管カニューレからの喀痰の自動吸引システムの導入が可能に. *訪問看護と介護* 2010; **15**: 544-547.
- 7) Leder SB, Pauloski BR, Rademaker AW, et al. Verbal communication for the ventilator-dependent patient requiring an inflated tracheotomy tube cuff: a prospective, multicenter study on the Blom tracheotomy tube with speech inner cannula. *Head Neck* 2013; **35**: 505-510.

気管切開下人工換気 [tracheostomy (and) invasive ventilation : TIV] を希望する場合、いつ、どのように行うか

回答

- TIV の適応基準や考慮すべき正確な時期について普遍的に認められたガイドラインはないが、本人が希望し非侵襲的人工換気 (NIV) と排痰補助装置 (MI-E) を適切に使用し、SpO₂ 90% 以上、pCO₂ 50mmHg 未満が維持できない場合、分泌物が適切に処置できない場合に行う。
- 緊急な TIV 療法開始はトラブルが多く、待機的に導入するほうが望ましい。

解説

気管切開下人工換気 [tracheostomy (and) invasive ventilation : TIV] の適応基準や考慮すべき正確な時期について普遍的に認められたガイドラインはない¹⁾。本人が希望し非侵襲的人工換気 (non-invasive ventilation : NIV) と排痰補助装置 (mechanical insufflation-exsufflation : MI-E) を適切に使用しても呼吸不全の改善を認めない場合に、早期に TIV 療法開始を考慮する²⁾。SpO₂ 90% 以上、pCO₂ 50 mmHg 未満が維持できない場合を目安にする³⁾。球麻痺が強く分泌物除去が困難な場合には、より早期に開始する⁴⁾。

TIV 療法開始の決定は呼吸不全になる前に行うほうがよく、待機的に行う²⁾。TIV 療法開始は入院で行われるが、多くの患者が自宅へ退院し、看護師・ヘルパーなどの援助を受けて療養するため⁵⁾、事前に看護師、ヘルパーの手配や訓練が必要である (Q&A 3-7, Q&A 3-8, Q&A 3-12, Q&A 10-7 参照)。

[今後の研究課題]

今後、TIV の開始時期による生存期間や生活の質 (quality of life : QOL) を評価した研究が必要である。

文献

- 1) Dorst J, Ludolph AC. Non-invasive ventilation in amyotrophic lateral sclerosis. *Ther Adv Neurol Disord* 2019; **21**: 12.
- 2) Ceriana P, Surbone S, Segagni D, et al. Decision-making for tracheostomy in amyotrophic lateral sclerosis (ALS): a retrospective study. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener* 2017; **18**: 492-497.
- 3) Miller RG, Jackson CE, Kasarskis EJ, et al; Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. Practice parameter update: the care of the patient with amyotrophic lateral sclerosis: drug, nutritional, and respiratory therapies (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2009; **73**: 1218-1226.
- 4) Bach JR, Bianchi C, Aufiero E. Oximetry and indications for tracheotomy for amyotrophic lateral sclerosis. *Chest* 2004; **126**: 1502-1507.
- 5) Palmer JM, Armstrong AD, Kathiresan B, et al. Tracheostomy ventilation in motor neurone disease: a multi-centre review. *Thorax* 2017; **72**: A28.

気管切開下人工換気 [tracheostomy (and) invasive ventilation : TIV] はどのように設定するか

回答

- ALSにおいて推奨されるTIVの設定はないが、一般的に容量制御換気 (VCV) や容量保証圧制御換気 (VTPCV) などの容量制御を伴う設定が用いられることが多い。
- 一回換気量は、標準体重 1 kg あたり 8 mL 程度に設定する。

解説

日本ではALSは気管切開下人工換気 [tracheostomy (and) invasive ventilation : TIV] 療法を行うことが少なくない。急性期におけるTIVに関する研究は少なくないが、ALSにおいて推奨される設定はなく、それぞれの臨床医の経験に基づいて設定が行われている。

ALS以外の神経筋疾患を含めてほかの疾患のプロトコルをそのまま受け入れることは不合理である可能性が指摘されている¹⁾。しかし最近の観察研究ではモードは容量制御換気 (volume-controlled ventilation : VCV)、標準体重 1 kg あたりの一回換気量は約 8 mL、分時換気量は約 0.13 L/分 (体重 50 kg の場合、一回換気量は 410 mL、分時換気量は 6.3 L/分)、呼気終末陽圧 (positive end-expiratory pressure : PEEP) 4 cmH₂O の設定でガス交換が有効であったとされている¹⁾。

ALSに限定していないが急性肺損傷を伴わないTIVでは、体重あたりの一回換気量は12~15 mLより8~9 mL未満のほうが人工換気関連肺損傷の頻度は低いとされている^{2,3)}。無気肺予防のために標準体重 1 kg あたり 12~15 mL を推奨していた報告があったが、現在は無気肺予防のためには排痰補助装置 (mechanical insufflation-exsufflation : MI-E) を使用するようになり一回換気量は少なく設定するようになっている。

また、人工換気関連肺損傷を防ぐためには最高気道内圧 (peak inspiratory pressure : PIP) を 35 cmH₂O 未満が望ましいとされている³⁾。

回路の種類を比較検証するための研究では容量保証圧制御換気 (volume-targeted pressure-controlled ventilation : VTPCV) モード、標準体重 1 kg あたり 6~8 mL、吸気気道陽圧 (inspiratory positive airway pressure : IPAP) 10~25 cmH₂O、呼気気道陽圧 (expiratory positive airway pressure : EPAP) 4 cmH₂O、呼吸数 15 回/分であり、30 日間観察し、ガス交換は正常に行われた⁴⁾。

パッシブ回路はNIVでは広く使用されている一方で、TIVでは呼気の二酸化炭素を再呼吸する可能性がありアクティブ回路が使われることが多かった。最近のランダム化比較試験では、両者で二酸化炭素値に差はなかった⁴⁾。

導入時は上記を参考に設定するが、その後も pO₂、pCO₂、心拍数を指標に一回換気量などの設定を調整する。

[今後の研究課題]

TIV の設定に関しては多くは観察研究であり，ALS を対象とした介入研究が必要である。

文献

- 1) Park D, Lee GJ, Kim HY, Ryu JS. Different characteristics of ventilator application between tracheostomy- and noninvasive positive pressure ventilation patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Medicine (Baltimore)* 2017; **96**: e6251.
- 2) Schultz MJ, Haitzma JJ, Slutsky AS, Gajic O. What tidal volumes should be used in patients without acute lung injury? *Anesthesiology*. 2007; **106**: 1226-1231.
- 3) Glas GJ, Horn J, van der Hoeven SM, et al. Changes in ventilator settings and ventilation-induced lung injury in burn patients: a systematic review. *Burns* 2020; **46**: 762-770.
- 4) Vianello A, Arcaro G, Molena B, et al. Effect of a passive exhalation port on tracheostomy ventilation in amyotrophic lateral sclerosis patients: a randomized controlled trial. *J Thorac Dis* 2018; **10**: 1007-1014.

長期気管切開下人工換気〔tracheostomy (and) invasive ventilation : TIV〕患者における非運動症状・合併症にはどのようなものがあるか

回答

- 非運動症状として、舌肥大、自律神経障害、耐糖能異常、低体温症、排尿困難などがある。また、合併症として感染症、胆石症・尿路結石、褥瘡などがある。

解説

ALSは病理学的には多系統の神経変性疾患であり、進行に従い運動症状に加えて非運動症状も認めるようになることが知られている(Q&A 1-3, Q&A 1-7 参照)。

ALS関連の非運動症状としては、舌肥大、自律神経障害、耐糖能異常、低体温症、排尿困難などがあり、長期にわたる気管切開下人工換気〔tracheostomy (and) invasive ventilation : TIV〕療法の合併症として感染症、胆石症・尿路結石、褥瘡などがある¹⁾。

舌肥大は長期TIV例では20%以上で認められ、進行期ALSではエネルギー消費が極端に低くなった結果、舌に過剰な脂肪が蓄積したものと報告されている^{1,2)}。

自律神経障害では発作性高血圧とそれに続く夜間低血圧といった不安定血圧が多く認められる³⁾。自律神経障害が一因と考えられているたこつぼ型心筋症の併発が報告されている。何らかの理由で心エコー検査を受けたALS患者の14%でたこつぼ型心筋症を認めたと報告されている⁴⁾。

耐糖能異常は著しく萎縮した筋肉のインスリン抵抗性亢進によって起こされる可能性があり、長期TIV例では著しい高血糖状態を呈することがある⁵⁾。

低体温症は長期TIV例では25%以上で認められている¹⁾。筋肉量の減少に伴い体温を上げることができないだけでなく、自律神経障害の関与も指摘されている。

排尿困難はすべての原因が同定されているわけではないが、長期TIV例では50%以上で尿路カテーテルが留置されているとの報告がある²⁾。

感染症では中耳炎(38.8%)、肺炎(34.3%)、尿路感染症(23.8%)が多く¹⁾、胆石胆嚢炎の報告もある⁶⁾。長期例では副鼻腔炎の併発が起こりうる。

[今後の研究課題]

長期TIV患者における非運動症状・合併症に関する研究は少数の施設でしか行われておらず、多くの施設での研究が必要である。

文献

- 1) Nakayama Y, Shimizu T, Matsuda C, et al. Non-motor manifestations in ALS patients with tracheostomy and invasive ventilation. *Muscle Nerve* 2018; **57**: 735-741.
- 2) Matsuda C, Shimizu T, Nakayama Y, et al. Macroglossia in advanced amyotrophic lateral sclerosis. *Muscle Nerve* 2016; **54**: 386-390.
- 3) Shimizu T. Sympathetic hyperactivity and sympathovagal imbalance in amyotrophic lateral sclerosis. *Eur Neurol Rev* 2013; **8**: 46-50.
- 4) Choi SJ, Hong YH, Shin JY, et al. Takotsubo cardiomyopathy in amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol Sci* 2017; **375**: 289-293.
- 5) Shimizu T, Honda M, Ohashi T, et al. Hyperosmolar hyperglycemic state in advanced amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler* 2011; **12**: 379-381.
- 6) Kitamura E, Ogino M. Occurrence of cholelithiasis and cholecystitis in amyotrophic lateral sclerosis patients with long-term tracheostomy invasive ventilation. *Intern Med* 2011; **50**: 2291-2295.

気管切開下人工換気 [tracheostomy (and) invasive ventilation : TIV] を開始したあと、患者本人または家族が呼吸器離脱を希望した場合はどのように対応するか

回答

- 現状では、呼吸器離脱を可能とする法律や手順が定められていない。

解説

呼吸症状の急性増悪のため気管切開下人工換気 [tracheostomy (and) invasive ventilation : TIV] 療法導入に関して事前に本人の意思が確認されず開始されたが、そのあとに本人が TIV 離脱を希望するケースや、将来完全閉じ込め状態 (totally locked-in state : TLS) に陥った場合、本人の事前指示により TIV 離脱を希望するケースがある。

臨床医を含めかかわっているスタッフは、このような経験は少なく、また話し合う機会もないことから、その対応に苦慮する現状がある¹⁾。

TIV 離脱は「安楽死」か「治療の中止」のいずれであるか、は議論されることはあっても結論は出ていない。いずれの場合でも本人の意思が最も尊重され、家族の意向のみでは行うことはできない。ALS では進行すると前頭葉機能障害を中心とした高次脳機能障害を認めることや TLS を呈することが知られており、本人の意思を確認できなくなることも少なくないことから事前指示が選択されることもある¹⁾。

「(積極的) 安楽死」と考える場合、安楽死を認める法律は日本には存在しない。しかし東海大学病院事件の横浜地方裁判所判決では²⁾、積極的安楽死として許容される要件として「患者は死が避けられず、その死期が迫っていること」をあげている。また同じ判決で治療中止にも同じ要件があげられている。

川崎協同病院事件の横浜地方裁判所判決では³⁾、末期医療において患者の死に直結しうる治療中止の要件として患者の自己決定の前提として「回復の見込みがなく死が目前に迫っていること」などがあげられている。いずれも地方裁判所判決であるが治療中止のためには「死期が迫っていること」を要件としている。ALS かつ TIV 継続で延命できる場合、「死期が迫っている」との要件にはあてはまらないと考えられる。

一方、厚生労働省が作成した「人生の最終段階における医療・ケアの決定プロセスに関するガイドライン」では、本人の意思が推定意思であっても確認できた場合には治療中止 (医療の中止) が可能であるとされている。ただしガイドライン内には治療の内容に関する記載はない⁴⁾。最近、諸外国でも TIV 療法の比率が増加し TIV 離脱に関して報告されるようになった。TIV 離脱は「治療の中止」との報告が多く、患者本人の権利が尊重されるとされている^{1,5)}。

[今後の研究課題]

TIV 離脱に関して、さらなる議論と社会的コンセンサスを形成する必要がある。

文献

- 1) Magelssen M, Holmøy T, Horn MA, et al. Ethical challenges in tracheostomy-assisted ventilation in amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol* 2018; **265**: 2730-2736.
- 2) 横浜地方裁判所判決 平 4 (わ) 1172 号. 1995 年 3 月 28 日.
- 3) 横浜地方裁判所判決 平 14 (わ) 3802 号. 2005 年 3 月 25 日.
- 4) 厚生労働省. 「人生の最終段階における医療・ケアの決定プロセスに関するガイドライン」解説編.
<https://www.mhlw.go.jp/file/04-Houdouhappyou-10802000-Iseikyoku-Shidouka/0000197702.pdf> (最終アクセス 2023 年 4 月)
- 5) Braun AT, Caballero-Eraso C, Lechtzin N. Amyotrophic lateral sclerosis and the respiratory system. *Clin Chest Med* 2018; **39**: 391-400.

Questions and Answers (Q&A)

8. リハビリテーション医療, QOL

リハビリテーション医療の目的は何か

回答

- 心身機能・日常生活活動を可能な限り維持・改善し、社会参加を促し、患者と家族の生活の質 (quality of life : QOL) を維持・向上させることである。

解説

リハビリテーション医療というと、機能障害からの回復に主眼が置かれがちである。しかしながら、ALSのように根治的な治療法がなく、全身の筋力低下が進行する疾患においては、残存した能力を維持、もしくは補助具などを用いて最大限に能力を発揮できるようにすることで日常生活での活動を育み、精神的にも安定した状態で療養できるようにすること、ひいては患者と家族の生活の質 (quality of life : QOL) を向上させることが目的となる^{1,2)}。

ALSは呼吸筋、球筋を含む全身の筋力低下を呈する難病で、その経過において肢体不自由、構音・嚥下障害、栄養障害、コミュニケーション障害、呼吸障害、不安・うつなどの精神的問題など種々の障害を抱えることになる。リハビリテーション医療では、それぞれの問題に対して、理学療法、作業療法、言語聴覚療法などの訓練・支援を行うとともに、金銭面、人的、物的な社会資源の活用や住宅改修などの環境改善を通じて療養環境の整備に努めることになる。

文献

- 1) Vanina Dal Bello-Haas. Physical therapy for individuals with amyotrophic lateral sclerosis: current insights. Degener Neurol Neuromuscul Dis 2018; 8: 45-54.
- 2) Majmudar S, Wu J, Paganoni S. Rehabilitation in amyotrophic lateral sclerosis: why it matters. Muscle Nerve 2014; 50: 4-13.

四肢体幹に対するリハビリテーション医療はどのように行うか

回答

- 関節可動域 (range of motion : ROM) エクササイズ・体位変換・日常生活動作 (activities of daily living : ADL) 練習を行う。
- 軽度～中等度の筋力低下の筋に対しては、適度の筋力増強訓練・有酸素運動が一時的に有効である可能性がある。
- 過剰な運動負荷は、筋力低下を悪化させる可能性があり、翌日に筋肉痛・疲労感・呼吸器症状の出現・増悪がないよう注意深く行う。

解説

全病期を通じて心身機能・日常生活活動・社会参加の維持・向上を目的とする。特に発症早期は機能回復が見込まれる時期のため、診断後、速やかに介入することが推奨される。

関節可動域 (range of motion : ROM) エクササイズは全病期を通じて有効である¹⁾。頸部・肩関節・胸郭・肩甲帯のROM制限は、呼吸機能低下につながるため、早期から対応する。頸部・体幹・上下肢のROM維持は、不動に伴う疼痛の予防、苦痛のない体位変換・車椅子上の座位保持・排痰姿勢の姿勢パターンを増やすことへとつながる²⁾。進行した時期でもROMエクササイズはコミュニケーション機器の使用にも有効で、患者・家族の生活の質 (quality of life : QOL) 維持にもつながるため、多職種と連携し切れ目なく継続的に行う。ストレッチ運動は痙縮や関節拘縮を伴う場合は特に必要で、マッサージなども痛み・筋緊張・心理的ストレスを軽減させる効果がある。

運動療法是過負荷・不動にならないよう適宜負荷量を設定し身体機能・活動の維持を図る。5つの無作為化比較試験の結果では、軽度～中等度の筋力低下を示す症例に対して20～45分/回、週3～5回程度の筋力増強運動・エルゴメーター運動は、有害事象の増加なく安全に施行可能であった³⁻⁷⁾。また、半年～1年後の日常生活動作 (activities of daily living : ADL) 改善・維持に対する効果は乏しかったが、サブグループ解析では転倒防止やQOL維持、呼吸機能維持に有効である可能性が示された^{3,4)}。運動療法の画一的なりハビリテーション計画は脱落する可能性が高く、進行の速さ・障害部位・呼吸・栄養障害の合併を考慮し、介入部位・程度を見極めてリハビリテーション療法を適宜調整する必要がある。過剰な運動負荷は過用性筋力低下 (overwork weakness) を招く可能性があり、負荷量や中止の見極めが重要である。

ロボット・リハビリテーション医療がALS症例に導入され、装着型サイボーグ Hybrid Assistive Limb® (HAL®) が歩行距離の延長、歩行システム再構築に効果がある可能性がある^{8,9)}。歩行ができなくなると急激にADLは低下することから、できる限り歩行の維持に努める必要がある。各種補装具の使用は移動能力やADLの維持に有効である (Q&A 8-4 参照)。

[今後の研究課題]

各ランダム化比較試験はいずれも症例が数十例と少数であり、より大規模な介入研究が必要とされる。一方で、統一されたりハビリテーションプログラムの確立は難しく、各病型や症状に対するより具体的に作成する必要がある。またリハビリテーション効果が見込める症例の選別方法の確立が課題である。HALの使用効果は症例報告が散見されている段階だが、症例によっては効果が見込まれるため今後さらなる症例の蓄積が課題である。

文献

- 1) Krivickas LS, Dal Bello-Haas V, Danforth SE, Carter GT. Rehabilitation. Amyotrophic Lateral Sclerosis, Mitsumoto H, Przedborski S, Gordon PH, eds, Taylor and Francis, p.691-720, 2006.
- 2) Bello-Haas VD. Physical therapy for individuals with amyotrophic lateral sclerosis: current insights. *Degener Neurol Neuromuscul Dis* 2018; **8**: 45-54.
- 3) Clawson LL, Cudkowicz M, Krivickas L, et al; neals consortium: a randomized controlled trial of resistance and endurance exercise in amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener* 2018; **19**: 250-258.
- 4) van Groenestijn AC, Schröder CD, van Eijk RPA, et al. Aerobic exercise therapy in ambulatory patients with ALS: a randomized controlled trial. *Neurorehabil Neural Repair* 2019; **33**: 153-164.
- 5) Bello-Haas VD, Florence JM, Kloos AD, et al. A randomized controlled trial of resistance exercise in individuals with ALS. *Neurology* 2007; **68**: 2003-2007.
- 6) Lunetta C, Lizio A, Sansone VA, et al. Strictly monitored exercise programs reduce motor deterioration in ALS: preliminary results of a randomized controlled trial. *J Neurol* 2016; **263**: 52-60.
- 7) Zucchi E, Vinceti M, Malagoli C, et al. High-frequency motor rehabilitation in amyotrophic lateral sclerosis: a randomized clinical trial. *Ann Clin Transl Neurol* 2019; **6**: 893-901.
- 8) 池田哲彦, 中島 孝. 【ALS (筋萎縮性側索硬化症) 治療の最前線】サイボーグ型ロボット HAL による運動ニューロン疾患治療の進展. *医学のあゆみ* 2020; **272**: e523-e527.
- 9) Nakajima T, Sankai Y, Takata S, et al. Cybernetic treatment with wearable cyborg Hybrid Assistive Limb (HAL) improves ambulatory function in patients with slowly progressive rare neuromuscular diseases: a multicentre, randomised, controlled crossover trial for efficacy and safety (NCY-3001). *Orphanet J Rare Dis* 2021; **16**: 304.

構音障害に対するリハビリテーション医療は何が有用か

回答

- 構音障害の進行予防につながる有効なリハビリテーション治療は確立されていないが、代償的手段の指導などでコミュニケーション障害のサポートを行うことができる。

解説

構音障害そのものを進行抑制するリハビリテーション治療はエビデンスが確立されておらず、個々に応じて計画を立てる必要がある。構音障害が出始めた時期より、発声訓練など言語の明瞭さを向上させるリハビリテーション・適度の呼吸サポートを行うとともに、①発話にのみ集中する、②顔を合わせて話す、③発話速度を落とす、④繰り返しても伝わらない場合、代替語を使う、⑤キーワードで伝える、⑥ジェスチャーを交えて会話するよう指導することも有効である^{1,2)}。中等度～高度構音障害例において、代償的手段として発話センテンスを短くすることで発話明瞭度が上がることを示された³⁾。疲労やストレスは構音障害を悪化させるため、発声による筋疲労に対しては適度な休息が必要である。鼻咽腔閉鎖不全による構音障害が強い場合、軟口蓋挙上装置 (palatal lift prosthesis : PLP) が一時的に有用な場合がある⁴⁾。PLP を口腔内に装着して軟口蓋を挙上させることにより鼻咽腔閉鎖機能を補助し、発声時の口腔内圧を上昇させる効果がある。

残存する構音機能の維持に努めながら、構音障害によりコミュニケーションに困難が出始める前から、拡大・代替コミュニケーション (augmentative and alternative communication : AAC) の早期指導・導入の準備が望ましい (Q&A 9-3, Q&A 9-4 参照)。

[今後の研究課題]

構音障害は使用する言語の影響を受けるため、日本語を母国語とする構音障害に対する言語治療の調査が課題である。

文献

- 1) Tomik B, Guiloff RJ. Dysarthria in amyotrophic lateral sclerosis: a review. *Amyotroph Lateral Scler* 2010; **11**: 4-15.
- 2) Elizabeth K. Hanson. Dysarthria in amyotrophic lateral sclerosis: a systematic review of characteristics, speech treatment, and augmentative and alternative communication *J Med Speech Lang Pathol* 2011; **19**: 12-30.
- 3) Allison KM, Yunusova Y, Green JR. Shorter sentence length maximizes intelligibility and speech motor performance in persons with dysarthria due to amyotrophic lateral sclerosis. *Am J Speech Lang Pathol* 2019; **28**: 96-107.
- 4) Alfwaress FS, Bibars AR, Hamasha A, Maaitah EA. Outcomes of palatal lift prosthesis on dysarthric speech. *J Craniofac Surg* 2017; **28**: 30-35.

ALS 患者にはどのような補助具が有用か

回答

- 頸部・四肢体幹に装着して機能を補助するものと、日常生活活動を補助するもの、移動手段となるもの、他者とのコミュニケーション手段となるもの、および情報通信機器が有用である。

解説

ALS の初発症状や部位、症状の進行は一様ではなく、症状により制限される日常生活動作 (activities of daily living : ADL) や手段的日常生活動作 (instrumental ADL : IADL) も患者ごとに異なる。患者の活動性と自立性を可能な限り維持するため、病期や予後および使用場面を考慮しつつ、適切な時期に補装具や移動手段、コミュニケーション機器や情報通信技術 (information technology : IT) 機器などの補助具について情報提供し、導入を行う。

主な補助具を表 1 に示す。IT 機器としてパソコン、スマートフォン、タブレットなどインターネットに接続できる機器があげられる。これらの補装具や福祉機器、情報通信機器を導入する際は、患者の症状や用途に加え、機能予後を考慮するだけでなく、患者と家族の心理や意向にも配慮し、適切な時期に最適な用具を選定する。装具や移動装置 (車椅子など)、移乗装置 (トランスファーボード、リフトなど)、コミュニケーション機器や ADL のための用具の使用は、病型や重症度により異なる¹⁾。電動車椅子は患者にとって快適で使いやすく、使用により社会参加を増やせる²⁾。下肢装具は下肢筋力低下に伴う膝折れや下垂足を抑制し、歩行を安定化する³⁾。頸椎装具は頸部・肩甲帯の筋力低下による首下がり姿勢の改善や、嚥下時のポジショニングに役立つ³⁾。給付する補助具や装具が使用可能と見込まれる期間や導入のタイミング、給付時期を考慮する。補装具や機器の導入後も地域医療スタッフと連携し、リハビリテーション科で

表 1 補助具・福祉機器の種類・住宅改修の内容

補装具	福祉機器	住宅改修
<ul style="list-style-type: none"> ・装具 (上肢・下肢・頸椎) ・車椅子 ・電動車椅子 ・歩行器 ・歩行補助つえ ・重度障害者用意思伝達装置 	<ul style="list-style-type: none"> ・食事用具 ・特殊寝台 (電動ベッド) ・床ずれ防止用具 ・体位変換器 ・移動用リフト ・入浴補助用具 ・コミュニケーション機器 (特殊コール・操作スイッチ・簡易筆談器・電子メモパッド・携帯用会話補助装置・文字盤・意思伝達装置) 	<ul style="list-style-type: none"> ・手すりの取り付け ・段差解消 ・スロープ設置 ・床材・通路材料の変更 ・引き戸などへの扉の取り換え ・便器の取り換え

定期的に評価を行い、障害の進行に応じて補助具や機器の変更を検討する必要がある。再評価のタイミングにレスパイト入院を活用することもある。

情報通信機器導入時、IT 機器を普段使用していない ALS 患者は、平均年齢が高い傾向があり、IT 機器を生活のなかで活用するための動機づけを要する⁴⁾(Q&A 9-6 参照)。また IT 機器を導入したものの、病状変化により使用継続が困難となり使用を中止してしまう患者では、機器の継続使用を可能とする医療者側の支援体制が不足していることがあり⁴⁾、導入した機器を使用継続可能とする支援体制の強化も望まれる。ブレイン・マシン・インターフェイス (brain machine interface : BMI) ないし、脳・コンピューター・インターフェイス (brain computer interface : BCI) は、ALS 患者のコミュニケーション経路やコンピューター制御手段として提案されているが、その効果の確立にはいたっていない⁵⁾(Q&A 9-9 参照)。

[今後の研究課題]

障害ごとの補装具やコミュニケーション機器・IT 機器の適合状況や有効性の検証、およびこれらの機器を継続して使用できる支援体制の構築、コミュニケーション機器や IT 機器のアップデートやモノのインターネット (internet of things : IoT) の利用などの推進が求められる。

文献

- 1) Connors K, Mahony L, Morgan P. Variation in assistive technology use in Motor Neuron Disease according to clinical phenotypes and ALS Functional Rating Scale - Revised Score: a prospective observational study. *NeuroRehabilitation* 2019; **44**: 303-313.
- 2) Arbesman M, Sheard K. Systematic review of the effectiveness of occupational therapy-related interventions for people with amyotrophic lateral sclerosis. *Am J Occup Ther* 2014; **68**: 20-26.
- 3) 橋田剛一, 井上 悟, 阿部和夫. 【最近の神経・筋疾患にたいする装具療法】筋萎縮性側索硬化症患者への装具療法. *日本義肢装具学会誌* 2014; **30**: 15-19.
- 4) 井村 保. ALS 患者におけるコミュニケーション機器の利用状況と支援に関する現状分析. *日本難病看護学会誌* 2015; **20**: 125-138.
- 5) McFarland DJ. Brain-computer interfaces for amyotrophic lateral sclerosis. *Muscle Nerve* 2020; **61**: 702-707.

生活の質 (quality of life : QOL) の評価に使われる尺度にはどのようなものがあるか

回答

- ALS 患者に対する QOL 評価尺度には複数あり、評価目的に合った評価尺度を選ぶことが求められる。治療介入やケア介入の有効性を評価するのか、臨床症状、健康状態、生活の満足度に関する QOL を評価するのかにより選択する。

解説

「生活の質」ないし「生命や生存の質」とも訳される quality of life (QOL) は価値観や文化により規定され、目標や期待、基準、興味に関連した人生の状況に対する自己評価であり、「身体的領域」「心理的領域」「自立の程度」「社会的関係」「生活環境」「精神的尊厳/宗教/信念」の領域を含む。これら全般をひとつの尺度で評価することは困難なため、ある領域に重点を置いた限定的な尺度で評価することが一般的である。

QOL 尺度は、対象とする疾患や障害を特定しない包括的 QOL 評価尺度と疾患特異的 QOL 評価尺度にわけることができる。

なかでも、治療介入などを含む医療行為の効果判定には、健康関連 QOL が使用される。包括的尺度では、sickness impact profile (SIP)、short form 36 health survey (SF-36)¹⁾、EuroQol (EQ-5D)²⁾ などがあり、また、ALS の疾患特異的尺度としては SIP/ALS-19³⁾、ALSAQ-40 (簡易版としては ALSAQ-5)⁴⁾ などがある。SIP/ALS-19 は、特に ALS 患者に対する臨床試験における有用性を目的にして指標数を限定した SIP である。ALSAQ-40 は、ALS を含む運動ニューロン疾患の研究に用いるための疾患特異的な健康関連 QOL であり、簡易版として ALSAQ-5 がある。

ただし ALS のように進行性に ADL が悪化する疾患では、健康関連 QOL で評価しきれない側面を持つため、患者自身が自分にとって最も重要と考える項目を選択し、重みづけも行う schedule for the evaluation of individual QOL-direct weighting (SEIQoL-DW)¹⁾ や、生命にかかわる疾患や終末期の患者の QOL を評価するために開発された McGill QOL questionnaire (MQOL) などの包括的尺度⁵⁾、MQOL に基づいた ALS 疾患特異的尺度の amyotrophic lateral sclerosis specific quality of life instrument-revised (ALSSQOL) なども使用される⁶⁾。ALSSQOL は、MQOL に基づいて非身体的な側面を含めた QOL を評価する目的で開発されたものである。

また神経変性疾患の患者の介護者の QOL を評価することも、患者の QOL への影響などを考えると重視されるべきであるが、ALS に特化した評価法はないのが現状である⁷⁾。

[今後の研究課題]

ALS 患者のみならず介護者を含めた QOL 評価法の確立。特に日本では気管切開下人工換気 [tracheostomy (and) invasive ventilation : TIV] の導入率が比較的高く、装着後の QOL につ

いて評価する方法の開発およびエビデンスの構築が求められる。

文献

- 1) Neudert C, Wasner M, Borasio GD. Patients' assessment of quality of life instruments: a randomised study of SIP, SF-36 and SEIQoL-DW in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol Sci* 2001; **191**: 103-109.
- 2) Green C, Kiebert G, Murphy C, et al. Patients' health-related quality-of-life and health state values for motor neurone disease/amyotrophic lateral sclerosis. *Qual Life Res* 2003; **12**: 565-574.
- 3) Bromberg MB, Anderson F, Davidson M, Miller RG. Assessing health status quality of life in ALS: comparison of the SIP/ALS-19 with the ALS Functional Rating Scale and the Short Form-12 Health Survey. ALS C.A.R.E. Study Group. Clinical Assessment, Research, and Education. *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord* 2001; **2**: 31-37.
- 4) 山口拓洋, 大生定義, 斎藤真梨, ほか. ALS 特異的 QOL 尺度 ALSAQ-40 日本語版—その妥当性と臨床応用にむけて. *脳と神経* 2004; **56**: 483-494.
- 5) Simmons Z, Bremer BA, Robbins RA, et al. Quality of life in ALS depends on factors other than strength and physical function. *Neurology* 2000; **55**: 388-392.
- 6) Felgoise SH, Feinberg R, Stephens HE, et al. Amyotrophic lateral sclerosis-specific quality of life-short form (ALSSQOL-SF): a brief, reliable, and valid version of the ALSSQOL-R. *Muscle Nerve* 2018; **58**: 646-654.
- 7) Page TE, Farina N, Brown A, et al. Instruments measuring the disease-specific quality of life of family carers of people with neurodegenerative diseases: a systematic review. *BMJ Open* 2017; **7**: e013611.

患者と介護者の生活の質 (quality of life : QOL) を向上させるためにはどのようなことが有用か

回答

- 理学療法士 (PT)・作業療法士 (OT)・言語聴覚士 (ST) が患者のニーズに応じたリハビリテーション治療を行うことや、臨床心理士の介入は、患者の QOL の維持に寄与する。
- 非侵襲的人工換気 (NIV) 療法は患者の QOL を向上させる可能性がある (Q&A 7-7 参照)。
- 診断時点から行う多職種連携チームによる患者ケアは患者の QOL を、また、患者ケアと介護者アプローチは介護者の QOL を向上する。
- 介護負担感は介護者の QOL に影響を与えるため、介護者が必要とするケアやサービスを適切に提供する。

解説

診断を受けた患者と家族は、病状進行により変化する心身を抱えつつ、日常生活を送る。患者と介護者の生活の質 (quality of life : QOL) を維持するだけでなく、向上させる可能性があるケアやリハビリテーションアプローチを検討し、実践することは、患者と家族の療養生活を支える一助となることが期待できる。

患者主体の多職種連携チームによるケアは患者の生命予後や QOL 向上に寄与するが¹⁾、一方で通常のケアとともにケースマネジメントを行っても患者と家族の QOL に変化はないとの報告もある²⁾。ALS のような生命を脅かす疾患における患者と家族の QOL を改善するアプローチのひとつに緩和ケアがある³⁾。

理学療法士 (physical therapist : PT)・作業療法士 (occupational therapist : OT)・言語聴覚士 (speech therapist : ST) によるリハビリテーション治療や臨床心理士の介入は患者の QOL に影響を及ぼし、患者のニーズに応じた治療を行うことが QOL の維持に役立つ⁴⁾。

球麻痺型 ALS 患者にはコミュニケーション機器を診断後早い段階から導入し診断早期に機器を使用しない拡大・代替コミュニケーション (augmentative and alternative communication : AAC) のトレーニングを行うことは患者と家族・介護者双方の QOL 向上に寄与する⁵⁾(Q&A 9-10 参照)。

非侵襲的人工換気 (non-invasive ventilation : NIV) 開始後 8~15 ヶ月は、睡眠と心の健康に関連した QOL 指標の改善が維持でき、NIV のコンプライアンスは QOL 利得 (benefit) と生存期間に強い相関がみられたが⁶⁾、重度の球麻痺型 ALS 患者では一部 QOL 指標は改善したが、生命予後の改善には寄与しなかった⁷⁾。

amyotrophic lateral sclerosis specific quality of life instrument-revised (ALSSQOL-R) に基づく評価では、胃瘻や NIV 導入後の患者の全般的な QOL に明らかな変化はなかった⁸⁾。

介護者の介護負担感には、介護時間、QOL 低下、精神的苦痛の増加とそれぞれ有意な関連が

あり⁹⁾、介護負担感が高いほどQOLが低かったという報告がある¹⁰⁾。介護者の前向きな体験を促進し、介護に関する否定的な面を減らすためにサービスと医療体制を提供することは、介護者のQOLを向上させることに役立つかもしれない。

[今後の研究課題]

患者や家族のQOLに対するケアやリハビリテーションアプローチの一般的なエビデンスを確立するためには、多数例での前方視的な有効性の検証が必要である。

文献

- 1) Traynor BJ, Alexander M, Corr B, et al. Effect of a multidisciplinary amyotrophic lateral sclerosis (ALS) clinic on ALS survival: a population-based study, 1996-2000. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003; **74**: 1258-1261.
- 2) Creemers H, Veldink JH, Grupstra H, et al. Cluster RCT of case management on patients' quality of life and caregiver strain in ALS. *Neurology* 2014; **82**: 23-31.
- 3) Bede P, Oliver D, Stodart J, et al. Palliative care in amyotrophic lateral sclerosis: a review of current international guidelines and initiatives. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2011; **82**: 413-418.
- 4) Soofi AY, Bello-Haas VD, Kho ME, Letts L. The impact of rehabilitative interventions on quality of life: a qualitative evidence synthesis of personal experiences of individuals with amyotrophic lateral sclerosis. *Qual Life Res* 2018; **27**: 845-856.
- 5) Maresca G, Pranio F, Naro A, et al. Augmentative and alternative communication improves quality of life in the early stages of amyotrophic lateral sclerosis. *Funct Neurol* 2019; **34**: 35-43.
- 6) Bourke SC, Bullock RE, Williams TL, et al. Noninvasive ventilation in ALS: indications and effect on quality of life. *Neurology* 2003; **61**: 171-177.
- 7) Bourke SC, Tomlinson M, Tim L, et al. Effects of non-invasive ventilation on survival and quality of life in patients with amyotrophic lateral sclerosis: a randomised controlled trial. *Lancet Neurol* 2006; **5**: 140-147.
- 8) Zamietra K, Lehman EB, Felgoise SH, et al. Non-invasive ventilation and gastrostomy may not impact overall quality of life in patients with ALS. *Amyotroph Lateral Scler* 2012; **13**: 55-58.
- 9) Galvin M, Corr B, Madden C, et al. Caregiving in ALS - a mixed methods approach to the study of Burden. *BMC Palliat Care* 2016; **15**: 81.
- 10) Burke T, Galvin M, Pinto-Grau M, et al. Caregivers of patients with amyotrophic lateral sclerosis: investigating quality of life, caregiver burden, service engagement, and patient survival. *J Neurol* 2017; **264**: 898-904.

(ALS 患者の) 性行動・妊娠・出産についてはどのように指導するか

回答

- 患者と配偶者・パートナー間での合意があれば性生活に関して制限を加える必要はない。妊娠・出産も可能であるが、母体や胎児への影響、人工呼吸器装着の可能性を念頭に置き対応する必要がある。

解説

ALS では直接的に性機能に影響を及ぼすことはなく、性行動に関して制限を加えるべきというエビデンスはない。しかしながら、ALS という疾患に罹患しているということで、患者自身、また介護者となることが多い配偶者ないしパートナーにより強く精神的な負担が生じることや呼吸機能障害や筋力低下などが間接的に影響することがあり、性行動のありかたについては患者と配偶者・パートナーの間での合意が必要となる。

日本では性のありかたをオープンに話す環境は整っていないが、医師、看護師など ALS に関与する医療従事者は、性の問題に限らず、療養にかかわる様々な援助を行うための相談・カウンセリングに対応できるよう、体制を整えるべきである^{1,2)}。

女性患者では、ALS 発症後に妊娠、出産にいたった症例も報告されている。自然分娩で出産したという報告もあるが、病気の進展により吸引分娩や帝王切開を選択せざるを得ない場合もあり、その際には、筋弛緩薬の使用を控えたり、短時間作用型の静脈麻酔剤の使用、硬膜外麻酔の併用、非侵襲的人工換気 (non-invasive ventilation : NIV) 併用などを考慮したりすることになる。

妊娠中にリルゾールを投与した論文は少数あるが、添付文書では、妊婦、産婦、授乳婦などへは投与しないこと、授乳する場合には投与を中止することになっている。

またエダラポンについても、妊婦または妊娠している可能性のある婦人には投与しないことが望ましく (妊娠中の投与に関する安全性は確立していない)、授乳中の婦人には本剤投与中は授乳を避けさせることと添付文書に記載されている。

【今後の研究課題】

性行動に関するカウンセリング体制と、相談に応じられるようにエビデンスの構築を図る必要がある。

文献

- 1) Poletti B, Carelli L, Solca F, et al. Sexuality and intimacy in ALS: systematic literature review and future perspectives. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2019; **90**: 712-719.
- 2) Shahbazi M, Holzberg S, Thirunavukkarasu S, Ciani G. Perceptions of sexuality in individuals with amyotrophic lateral sclerosis (ALS) and their treating clinicians. *NeuroRehabilitation* 2017; **41**: 331-342.

Questions and Answers (Q&A)

9. コミュニケーション

コミュニケーション障害の特徴は何か

回答

- 構音, 発声, 書字, 身体表現 (ジェスチャー) などの障害により, コミュニケーションが段階的に阻害され, 進行することである. 認知症, 失語, 遂行機能障害などの高次脳機能低下を伴う例も少なくない.
- コミュニケーション障害が明らかになる前から, 仮名文字の脱字, 助詞の脱落, 仮名・漢字の錯書, 情動認知の障害などを認めることがある. 聴力障害がコミュニケーションを妨げることもある.

解説

ALS のほかの症状と同様に, コミュニケーション障害も多様である. 構音, 発声, 書字, 身体表現 (ジェスチャー) などの障害により, コミュニケーションが段階的かつ様々な程度に阻害され, 進行し, 各種コミュニケーション補助手段・機器を用いても機能喪失 [完全閉じ込め状態 (totally locked-in state : TLS)] にいたることがある¹⁻⁷⁾. TLS を予見することはできないが⁶⁾, TLS にいたった例からの検討では, 進行が速く, 発症から気管切開下人工換気 (tracheostomy (and) invasive ventilation : TIV) や経管栄養が必要になるまでの期間は 24 ヶ月未満と短かった^{7,8)}. TIV 使用 ALS での TLS の頻度は, 東京都立神経病院での 70 例の検討では 8 例 (11.4%), このうち TIV 後 5 年以上の 33 例中 6 例 (18.2%) であった¹⁾. 2006 年の全国調査では, 709 例中 89 例 (13%) が TLS で, このうち臨床経過が確認できた 41 例中 28 例 (70%) が TIV 開始後 5 年以内に TLS にいたっていた²⁾. また, 国立病院機構東名古屋病院 15 年間 38 例の検討では, 7 例 (18.4%) が TLS に, さらにこの 7 例を含む 20 例 (52.6%) が意思疎通不可能にいたった³⁾. なお, 発症から 30 年以上コミュニケーションが保たれていた例も報告されている⁶⁾. TLS と「閉じ込め症候群」, 「閉じ込め状態」の定義は異なる (Q&A 9-9 参照).

ALS は, 運動ニューロンの変性脱落と前頭側頭葉変性症としての側面を, 個々に様々な程度で併せ持つことが知られるようになってきた. 運動症状に加えて非運動症状が出現する⁷⁾. TLS 例に非運動症状が多かった⁷⁾. 遂行機能障害には, 計画, 調整, 目標設定, ワーキングメモリー, 行動の開始・調整などの機能障害が含まれるが (Q&A 1-3 参照), 認知, 行動, 精神症状のばらつきは非常に大きい^{4,5)}. 情動調節障害から, 状況にそぐわない泣き・笑いなど不適切な表出が生じ, 非言語的コミュニケーションに影響を与えることがある⁸⁾. コミュニケーション障害の顕性化までに, 綴りの間違い, 語数や発話の長さの短縮, 表現のゆがみ・ねじれの数の増加, 不完全な文章, 用語の間違いなどが生じることがある⁹⁾. コミュニケーション障害への様々な支援機器を提示しても利用できない場合がある. TIV 例では中耳炎の合併はまれではなく, TIV 開始から 5 年未満で 20.0%, TIV 開始後 5 年以上で 54.1%, またコミュニケーションステージ III (yes/no のみ表出可能, 巻末資料参照) まででは 27.3% に対し, それより低下したステージ IV

(yes/no の確認が困難なことがある) およびステージ V (意思伝達不能) では 60.9% で⁷⁾、聴力障害も評価する必要がある。

[今後の研究課題]

コミュニケーション障害の症状と経過の多様性に関する広範な研究が望まれる。

文献

- 1) Hayashi H, Oppenheimer EA. ALS patients on TPPV: totally locked-in state, neurologic findings and ethical implications. *Neurology* 2003; **61**: 135-137.
- 2) 川田明広, 溝口 功, 林 秀明. Tracheostomy positive pressure ventilation (TPPV) を導入した ALS 患者の totally locked-in state (TLS) の全国実態調査. *臨床神経学* 2008; **48**: 476-480.
- 3) 田村拓也. 長期 TPPV 施行の ALS 患者の臨床像. *難病と在宅ケア* 2013; **19**: 9-12.
- 4) Benbrika S, Desgranges B, Eustache F, Viader F. Cognitive, emotional and psychological manifestations in amyotrophic lateral sclerosis at baseline and overtime: a review. *Front Neurosci* 2019; **13**: 951.
- 5) Christidi F, Karavasilis E, Rentzos M, et al. Clinical and radiological markers of extra-motor deficits in amyotrophic lateral sclerosis. *Front Neurol* 2018; **9**: 1005.
- 6) Ito J, Shimada T, Tada M, et al. Clinicopathologic features of two patients with sporadic amyotrophic lateral sclerosis who maintained communication ability for over 30 years. *J Neuropathol Exp Neurol* 2018; **77**: 981-986.
- 7) Nakayama Y, Shimizu T, Matsuda C, et al. Non-motor manifestations in ALS patients with tracheostomy and invasive ventilation. *Muscle Nerve* 2018; **57**: 735-741.
- 8) Finegan E, Chipika RH, Li Hi Shing S, et al. Pathological crying and laughing in motor neuron disease: pathobiology, screening, intervention. *Front Neurol* 2019; **10**: 260.
- 9) Pinto-Grau M, Hardiman O, Pender N. The study of language in the amyotrophic lateral sclerosis - frontotemporal spectrum disorder: a systematic review of findings and new perspectives. *Neuropsychol Rev* 2018; **28**: 251-268.

コミュニケーション障害（構音障害ほか）の評価方法にはどのようなものがあるか

回答

- 病初期から機能喪失までの評価には改訂 ALS 機能評価尺度 (ALSFRS-R) がよく用いられている。
- 気管切開下人工換気 (TIV) 後の意思伝達能力障害には 5 段階のステージ分類がある (巻末資料参照)。

解説

改訂 ALS 機能評価尺度 (amyotrophic lateral sclerosis functional rating scale-revised : ALSFRS-R) はコミュニケーション能力の基準となる評価方法とされている¹⁻³⁾。ALSFRS-R は医師以外の多職種や家族でも活用でき、信頼性と経時的評価の有用性も確認されている。一方、ALSFRS-R では、ある一定の機能より悪くなった場合に機能評価できない状況 (床効果) が指摘され、center for neurologic study bulbar function scale (CNS-BFS)⁴⁾、tollgate-based ALS staging system (TASS)⁵⁾、voice handicap index (VHI) および Frenchay dysarthria assessment (FDA)⁶⁾ などが提案されているが、コミュニケーション能力や球症状の進行を評価する方法としてまだ確立していない^{4,7)}。TIV 後の意思伝達能力障害について、病理学的に診断確定された 29 例の検討から 5 段階のステージ分類が提案され、広く利用されている⁸⁾。また、一定の文章を読ませ、発語の速さを測定する報告がある⁹⁾。

さらに、機能的自立度評価表 (functional independence measure : FIM)、Norris scale (四肢・球スケール)、身体機能評価 [関節可動域 (range of motion : ROM)、徒手筋力検査 (manual muscle testing : MMT)、上肢機能評価] などを経時的に実施することで、機能低下を把握し、補助機器の導入が検討できる。

ALS の前頭葉機能評価のスクリーニングに frontal assessment battery (FAB) は簡便で信頼性がある¹⁰⁾。まだ呼吸・運動・認知機能が保たれている軽症例においても FAB の低下が確認された¹⁰⁾。しかし、筆談などできなくなった進行例では評価が困難となる。FAB 以外の評価方法も検討されているが、まだ十分な根拠をもって利用できるものはない。

なお、コミュニケーションが相互作用である側面を考慮して、受け手側となる患者家族などの生活環境をもとに対応を検討・実施する必要性が指摘されている。

[今後の研究課題]

現存のスケールでは評価しきれないコミュニケーション障害の症状および経過の多様性がある。これらを総合的に評価できる広範な研究が望まれる。

文献

- 1) Allison KM, Yunusova Y, Campbell TF, et al. The diagnostic utility of patient-report and speech-language pathologists' ratings for detecting the early onset of bulbar symptoms due to ALS. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener* 2017; **18**: 358-366.
- 2) Bakker LA, Schröder CD, van Es MA, et al. Assessment of the factorial validity and reliability of the ALS-FRS-R: a revision of its measurement model. *J Neurol* 2017; **264**: 1413-1420.
- 3) Epps D, Kwan JY, Russell JW, et al. Evaluation and management of dysphagia in amyotrophic lateral sclerosis: a survey of speech-language pathologists' clinical practice. *J Clin Neuromuscul Dis* 2020; **21**: 135-143.
- 4) Pattee GL, Plowman EK, Focht Garand KL, et al; Contributing Members of the NEALS Bulbar Subcommittee. Provisional best practices guidelines for the evaluation of bulbar dysfunction in amyotrophic lateral sclerosis. *Muscle Nerve* 2019; **59**: 531-536.
- 5) Dalgıç ÖO, Erenay FS, Pasupathy KS, et al. Tollgate-based progression pathways of ALS patients. *J Neurol* 2019; **266**: 755-765.
- 6) Pawlukowska W, Baumert B, Gołąb-Janowska M, et al. Comparative assessment and monitoring of deterioration of articulatory organs using subjective and objective tools among patients with amyotrophic lateral sclerosis. *BMC Neurol* 2019; **19**: 241.
- 7) Chapin JL, Gray LT, Vasilopoulos T, et al. Diagnostic utility of the amyotrophic lateral sclerosis Functional Rating Scale-Revised to detect pharyngeal dysphagia in individuals with amyotrophic lateral sclerosis. *PLoS One* 2020; **15**: e0236804.
- 8) 林 健太郎, 望月葉子, 中山優季, ほか. 侵襲的陽圧補助換気導入後の筋萎縮性側索硬化症における意思伝達能力障害—Stage 分類の提唱と予後予測因子の検討. *臨床神経学* 2013; **53**: 98-103.
- 9) Stipancic KL, Yunusova Y, Berry JD, Green JR. Minimally detectable change and minimal clinically important difference of a decline in sentence intelligibility and speaking rate for individuals with amyotrophic lateral sclerosis. *J Speech Lang Hear Res* 2018; **61**: 2757-2771.
- 10) Terada T, Miyata J, Obi T, et al. Frontal assessment battery and frontal atrophy in amyotrophic lateral sclerosis. *Brain Behav* 2017; **7**: e00707.

拡大・代替コミュニケーション機器にはどのようなものがあるか

回答

- テクノロジーを利用しない手段（非エイド）としては口文字などがある。情報通信技術（information technology：IT）機器以外の道具を用いるコミュニケーション機器（communication aid：CA 機器）（ローテクエイド）としては透明文字盤などがある。IT 機器を用いる CA 機器（ハイテクエイド）としては、パソコン（PC）やスマートフォン、タブレットの活用に加え、専用機器としての携帯用会話補助装置や意思伝達装置などがある。このとき、人工音声を発するだけでなく、自分の声を記録しておき、自らの声に似せた音声を発する方法もある。

解説

拡大・代替コミュニケーション（augmentative and alternative communication：AAC）は、機器を利用するだけでなく、身体の残存機能を活用し、発声や筆記以外の手段（ジェスチャー、サイン）や機器（エイド）を利用して自己の意思を他者に表出するコミュニケーション活動の補完全般を指す。ASHA（American Speech-Language-Hearing Association）の定義では「重度の表出障害を持つ人々の impairment や disability を保障する臨床活動の領域」であり、多面的なアプローチが必要である^{1,2)}。大きくはテクノロジーを用いず身体の残存機能のみを活用する手段（非エイド）と、テクノロジー（機器）を活用する手段に分けられ、後者については、情報通信技術（information technology：IT）機器を活用する方法（ハイテクエイド）と、しない方法（ローテクエイド）に分けることができる（表 1）³⁾。

表 1 AAC の分類と主な手段・機器の例

AAC	IT 機器によらない方法 (Q&A 9-5 参照)	テクノロジーを使わない手段 (非エイド)	<ul style="list-style-type: none"> • ジェスチャー • 筆談（空書） • 瞬き • 口文字 など
		ローテクノロジーの道具（器具）を利用する手段 (ローテクエイド)	<ul style="list-style-type: none"> • 筆談（ボード） • コミュニケーションボード（文字盤） • 透明文字盤 など
	IT 機器を活用する方法 (Q&A 9-6 参照)	ハイテクノロジーの道具（機器）を利用する手段 (ハイテクエイド)	<ul style="list-style-type: none"> • PC・タブレットを利用する方法（特別なソフトや装置を併用する）など • 専用機器 • キーボード型（携帯用会話補助装置など） • 文字など走査型（意思伝達装置など） • 生体現象型（脳波・脳血流量）など

これまでに定着している非エイド、ローテクエイドには、筆談、指文字、口文字、文字盤、透明文字盤などがある。これらは、特殊な道具などは不要であるとともに、電源が確保できない外出先でも簡単に利用できる。また、災害などによる電源喪失時も想定して、両者の併用も必要だと指摘されている (Q&A 9-5 参照)⁴⁾。

ハイテクエイドには、専用の CA 機器もあるが、最近ではパソコンやスマートフォン、タブレットなどを利用するものも増えている。機器操作のためには、随意運動可能な部位 (四肢、下顎、眼瞼、眼球運動など) の運動、筋電図、視線、脳波、眼電図、あるいは近赤外光検出による前頭葉脳血流量の変動などを電気的信号に変換して作動させる方法がある⁵⁾。この変換過程に介入するのがスイッチやセンサーである (Q&A 9-6 参照)。

また、高度の構音障害、気管切開、喉頭摘除術後などの発話障害に対して、構音障害が進行する前に自分の声を保存して活用する手段がある⁶⁾。ALS などの神経難病や喉頭摘除術後など発話障害に、個々に収録した音声を言語的・音響的に分析し特徴を機械学習させて音声合成する。読みはやや棒読み調で流暢な読み上げとはいえないものもあるが、障害が進行する前の流暢な発音で単語や文を録音しておけば、そのまま使える機能もある。なお、自声を残すことそのものにも、いくつかの問題点があることを認識しておく必要がある (Q&A 9-10 参照)⁷⁾。

[今後の研究課題]

複数の手段・機器を併用し、また見直し、コミュニケーションが可能な期間を継続するために、多様な段階に応じた AAC の開発と応用が必要である。

文献

- 1) American Speech-Language-Hearing Association. Competencies for speech-language-pathologists providing services in augmentative communication. ASHA 1989; **31**: 107-110.
- 2) American Speech-Language-Hearing Association. Report: augmentative and alternative communication. Committee on Augmentative Communication American Speech-Language-Hearing Association. ASHA Suppl 1991; **33**: 9-12.
- 3) Fried-Oken M, Mooney A, Peters B. Supporting communication for patients with neurodegenerative disease. NeuroRehabilitation 2015; **37**: 69-87.
- 4) 永坂 充. 筋萎縮性側索硬化症患者とのコミュニケーション. 脳神経内科 2020; **93**: 356-361.
- 5) 佐藤洋子. 意思疎通が困難な者への障害種別ごとに求められる支援手法に関する文献レビュー. 保健医療科学 2017; **66**: 502-511.
- 6) 成田有吾. 運動障害性構音障害—神経学の立場から. 脳神経内科 2021; **95**: 66-72.
- 7) Cave R, Bloch S. Voice banking for people living with motor neurone disease: Views and expectations. Int J Lang Commun Disord 2021; **56**: 116-129.

コミュニケーション機器の導入は、いつごろ、どのように行うか

回答

- 病状説明後、運動機能や音声言語機能を喪失する前から始める。多様な機器の特徴を理解するとともに、患者や支援者は利用方法を習得しておくことが重要である。また、患者個別に対する継続的な支援チームの構築のために、病状説明以降に段階的に多職種でかかわることが求められる。

解説

実際に、コミュニケーション機器（communication aid：CA 機器）が必要となる段階以前から間接的な導入支援が必要である¹⁾。たとえば、病状説明後、まだ音声でのコミュニケーションが可能な段階（準備期）では、CA 機器を必要としない。しかし、準備期は、今後、必要になる場合に備え、機器を使うことでの可能性を理解し、また機器に対する抵抗を軽減しておく時期といえる。そのため、病状の進行のなかで各時期に応じた、非エイド、ローテクエイド、ハイテクエイドの各手段を知らせることから始める必要がある²⁾。また、PC やスマートフォン、タブレットなどの情報通信技術（information technology：IT）機器の利用経験がない場合には、それらの利用を開始することも促す（図 1）。

CA 機器が必要となる段階（利用期）において、それらを円滑に導入できるか否かは IT 機器の利用経験が関係する³⁾。PC などの操作の習得や操作性の改善を行い、CA 機器としての利用に結び付けることを想定した支援も視野に入れる。このとき、意思伝達装置の操作訓練を促すのではなく、PC やスマートフォン、タブレットなどの利用そのものを楽しみ、モチベーション（動機づけ）となりうる活動を患者個人の嗜好や生活環境に鑑みて検討し、見つけ出すことも大切である（表 1）⁴⁾。

このような対応のためには、それぞれの患者に対しては、個別の支援チームを構築することになる。方針の決定を行う主治医以外に初期のキーパーソン（多職種連携診療の中核的支援者）も必要で、療法士だけでなく、社会資源を把握する医療ソーシャルワーカーなどへの期待も大きい。多職種連携は、複数の職種の単純な関与だけでなく、情報共有にとどまらず申し送りとフィードバックの確認などの実質的な対応での相互連携が求められる^{5,6)}。

構成員個々の役割や対応できることなどを共通認識しておく、複数の支援者がお互いの得意分野を補完し特定の支援者への負担集中を軽減すると期待できる⁷⁾。まずは、この体制の構築が可能かを検討する。地域によって、医療機関が主導の場合（専門病院や拠点となるリハビリテーション病院）や、行政が主導または委託の場合（保健所の訪問指導、更生相談所、難病相談支援センターなど）、職能団体（作業療法士会など）による相談対応、患者会や非営利団体（non-profit organization：NPO）、あるいは開発・供給事業者が精力的に活動している場合など違いが

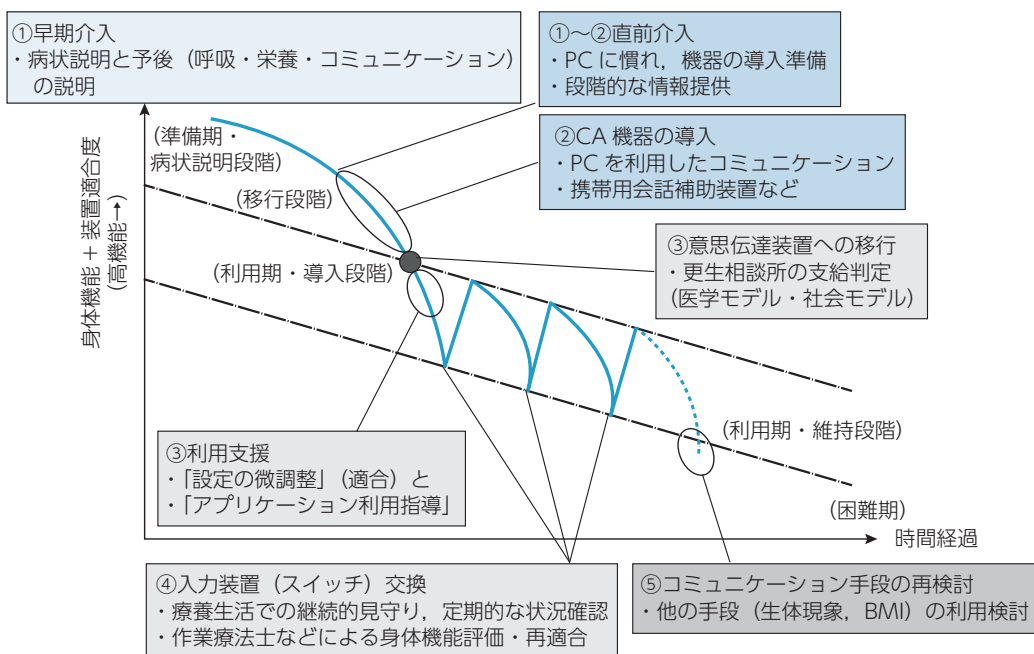


図1 病状の進行と対応・支援の内容

(井村 保, 2017⁷⁾より作成)

表1 重症度分類・Stage分類に基づくフェーズと支援内容

身体状況の期分け	想定する程度と対応、支援内容（例）
【準備期】	まだ障害も軽く、コミュニケーション活動に制限のない時期
フェーズ1	通常のコミュニケーションが可能（重症度1～2） ⇒ 初期の情報提供とIT機器利用促進 「予備群」から「利用群」へのスムーズな移行を目指す。PCによるコミュニケーションが必要になることに備え、PCなどの習得（慣れ）が必要。 ときには、先輩患者に引き合わせるピアサポートも有効。
フェーズ2	IT機器を使ったコミュニケーション開始（重症度2～3） ⇒ 特殊な入力装置などでのPC利用など キーボード・マウス代替装置の利用PCなどを利用したコミュニケーションを開始する。スイッチの練習のためにリモコンなども利用。
【利用期】	PCなどの何らかのIT機器やCA機器を用いることで、コミュニケーション活動を維持している時期
フェーズ3	意思伝達装置の導入（重症度4～5・Stage I） ⇒ 走査入力方式の習得 意思伝達装置の利用開始。操作方法の確実な習得と利用機会の増大を図る。
フェーズ4	入力装置の交換などによる利用の継続（重症度5・Stage II～III） ⇒ 利用継続のための身体評価 意思伝達装置の入力装置交換も発生。療法士による専門的な評価・再適合。
【困難期】	随意的な機器操作が困難になり、呼びかけに対しての表情などの変化での意思確認ができるか、コミュニケーション活動が困難な時期
フェーズ5	スイッチによる文字入力が実用的でない（重症度5・Stage IV～V） ⇒ 身体機能全般の医学的評価 他の身体部位の評価も行い、意思伝達装置の利用が不可能であれば、他の手段を検討も必要。聴覚・認知機能の確認も実施。

(井村 保, 2017⁷⁾より作成)

～在宅療養患者の難病コミュニケーション支援体制～

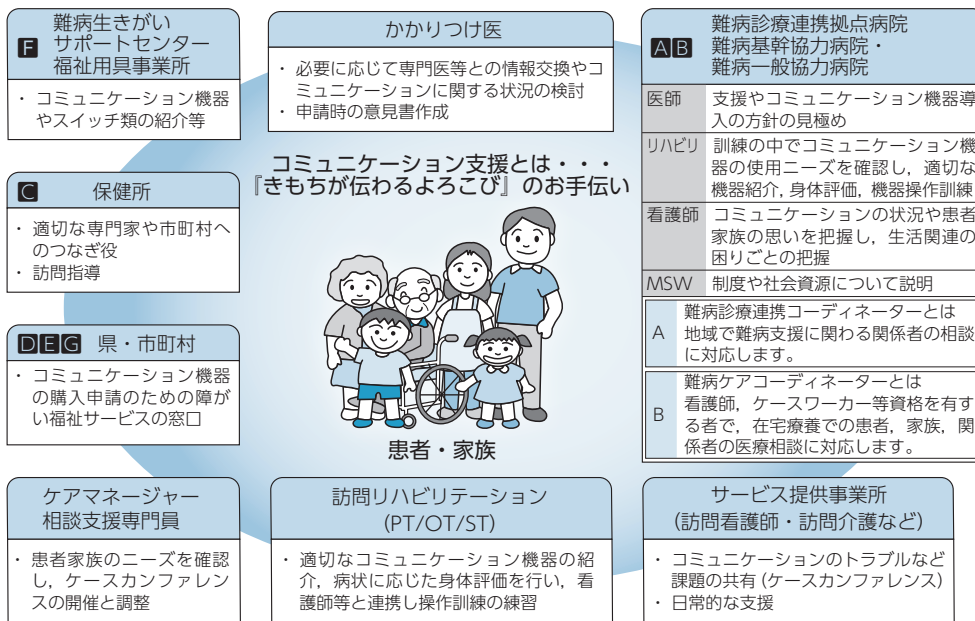


図 2 コミュニケーション支援社会資源マップの例
(岐阜県難病連絡協議会, 2020⁹⁾より作成)

大きい。この背景には属人的な要素が大きいこともあるが、それぞれの地域内の資源を把握し連携することが有効である(図2)⁸⁾。

[今後の研究課題]

早期(準備期)からの介入によるCA機器の円滑な導入のための方策の検討が必要である。

文献

- 1) Brownlee A, Palovcak M. The role of augmentative communication devices in the medical management of ALS. *NeuroRehabilitation* 2007; **22**: 445-450.
- 2) Doyle M, Phillips B. Trends in augmentative and alternative communication use by individuals with amyotrophic lateral sclerosis. *Augment Altern Commun* 2001; **17**: 167-178.
- 3) 井村 保. ALS患者におけるコミュニケーション機器の利用状況と支援に関する現状分析. *日本難病看護学会誌* 2015; **20**: 125-138.
- 4) 小林貴代. 「QOLの軸をなすコミュニケーション支援」神経筋難病など重度障がい者コミュニケーション支援の実際. *理学療法京都* 2019; **48**: 55-60.
- 5) 小林宏高. 筋萎縮性側索硬化症患者のためのコミュニケーション機器. *The Japanese Journal of Rehabilitation Medicine* 2018; **55**: 564-572.
- 6) Beukelman DR, Ball LJ, Fager S. An AAC personnel framework: adults with acquired complex communication needs. *Augment Altern Commun* 2008; **24**: 255-267.
- 7) 井村 保. 神経筋疾患患者に対するコミュニケーション機器導入支援ガイドブック～ALSを中心とした支援にかかわる医療職のための基礎知識～. 「ALS患者に対するコミュニケーション機器導入支援体制の検証に関する研究」班(責任編集者: 井村 保), 2017. <https://rel.chubu-gu.ac.jp/ca-gb/> (最終アクセス 2023年4月)

- 8) 井村 保. 意思伝達装置にかかる補装具費支給状況と支援者等資源の相関分析からの多職種連携の提案. 日本難病医療ネットワーク学会機関誌 2016; 4: 21-31.
- 9) 岐阜県難病連絡協議会. 岐阜県難病コミュニケーション支援社会資源マップ(岐阜医療圏)版, 岐阜大学附属病院, 2020.
https://www.hosp.gifu-u.ac.jp/uploads/docs/nabyou_map_gifu.pdf (最終アクセス 2023 年 4 月)

文字盤などの情報通信技術 (information technology : IT) 機器を用いない拡大・代替コミュニケーション (augmentative and alternative communication : AAC) には、どのようなものがあり、どのように利用するか

回答

- AAC としての文字盤は透明板 (透明文字盤) が多く、文字の大きさや配置などの個性性を重視して作製する。介護者が文字を読み上げて、それに瞬きなどで返答する口文字がある。どちらの方法も、コミュニケーションには、十分な時間をかけ、必要に応じて内容を記録する。

解説

情報通信技術 (information technology : IT) 機器を用いない拡大・代替コミュニケーション (augmentative and alternative communication : AAC) はハイテクエイドなどの特殊な道具は不要であるとともに、外出先などで電源が確保できないときにも簡単に利用できる¹⁾。文字盤の利用は、コミュニケーションの確保により患者の気分障害の改善だけでなく、また病状が進行した際に利用が想定されるハイテクエイドの操作方法の理解にもつながる²⁾。筆談や文字盤には、文字やメッセージ (定型句) やシンボルを書いて指差しなどで利用するもの以外に、透明のアクリル板などを用いて対面で利用する「透明文字盤」、物理的な道具を使わずに介護者が母音や 50 音を読み上げる「口文字」がある³⁾。

透明文字盤は、視線を利用した意思伝達方法で、50 音表配置やフリック式があるが、視線で文字を追う方法では時間がかかることが多い。対処を急ぐコミュニケーション内容はパターン化されていることが多く、文字盤の見やすいところに使用頻度の高いものを定型句やシンボルで配置するなど、対象患者に合わせてカスタマイズ (調整・変更) して作成することも可能である⁴⁾。具体的な内容については、患者などの経験者からの意見も参考になる。

口文字には、大きく 2 通りの方法があり、ひとつは介護者が透明文字盤同様に母音・子音の順で 50 音を読み上げて瞬きなどで返答する方法である。もうひとつは、患者が口で母音のかたちを示し、それを読み取った介護者が子音を読み上げて瞬きなどで返答する方法である⁵⁾。

透明文字盤、口文字どちらも、受信者 (受取側) の「先読みの行為」が問題にされることがある。これは「先回りの割り込み・早とちりの行為」が本質である。コミュニケーションには十分な時間をかけ、その場限りの短い意思伝達を除き、内容をメモ書きなどで記録する必要がある⁶⁾。一方、病院など多忙な環境下で、看護師は、文字盤を患者が満足するまで読み終わるのを待って患者のニーズに十分応えたい思いと、ほかの患者の対応などからそれができない現状とのジレンマに大きなストレスを感じている⁷⁾。その背景に、看護師などがこれらの方法を習得していない場合もある。なお、医療系学生に対するごく短期間、半日コースでの体験教育で、6 ヶ月

後に有意な効果を確認し、負担感の軽減も得られていた報告がある⁸⁾。

[今後の研究課題]

方法としては確立されているが、効果的な導入に向けての介入と、IT 機器への橋わたしとなる方策の検討が必要である。

文献

- 1) 川田明広, 平井 健, 鏡原康裕, ほか. 特定疾患患者の生活の質 (Quality of Life, QOL) の向上に関する研究 TPPV・ALS 患者の長期在宅呼吸療養の実態と継続困難要因, および経過中に発生しうる重度コミュニケーション障害に備えて, 事前に自分の意志を委任しておくための話し合いの必要性についての検討. 特定疾患患者の生活の質 (Quality of Life, QOL) の向上に関する研究平成 17-19 年度総合研究報告書, p.66-71, 2008.
- 2) Maresca G, Pranio F, Naro A, et al. Augmentative and alternative communication improves quality of life in the early stages of amyotrophic lateral sclerosis. *Funct Neurol* 2019; **34**: 35-43.
- 3) 山本智子. コミュニケーション支援のコツ! (9) ことばを綴ることを支援する技術—文字盤・意思伝達装置. *作業療法ジャーナル* 2009; **43**: 1134-1140.
- 4) 吉崎祥吾, 村上健吾, 西館 拓哉, ほか. プラクティカルノート 重度のコミュニケーション障害を呈した ALS 患者への支援—透明文字盤の使用法について. *作業療法ジャーナル* 2019; **53**: 1200-1201.
- 5) ICT 救助隊. 難病相談支援のためのハンドブック 3. 口文字盤によるコミュニケーションのためのテキスト. 平成 28 年度厚生労働科学研究費補助金「難病患者への支援体制に関する研究班」(西澤班) <https://plaza.umin.ac.jp/nanbyo-kenkyu/asset/cont/uploads/2018/07/2017.01> (最終アクセス 2023 年 4 月)
- 6) 日向野和夫. 疾患別・段階的コミュニケーションの支援 第 4 部 状況に応じたコミュニケーションの手法. *難病と在宅ケア* 2006; **11**: 23-27.
- 7) 堀口剛志, 須藤純兵, 金本暁子. ALS 患者との透明文字盤を使用したコミュニケーションにおける看護師のストレスに関する質的分析. *日本看護学会論文集精神看護* 2006; **36**: 231-233.
- 8) Ishikawa T, Narita Y, Imura T, et al. A half-day education program for healthcare students on communication support for people with amyotrophic lateral sclerosis. *Journal of Communication in Healthcare* 2021; **14**: 114-125.

情報通信技術 (information technology : IT) 機器を用いた意思伝達装置などの拡大・代替コミュニケーション (augmentative and alternative communication : AAC) の選択はいつでも、どのように行うか

回答

- IT 機器を用いない AAC (非エイドまたはローテクエイドなど) を利用して綿密に意思疎通ができるあいだに様々な方法を試みる。ただし、機能が残っているうちに次の段階の方法を先行的に導入することは受け入れられないこともある。地域の患者会、非営利団体 (non-profit organization : NPO)、療法師との連携による個別の支援チームを構成し、余裕をもって導入を進める。

解説

コミュニケーション支援の情報通信技術 (information technology : IT) 機器が発達しても、使用する人の意欲と機能が保たれていなければ、コミュニケーション機器 (communication aid : CA 機器) を導入しただけでコミュニケーションが成立するものではない。また、IT 機器のなかには多機能なものもあり、本人が操作方法を習得するだけでなく、家族・支援者などによる設定や設置の負担も大きくなる。そのため、本人の身体機能のみならず、家族介護者の支援の状況や、必要なコミュニケーション場面・相手を含めた生活環境でのニーズとの合致も必要である¹⁾。

PC やそれをベースにした CA 機器の操作では、キーボード入力には、上肢の可動域に加えキーストローク (空間分解能) が必要となる。タッチパネル方式のタブレット端末では、キーストロークは不要であり、比較的狭い上肢の可動域 (平面分解能) があれば操作でき、また上肢の可動域は少なくとも指先の狭小範囲の可動域があれば、マウスやトラックボールを用いて、画面上に表示させたキーボードをポインティングで入力する方法も可能である (図 1)^{2,3)}。

これらの方法は身体機能に応じて選択する必要があるが、進行に伴い利用可能なものが変わってくる。そのため、利用不可能になってしまう期間を作らないために、現在利用可能な方法だけでなく、次の段階で利用するものについても準備を開始する必要がある。

意思伝達装置の主流である文字など走査入力 (スキャン) 方式は、画面上に仮想キーボードを表示させ、入力する候補を順次示し、入力したい文字などを選択 (決定) する方式であり、上肢の可動域 (空間・平面分解能) の代償機能として、同期決定 (時間分解能) という通常とは異なる方法での機器操作を求めている。その決定のために多くの場合はひとつの入力装置 (スイッチ) を用いる。補装具費の支給を受ける場合は、身体障害者更生相談所の判定が必要であり、医師は多職種から情報収集しての意見書の作成が必要である (表 1)^{4,5)}。

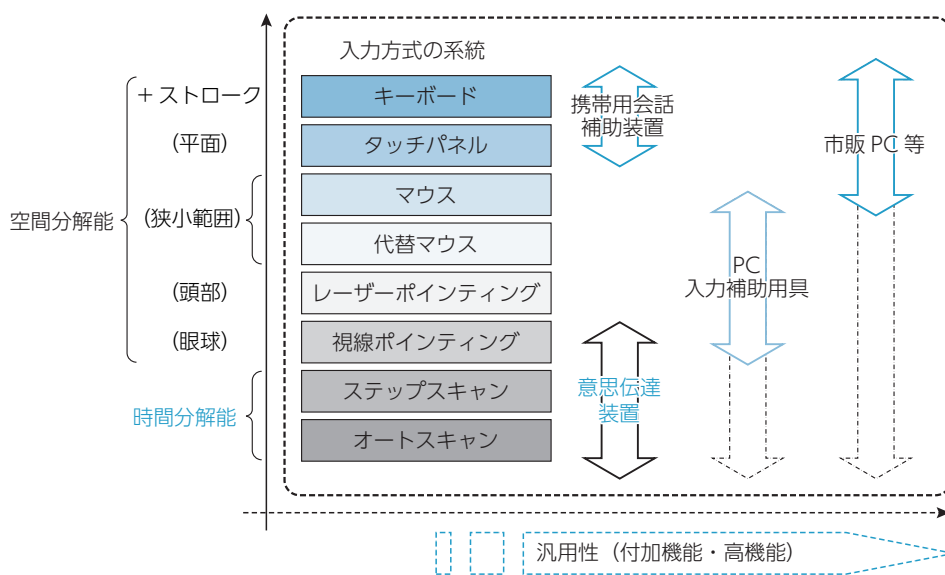


図1 残存機能と入力方法の関係
(井村 保, 2017³⁾より作成)

いずれも、随意的な身体活動が電気信号に変換されれば、スイッチとして、様々なPCや意思伝達装置に接続できる。このスイッチ選択と適合と意思伝達装置の調整には、IT機器と疾患の双方に理解と経験のある人材が欠かせない(Q&A 9-7 参照)。しかし、このような人的資源が不足する地域は多く、地域の患者会、非営利団体(non-profit organization : NPO)、療法士との連携など、個別の支援チームによる人的な支援体制づくりが重要である(Q&A 9-4 参照)⁶⁾。

[今後の研究課題]

操作方法のより簡便で、非IT機器からの円滑な移行が可能なCA機器および入力装置の開発、並びに身体機能評価の方法の確立が必要である。

文献

- 1) 井村 保. ALS患者におけるコミュニケーション機器の利用状況と支援に関する現状分析. 日本難病看護学会誌 2015; 20: 125-138.
- 2) 井村 保. 新しいコミュニケーション機器としてのIT/UD機器の活用における公的支給制度の諸問題の検討. 中部学院大学・中部学院大学短期大学部研究紀要 2014; 15: 51-61.
- 3) 井村 保. 神経筋疾患患者に対するコミュニケーション機器導入支援ガイドブック～ALSを中心とした支援にかかわる医療職のための基礎知識～. 「ALS患者に対するコミュニケーション機器導入支援体制の検証に関する研究」班(責任編集者: 井村 保), 2017. <https://rel.chubu-gu.ac.jp/ca-gb/> (最終アクセス 2023年4月)
- 4) 日本リハビリテーション工学協会. 「重度障害者用意思伝達装置」導入ガイドライン 2020. 日本リハビリテーション工学協会(編) <http://www.resja.or.jp/com-gl/> (最終アクセス 2023年4月)
- 5) 小林宏高. 筋萎縮性側索硬化症患者のためのコミュニケーション機器. The Japanese Journal of Rehabilitation Medicine 2018; 55: 564-572.
- 6) 田中勇次郎, 南雲浩隆. 一般病棟における終末期患者への作業療法実践 筋萎縮性側索硬化症を中心に. 作業療法ジャーナル 2002; 36: 1263-1268.

表 1 機器の分類と主な製品

形式仕様	特徴・福祉制度利用対象となる要件など	福祉制度 (⇒ Q&A 9-11 参照)	主な商品
PC (本体)・ タブレット (本体) スマート フォン	筆記の代わりにキー (タッチ) 入力により、文字の画面表示や、音声読み上げも可能。スマートフォンのように、小型のタッチパネルタイプの場合は、手指の可能域が狭くなっても利用可能である。	(該当なし)	
PC・タブ レットなど	PCのキー入力やマウス操作を、専用の支援デバイスや、アプリを利用して、代替・簡素化する。 OS (Windows や iOS) に標準装備されているものもあれば、障害に応じた形状やスイッチ操作方法のマウスの代替品 (デバイス) や、それらをエミュレートするアプリケーションソフトもある。 PC・タブレットなどを利用しての文字入力そのものだけでなく、読み上げ・音声合成機能を利用して、会話や意思疎通を行うためのアプリケーションソフトもある。 また手書きを含めた 50 音入力だけでなく、指差し、絵などを利用するものもある。	一部は、日常生活用具給付事業 (情報通信支援用具)	らくらくマウスⅢ (PC) スイッチコントロール (iOS) など
(操作支援デバイス)			スクリーンキーボード (Windows) ワンキーマウス (Windows)
(操作支援アプリなど)			クリックアシスト (Windows) オペレートナビ TT (Windows)
(コミュニケーション支援アプリなど)			トーキングエイド for iPad (iOS) 指伝話 (iOS) かなトーク Mini2 (Android) HeartyLadder (Windows)
携帯用会話補助装置	「発話および書字に困難を有する人が、キーボード操作を基本とする携帯性を重視した機器で、文字盤にある文字 (キー) を押して (= 直接入力方式)、文字綴りで文章の作成や音声で伝える機器」と、「あらかじめ録音した任意の内容を、文字盤にあるシンボル (キー) などを押して、再生や文字表記させる機器」とがある。携帯性を重視した機器の特徴から機器の管理が簡便であり、屋外やショートステイなどにおいても有効に活用できる。	日常生活用具給付事業 (携帯用会話補助装置)	ペチャラ (専用機器) トーキングエイド+ (組込装置)
重度障害者 用意思伝達 装置	意思伝達機能を有するソフトウェアが組み込まれた専用機器 (一体的システムとして構成されたもの) であること。文字盤またはシンボルなどの選択による意思の表示などの機能を有するもの。 操作方法としては、「画面に表記された文字や単語が、一定時間間隔で点灯する中から、入力したい文字や単語が点灯した時に、操作スイッチを操作することでその文字や単語を選択する方式 (= 走査入力方式、あるいは、スキャン入力方式) により、その操作を繰り返すことで言葉を綴る」操作である。 付加機能として、独居など日中の常時対応者 (家族や介護者など) が不在などで、家電などの機器操作を必要とする者を対象とした「環境制御機能」や、通信機能を用いて遠隔地の家族などと連絡を取ることが想定される者を対象とした「通信機能」が補装具費支給制度に規定されている。 平成 30 年度からは、視線検出式入力装置 (アイトラッカー) も入力装置のひとつに追加された。 しかし、PC の利用目的としつつ、視線で文字綴りを行うソフトウェアをインストールした PC もあり、設定や準備に支援者の負担が大きくなる製品もある。	補装具費支給制度	ファイブ・チャット (専機器) 伝の心 (組込装置) eeyes (組込装置) TC スキャン (文字など走査入力対応・視線入力装置)
生体現象方式	生体現象 (脳波や脳の血液量など) を利用して「はい・いいえ」を判定するもの。 対象者例は「筋活動 (まばたきや呼吸など) による機器操作が困難な者。」とされ、運動機能 (筋活動) によるスイッチ操作ができなくなった人である。相手の呼びかけに対して反応するため、聴覚に問題がある場合にも、反応できなくなる場合がある。 なお「はい・いいえ」の判定結果が、電氣的に出力されるために、理論的には文字など走査入力方式の機器の操作スイッチとして組み合わせて、利用することも可能である。しかし、タイミングが安定しない (同期が困難) などこともあり、文字綴りへの利用は非現実的である。		Cyin MACTS 新心語り

(参考) 東京都障害者 IT 地域支援センター「お役立ちアプリ一覧」
日本リハビリテーション工学協会「重度障害者用意思伝達装置導入ガイドライン」
(文献 7～9 より作成)

- 7) 井村 保. 意思疎通支援機器選択データベース.「補装具費支給制度における種目の構造と基準額設定に関する調査研究」班.
<http://rel.chubu-gu.ac.jp/com-assist/> (最終アクセス 2023 年 4 月)
- 8) 東京都障害者 IT 地域支援センター. iPhone, iPad 用・障害のある人に便利なアプリ一覧.
<https://www.tokyo-itcenter.com/700link/sm-iphon4.html> (最終アクセス 2023 年 4 月)
- 9) 東京都障害者 IT 地域支援センター. Android 携帯用・障害のある人に便利なアプリ一覧.
<https://www.tokyo-itcenter.com/700link/sm-and1.html> (最終アクセス 2023 年 4 月)

情報通信技術 (information technology : IT) 機器を用いた意思伝達装置などの拡大・代替コミュニケーション (augmentative and alternative communication : AAC) の導入後のサポートはどのように進めていくか

回答

- 意思伝達装置などの IT 機器 (ハイテクエイド) による AAC には、身体の残存機能に応じた種々の方法がある。しかし、病状の進行によって利用している機器や入力装置 (スイッチ) の不適合が生じてくるので、概ね半年ごとに入力スイッチの不適合が生じていないか身体部位の再評価・調整を行い、コミュニケーションを維持することが求められる。

解説

IT 機器の利用開始と維持は、家族や医療関係者だけで行うのは困難である。しかし、導入時以降も進行に応じてスイッチを適合させる役割を販売業者に継続的に求めることはできない。

初期の導入段階では、操作方法を十分に習得できていないことからの不具合も多く、療法師や NPO などの支援団体に利用指導を求める場合もある^{1,2)}。さらに、家族などがスイッチの設置を行う場合に、その負担の少ない方法の検討も大切になる。

利用維持段階となると、身体機能の低下による入力スイッチの不適合が生じてくる可能性もある。スイッチには身体部位のわずかな動きを利用して決定の合図となる接点式や圧電素子式の多くの種別・製品に加え (図 1)³⁾、最近では視線検出を利用して直接文字選択を行う方法もある。前者の場合、確実なスイッチ操作のために実用的な操作ができる身体部位の再評価やスイッチの検討が必要になる (図 2)⁴⁾。意思伝達装置を補装具として支給後、平均 14.7 ヶ月でスイッチ交換、平均 19.1 ヶ月でスイッチの種類の変更⁵⁾を行い、平均 21.1 ヶ月で利用できなくなるという報告がある⁶⁾。継続した利用のためには、概ね半年ごとに入力スイッチの操作性に誤操作などの不具合がないかを確認し、入力装置の変更は行わないまでも固定方法の調整や変更が必要である。実際、適切なスイッチ交換により 4 年ぶりに意思伝達装置が利用できたという報告もある⁷⁾。

日常にかかわることの多い看護師・介護職員などは、患者がうまく利用できないことや利用頻度が低下していることに気づいた場合は、療法師などへ身体適合などの医学的評価を依頼することが望ましい。在宅療養の場合は、訪問リハビリテーションのなかで対応する方法もあるが、外来 (通院) では十分な時間がなく、定期の胃瘻交換の入院や検査入院などを利用して、集中的に対応する方法も有効である⁸⁾。

また、スイッチ交換が頻繁になると、患者は喪失感を抱くことも危惧される。そのため、特定のスイッチを常に同じ部位で操作するだけでなく、異なるスイッチやほかの部位で操作する

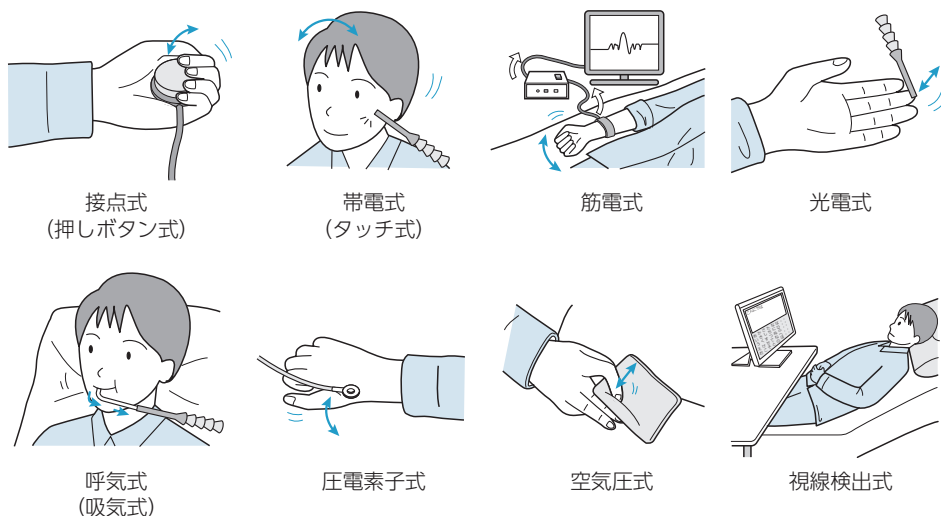


図1 意思伝達装置に利用可能なスイッチの種類別

(日本リハビリテーション工学協会、「重度障害者用意思伝達装置」導入ガイドライン 2020. ³⁾より作成)

など複数の方法を体験しておく、特定のスイッチを特定の部位で操作することに対してのこだわりがなくなり、身体状況の変化に合わせた変更に対する抵抗感の軽減も期待できる⁹⁾。

[今後の研究課題]

身体状況の変化に対応する、医療としての対応と、継続的支援を支える支援制度のありかたの検討が必要である。

文献

- 1) 井村 保.「重度障害者用意思伝達装置」利用支援に関する地域格差の現状. 中部学院大学・中部学院大学短期大学部研究紀要 2012; **13**: 13-23.
- 2) 丸岡稔典, 森 浩一, 井上剛伸. 重度障害者用意思伝達装置のサポートの体制の課題. 日本生活支援工学会誌 2014; **14**: 32-39.
- 3) 日本リハビリテーション工学協会.「重度障害者用意思伝達装置」導入ガイドライン 2020. 日本リハビリテーション工学協会(編)
<http://www.resja.or.jp/com-gl/> (最終アクセス 2023 年 4 月)
- 4) 田中勇次郎. ロックドインに挑むコミュニケーションー [第 4 部] 段階的コミュニケーション用具の提案ー 神経難病のための. 難病と在宅ケア 2004; **10**: 23-28.
- 5) 井村 保. ALS 患者におけるコミュニケーション機器の利用状況と支援に関する現状分析. 日本難病看護学会誌 2015; **20**: 125-138.
- 6) 村松瑞美, ほか. 重度障害者用意思伝達装置利用実態調査について. 身体障害者リハビリテーション研究集会 2013 抄録集, p.106-107, 2013.
- 7) 曾根弘喜. 筋萎縮性側索硬化症患者へのコミュニケーション支援 4 年ぶりに意思伝達装置"伝の心"の操作が可能となった一症例. 鳥取臨床科学研究会誌 2008; **1**: 110-113.
- 8) 鈴木康子, 星 克司, 河合俊宏. レスパイト入院を利用した ALS 者の重度障害者用意思伝達装置の継続的使用への支援. リハ工学カンファレンス講演論文集 2017; **32**: 47-48.
- 9) 出村 完, 飯田正樹, 森永章義. 筋萎縮性側索硬化症患者にコミュニケーション機器を用いてやりたい作業が実現し, 継続に向けた支援を行った事例. 石川県作業療法学術雑誌 2018; **27**: 17-20.

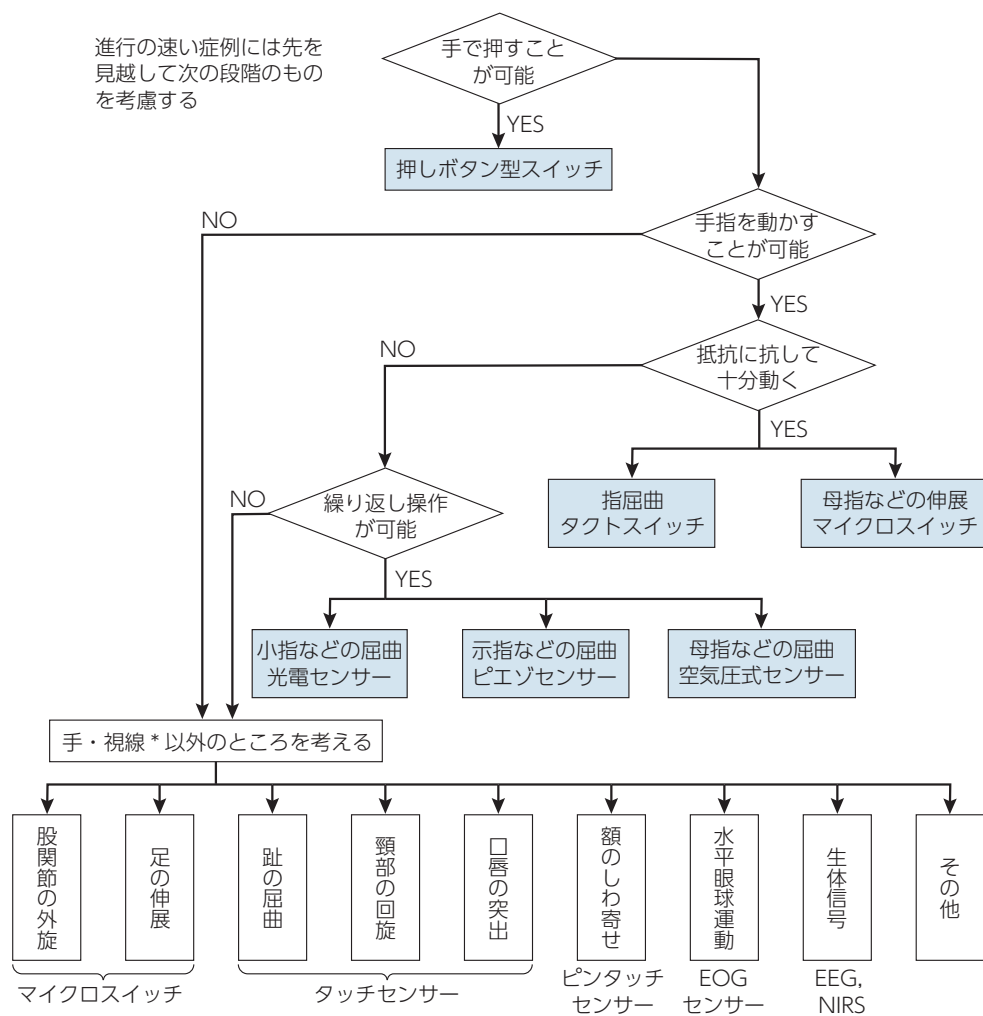


図2 機能障害に応じた操作スイッチの適応例

*視線検出による操作は、個々の状況に応じて病初期から考慮される
(田中勇次郎. 難病と在宅ケア 2004; 10: 23-28.⁴⁾より作成)

視線入力で、パソコンなどを用いたコミュニケーション機器を用いる場合の留意点は何か

回答

- 長時間の連続使用では眼精疲労を考慮する。ALSの進行に伴い眼球運動機能障害が出現すると利用困難となり、走査入力方式のほうが安定した利用となる場合もある。病状に応じた見直しも必要である。

解説

障害者総合支援法に基づく補装具費支給制度での重度障害者用意思伝達装置の入力装置として視線検出式入力装置が搭載された。視線入力でのPC操作や文字入力は、走査入力方式に比べて、文字入力に要する時間と疲労感が減少する可能性がある。しかし、入力操作とその結果確認に同じ視力を使うことでの負担も大きく、眼精疲労が懸念される¹⁾。特に意思伝達のための文字入力に限らず、PC操作や、透明文字盤であっても、長時間の連続作業になりすぎないように留意が必要である²⁾。視線検出式入力装置(アイトラッカー)の多くは、近赤外発光ダイオード(light emitting diode: LED)を照射し角膜での反射を検出している。人体に対する影響が考慮された安全基準となっているが、長期間の利用が影響を与えないのかは十分な検証が乏しく、留意が必要になる。

意思伝達装置などにおいては、視線検出式入力装置以外の入力装置では目的が達成できないのか、どちらのほうが長く利用できるのかなどを慎重に検討することも大切である。眼球運動やまぶたの開閉制御などの障害、注視困難や眼振の存在は、文字入力方法としての視線の使用に潜在的な影響を与える可能性がある^{3,4)}。

また、視線入力に用いる視線センサーはPCモニタに固定するため、身体に装着はしないが、患者の目の位置とのキャリブレーション(較正)が必要であり、体位変換やモニタを移動させるごとに再調整が必要になることから、支援者がその都度対応することが求められる。また、PCを利用した意思伝達装置に接続する場合、ほかの入力装置と異なりPCに直接接続してOS(operating system)レベルでの制御になるため、機器構成によっては、呼び鈴分岐装置を使つての長押し操作などの割り込みによる呼び鈴操作を行うことができない。そのため介護体制を含めて導入の適否をよく検討することが必要である⁵⁾。

なお、視線検出であっても、直接入力(文字選択)を行うものだけでなく、眼球の移動に伴う電位、視線方向の変化を検出して、Yes/Noの返答の確認ができる装置(MCTOS Model FX[®]、アイスイッチ[®])もある^{6,7)}。理論的には走査入力方式の入力装置として利用可能であるが、反応速度や疲労などから自由な文字綴りへの応用の報告はなく、実用的な対応はまだ困難とみられる⁸⁾。

[今後の研究課題]

設置・調整がより簡便な装置の開発が期待される。また、視力や眼精疲労に関する客観的な評価方法が必要である。

文献

- 1) Ishikawa T, Narita Y, Imura T, et al. A half-day education program for healthcare students on communication support for people with amyotrophic lateral sclerosis. *J Commun Healthc* 2021; **14**: 114-125.
- 2) 本間里美, 大城克彦, 松尾光晴, 野正佳余. ALS患者さんの目の疲労に注意を—4人の専門職からのアドバイス. *日本ALS協会近畿ブロック会報* 2017; **84**: 12-15.
- 3) 由谷 仁, 園田哲也, 諏訪園秀吾. 視線解析ツール EyeProof を用いた眼球運動評価の試み—可視化による意思伝達装置設定の一助. *国立沖縄病院医学雑誌* 2017; **37**: 23-26.
- 4) Ball LJ, Nordness AS, Fager SK, et al. Eye-gaze access to AAC technology for people with amyotrophic lateral sclerosis. *J Med Speech Lang Pathol* 2010; **18**: 11-23.
- 5) 日本リハビリテーション工学協会. 「重度障害者用意思伝達装置」導入ガイドライン 2020. 日本リハビリテーション工学協会 (編)
<http://www.resja.or.jp/com-gl/> (最終アクセス 2023年4月)
- 6) 株式会社 テクノスジャパン「MCTOS Model FX」
<http://www.technosjapan.jp/product/communication/2017/1020103617.html> (最終アクセス 2023年4月)
- 7) 株式会社 エンファシス「アイスイッチ」
<http://www.emfasys.co.jp/index8f.html> (最終アクセス 2023年4月)
- 8) 河津 聡, 辻野精一, 山中 緑, ほか. 最小限のコミュニケーション状態となったALS患者へのコミュニケーション支援～筋電センサーを用いた訓練でコミュニケーション能力が改善した事例～. *大阪急性期・総合医療センター医学雑誌* 2018; **40**: 17-19.

随意運動が確認できない場合のコミュニケーションはどのように行うか

回答

- サイバニクス技術^{注)}による生体電位信号読みとり装置，脳波あるいは脳血流量変化などの生体現象からのスイッチ操作を試みる。

解説

ALSのコミュニケーション障害を補助する情報通信技術（information technology：IT）機器の発達は著しいが，随意運動がまったく確認できなくなってからでは対応が難しい。随意運動障害が進み，スイッチ操作や開閉眼などのシグナルが送れなくなってきた場合には，体表，眼球運動，あるいは外肛門括約筋など，どこか随意運動可能な場所を探す。センサーを工夫しても，スイッチ操作に必要な動きが得られない場合には，サイバニクス技術^{注)}による生体電位信号読みとり装置，脳波や脳血流量変化などの生体現象からのスイッチ操作を試みる^{1,2)}。随意的な生体現象が電気信号に変換されれば，様々な意思伝達装置に接続できる。意思伝達装置の選定，調整，スイッチ適合には，IT機器と疾患の双方に理解と経験のある人材が必要である。スイッチのセンサー選択，装着部位と設定，電子機器への接続には，知識と経験が要る。スイッチ設置のために随意運動可能な場所を探す身体評価は重要であるが，身体評価やIT支援可能な人材が不足している地域は少なくない。随意運動が確認できない場合でも，十分な評価や対応なく，軽々に「完全閉じ込め状態」(totally locked-in state：TLS)と判断することは避けるべきである³⁾。なお，「閉じ込め症候群」(locked-in syndrome)や「閉じ込め状態」(locked-in state)の用語に，英語論文ではLISの略語があてられている⁴⁻⁶⁾。LISは，眼球運動などの随意運動が保たれていて，この機能を用いたコミュニケーションが可能な状態が包含されている。TLSにあたる用語としては，completely locked-in state (CLIS)が用いられている^{5,6)}。

ALSへの脳・コンピューター・インターフェイス (brain computer interface：BCI) 応用として，様々な取り組みが続けられている。脳波の緩電位変動 (slow cortical potential) P300，定常的視覚誘発電位 (steady-state visual evoked potential：SSVEP)，また近赤外分光法 (near-infrared spectroscopy：NIRS) のような代謝反応を利用したもの，眼電図 (electrooculography：EOG) 変化を捉え，聴覚と合わせてのコミュニケーションシステム (EOG-based auditory communication system) などが試みられてきた⁶⁾。日本でSSVEPを用いたBCIシステムにより完全閉じ込め状態の患者に，高い精度のコミュニケーションが得られたと報告された⁷⁾。一方で，使用結果には個人差が大きく，成功例は極めて少数にとどまっている⁶⁾。

^{注)}：サイバニクス技術：Cybernetics (Cybernetics + Mechatronics + Informatics) は，山海嘉之が提唱した新学術分野の用語である。本項では人が動作意思を発揮した際に脳から筋肉へ

送られる微弱な信号を“生体電位信号”として読み取る技術をいう。

[今後の研究課題]

現在、サイバニクス技術による生体電位信号読みとり装置がどこまで有効かという報告は得られていない。多様な患者のどのような病態にどのようなBCIなどが有用かという研究が望まれる。

文献

- 1) CYBERDYNE 株式会社. 「Cyin®福祉用」一般販売開始のお知らせ.
https://www.cyberdyne.jp/wp_uploads/2018/09/180926_Cyin2.pdf (最終アクセス 2023 年 4 月)
- 2) 中島 孝. 筋萎縮性側索硬化症患者とロボットスーツ. 脳神経内科 2020; **93**: 349-355.
- 3) 日向野和夫. ロックドインに挑むコミュニケーション [第5部] 私とロックドインとのかかわり. 難病と在宅ケア 2004; **10**: 31-35.
- 4) Smith E, Delargy E. Locked-in syndrome. BMJ 2005; **330**: 406-409.
- 5) Secco A, Tonin A, Rana A, et al. EEG power spectral density in locked-in and completely locked-in state patients: a longitudinal study. Cogn Neurodyn 2021; **15**: 473-480.
- 6) Tonin A, Jaramillo-Gonzalez A, Rana A, et al. Auditory electrooculogram-based communication system for ALS patients in transition from locked-in to complete locked-in state. Sci Rep 2020; **10**: 8452.
- 7) Okahara Y, Takano K, Nagao M, et al. Long-term use of a neural prosthesis in progressive paralysis. Sci Rep 2018; **8**: 16787.

拡大・代替コミュニケーション (augmentative and alternative communication : AAC) の導入は、患者の生活の質 (quality of life : QOL) をどのように向上させるか

回答

- AAC によるコミュニケーションの確保は、患者の自律性を高め、抑うつや心理的苦痛に対して肯定的な効果があり、患者の全体的な QOL を高め、介護者の QOL を改善する。病状の進行した状況では、コミュニケーションは患者の自律性と尊厳を維持するために最も重要である。

解説

拡大・代替コミュニケーション (augmentative and alternative communication : AAC) は患者の自律性を高め、抑うつや心理的苦痛を改善し、患者の生活の質 (quality of life : QOL) を改善し、気分を安定させる¹⁾。コミュニケーション障害を持っている患者においては、コミュニケーションの確保は緩和ケアを効果的に進めるのに重要である²⁾。AAC によるソーシャルメディアを含む様々なコミュニケーションモードへのアクセスの提供は、患者の自律性、社会参加、QOL の向上を可能にする³⁾。AAC の早期導入は、病状が進行した状況でのコミュニケーションスキルを向上させる機会を与え、ストレスや抑うつを減少させ、患者と介護者の QOL を改善する⁴⁾。病状が進行した状況では、コミュニケーションは患者の自律性と尊厳を維持するために最も重要である。

視線入力式デバイスや脳・コンピューター・インターフェイス (brain computer interface : BCI) などの AAC 機器は、病状が進行した状況でも介護者に依存しないコミュニケーションと環境制御を維持する可能性を提供できる。患者は社会参加を維持し、意思決定を伝えることができ、QOL を高め、介護者の負担を軽減できる⁵⁾。患者の自律性の改善と、患者と介護者の間のより効果的なコミュニケーションの結果と推測されている。

現在、患者の病状の進行や、誤嚥防止術の施行によって声を失う前に、自分自身の音声の保存と合成を可能にする技術は向上してきている。音声の保存と合成は、患者や介護者の QOL を向上させる可能性がある⁶⁾。しかしながら、疾患の受容が十分にできていない段階に音声保存を勧めること、合成音声はそのときの感情を反映しにくいこと、個人認識に音声認識が用いられることもあり個人情報セキュリティにかかわることなどの課題がある⁶⁾。

言語的コミュニケーション能力の障害が始まると、全体的な QOL が低下する⁷⁾。患者が自らの健康を評価する際には、コミュニケーション障害は最も大きい影響を与える⁸⁾。また、病状の進行速度はコミュニケーションや感情的な幸福感に影響を与える⁹⁾。

患者自身からも、コミュニケーションツールとの出会いが生きる希望につながったことが報

告されている¹⁰⁾。

[今後の研究課題]

コミュニケーション支援の手段や機器の導入にあたり、QOL の評価方法の検討が必要である。導入や維持に伴う負担感などの評価が必要である。

文献

- 1) Connors K, Mahony L, Morgan P. Variation in assistive technology use in Motor Neuron Disease according to clinical phenotypes and ALS Functional Rating Scale - Revised Score: a prospective observational study. *NeuroRehabilitation* 2019; **44**: 303-313.
- 2) Brownlee A, Palovcak M. The role of augmentative communication devices in the medical management of ALS. *NeuroRehabilitation* 2007; **22**: 445-450.
- 3) Caron J, Light J. "My World Has Expanded Even Though I'm Stuck at Home": Experiences of Individuals With Amyotrophic Lateral Sclerosis Who Use Augmentative and Alternative Communication and Social Media. *Am J Speech Lang Pathol* 2015; **24**: 680-695.
- 4) Maresca G, Pranio F, Naro A, et al. Augmentative and alternative communication improves quality of life in the early stages of amyotrophic lateral sclerosis. *Funct Neurol* 2019; **34**: 35-43.
- 5) Linse K, Rürger W, Joos M, et al. Usability of eyetracking computer systems and impact on psychological wellbeing in patients with advanced amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener* 2018; **19**: 212-219.
- 6) Cave R, Bloch S. Voice banking for people living with motor neurone disease: views and expectations. *Int J Lang Commun Disord* 2021; **56**: 116-129.
- 7) Felgoise SH, Zaccaro V, Duff J, Simmons Z. Verbal communication impacts quality of life in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener* 2016; **17**: 179-183.
- 8) Mora JS, Salas T, Fajardo ML, et al. Self perceived emotional functioning of spanish patients with amyotrophic lateral sclerosis: a longitudinal study. *Front Psychol*. 2013; **3**: 609.
- 9) Prell T, Gaur N, Stubendorff B, et al. Disease progression impacts health-related quality of life in amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol Sci* 2019; **397**: 92-95.
- 10) 酒井倫央. 筋神経系疾患のコミュニケーション支援の実際 第6部 コミュニケーションツールとの出会いが生きる希望につながった ALS 患者の例. *難病と在宅ケア* 2016; **21**: 33-35.

コミュニケーション障害に関する（社会）制度にはどのようなものがあるか

回答

- コミュニケーション支援に関する社会制度には、拡大・代替コミュニケーション（augmentative and alternative communication：AAC）機器そのものの物的な支援に関する制度と、AACシステムを導入・維持するための、適合や調整、指導などを行う人的な支援に関する制度がある。しかし社会制度には地域差が存在するため、地域の実情や最新の情報を確認しておくことが大切である。

解説

コミュニケーション障害に対する支援は患者の病状の現在と先を見据えた早期からの対応が重要である。その社会制度には、物的な支援（機器そのもの）と人的な支援（AACの手段や機器の適合や調整、指導などを行う人材）の制度がある。

しかし社会制度には地域差が存在しうるため、地域の実情や最新の情報の確認が大切である。制度そのものが改正されることも多いため、留意されたい。またALS全体に関する社会制度については、Q&A 10-6を参照されたい。

1) 物的な支援に関する制度

障害者総合支援法にコミュニケーション機器の給付に係る制度がある。

機器の早期活用には、制度の利用にとどまらず、PC、タブレットなどの汎用品を自費購入して利用することの検討も必要である。

①補装具費支給制度（「重度障害者用意思伝達装置」）

補装具の定義ならびに重度障害者用意思伝達装置の要件などを表1に示す。医師が身体状況・生活環境・機器の必要性・選択理由などの具体的内容を意見書に記載し、身体障害者更生相談所が支給を判定する。実際に利用できていることが判断材料となる。

②日常生活用具給付事業（情報・意思疎通支援用具としての「携帯用会話補助装置」や「情報・通信支援用具（PC特殊入力装置など）」）

日常生活用具の定義ならびに種目などを表2に示す。実施主体の市町村の判断によるため、地域の実情を確認されたい。

2) 人的な支援に関する制度

リハビリテーションとは、障害にかかわらず人間らしく生きるための技術および社会的、政策的対応の総合体系である。コミュニケーションの再構築はリハビリテーションそのものである。

表1 補装具の定義および意思伝達装置の要件

<p>【補装具の定義】 障害者の日常生活及び社会生活を総合的に支援するための法律（障害者総合支援法）施行規則（旧、障害者自立支援法施行規則：平成18年2月28日 厚生労働省令第19号、最終改正：平成31年3月30日 厚生労働省令第60号）第六条の二十では、「法（＝障害者総合支援法）第五条第二十三項に規定する厚生労働省令で定める基準は、次の各号のいずれにも該当することとする。」 一 障害者等の身体機能を補完し、又は代替し、かつその身体への適合を図るように製作されたものであること。 二 障害者等の身体に装着することにより、その日常生活において又は就労若しくは就学のために、同一の製品につき長期間に渡り継続して使用されるものであること。 三 医師等による専門的な知識に基づく意見又は診断に基づき使用されることが必要とされるものであること。</p> <p>【意思伝達装置の要件】 補装具の種目および基準額などは、「補装具の種目、購入又は修理に要する費用の額の算定等に関する基準」（平成18年9月29日 厚生労働省告示第528号、最終改正：令和2年3月31日 厚生労働省告示第157号）に規定され、購入基準において2種類の製品群（名称）に大別される。 また、対象者像の例示は「補装具費支給事務取扱指針」（平成30年3月23日 障発第0323第31号（全面改正）、最終改正：障発0331第2号令和2年3月31日）による。</p> <p><対象者例（指針より）> 重度の両上下肢及び音声・言語機能障害者であって、重度障害者用意思伝達装置によらなければ意思の伝達が困難な者。難病患者などについては、音声・言語機能障害及び神経・筋疾患である者。</p> <p>①文字など走査入力方式 「ひらがななどの文字綴り選択による文章の表示や発声、要求項目やシンボルなどの選択による伝言の表示や発声などを行うソフトウェアが組み込まれた専用機器及びプリンタとして構成されたもの。その他、障害に応じた付属品を修理基準のなかから加えて加算することができること。」 a. 意思伝達機能を有するソフトウェアが組み込まれた専用機器（簡易なもの） 「意思伝達機能を有するソフトウェア」は、購入基準の備考欄にあるような「ひらがななどの文字綴り選択による文章の表示や発声、要求項目やシンボルなどの選択による伝言の表示や発声などを行うソフトウェア」と具体化された。 <対象者例（指針より）> 操作が簡易であるため、複雑な操作が苦手な者、若しくはモバイル使用を希望する者。 b. aに簡易な環境制御機能若しくは高度な環境制御機能が付加されたもの aの基本構造の付加機能にあたる環境制御機能は、購入基準の備考欄にあるように「機器操作に関する要求項目を、インターフェイスを通して機器に送信することで、当該機器を自ら操作することができるソフトウェア」と示された。 <対象者例（指針より）> 独居など日中の常時対応者（家族や介護者など）が不在などで、家電などの機器操作を必要とする者。 c. aに通信機能が付加されたもの aの基本構造の付加機能にあたる通信機能は、購入基準の備考欄にあるように「生成した伝言を、メールなどを用いて、遠隔地の相手に対して伝達することができる専用ソフトウェア」と示された。 <対象者例（指針より）> 通信機能を用いて遠隔地の家族などと連絡を取ることが想定される者。</p> <p>②生体現象方式 これは、「生体信号の検出装置と解析装置で構成され、生体現象（脳波や脳の血液量など）を利用して「はい・いいえ」を判定するものであること。」と示された。 <対象者例（指針より）> 筋活動（まばたきや呼吸など）による機器操作が困難な者。</p>

コミュニケーション支援の際には、支援者による方向性の差異が生じないように多職種連携診療が重要となる。

①リハビリテーション職の派遣：医療保険制度・介護保険制度など

言語聴覚士などによる機器操作などの言語訓練や、作業療法士や理学療法士などによる身体適合評価がある。リハビリテーション処方箋の適切な記載と、リハビリテーション専門職との連携が大切である。また、保健所からリハビリテーション職を派遣する制度（訪問指導事業）を有する地域があり、その場合には活用を考慮する。

表 2 日常生活用具の定義など

<p>平成 18 年 9 月 29 日 厚生労働省告示第 529 号において</p> <p>一 用具の要件</p> <p>イ 障害者等が安全かつ容易に使用できるもので、実用性が認められるもの</p> <p>ロ 障害者等の日常生活上の困難を改善し、自立を支援し、かつ社会参加を促進すると認められるもの</p> <p>ハ 用具の製作、改良又は開発にあたって障害に関する専門的な知識や技術を要するもので、日常生活品として一般に普及していないもの</p> <p>二 用具の用途及び形状 (抄)</p> <p>二 情報・意思疎通支援用具 (※)</p> <p>点字器、人工喉頭その他の障害者等の情報収集、情報伝達、意思疎通等を支援する用具のうち、障害者等が容易に使用することができるものであって、実用性のあるもの</p> <p>(※) 情報・通信支援用具とは、障害者向けのパーソナルコンピュータ周辺機器や、アプリケーションソフトをいう。</p>

表 3 特別なコミュニケーション支援が必要な障害者の入院における支援について

<p>「特別なコミュニケーション支援が必要な障害者の入院における支援について」(平成 28 年 6 月 28 日 保医発 0628 第 2 号, 保険局医療課長通知)において</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 看護に当たり、コミュニケーションに特別な技術が必要な障害を有する患者の入院において、入院前から支援を行っているなど、当該患者へのコミュニケーション支援に熟知している支援者(以下「支援者」という。)が、当該患者の負担により、その入院中に付き添うことは差し支えない。 2. 1 による支援は、保険医療機関の職員が、当該入院中の患者とのコミュニケーションの技術を習得するまでの間において行われるものであること。 3. 1 により支援が行われる場合においては、支援者は当該患者のコミュニケーション支援のみを行うものであること。また、コミュニケーション支援の一環として、たとえば、適切な体位交換の方法を看護職員に伝えるため、支援者が看護職員といっしょに直接支援を行うことも想定されるが、支援者の直接支援が常態化することなどにより、当該保険医療機関の看護要員による看護を代替し、又は看護要員の看護力を補充するようなことがあってはならないこと。 4. 保険医療機関と支援者は、1 による支援が行われる場合に、当該入院に係る治療や療養生活の方針に沿った支援が実施できるよう、当該入院に係る治療や療養生活の方針などの情報を共有するなどして互いに十分に連携すること。 5. 保険医療機関は、1 により支援が行われる場合であっても、保険医療機関及び保険医療養担当規則(昭和 32 年厚生省令第 15 号)第 11 条の 2 に基づき適切に、当該保険医療機関の看護要員により看護を行うものであり、支援者の付添いを入院の要件としたり、支援者に当該保険医療機関の看護の代替となるような行為を求めてはならないこと。 6. 保険医療機関は、1 により支援を行う場合には、別添の確認書により、患者又はその家族及び支援者に対し、当該支援者が行う支援について確認を行い、当該確認書を保存しておくこと
--

②障害者 IT サポートセンターなど：障害者総合支援法（地域生活支援事業・障害者 ICT サポート総合推進事業）

都道府県事業には障害者 IT サポートセンターの運営やパソコンボランティア養成・派遣事業が設けられている。支援内容には、相談・訪問指導、入力装置などの試用貸出などがある。利用条件や内容については地域の情報を確認されたい。ほかに、患者団体、ボランティア団体、販売事業者などによる支援がある。また行政や関係機関に働きかけを進めることも大切である(Q&A 10-6 参照)。

③意思疎通支援事業など：障害者総合支援法（地域生活支援事業）

市町村事業の意思疎通支援事業は難病や重度の身体障害者が対象に含まれ、意思疎通支援者を養成・派遣する。ただし、現状では、手話通訳者、要約筆記者、盲ろう者向け通訳・介助員、失語症者向け意思疎通支援者にとどまっている。

④特別なコミュニケーション支援が必要な障害者の入院における支援について〔障害者総合支援法（地域生活支援事業）、保険局医療課長通知〕

入院の際に患者のコミュニケーションに熟知している支援者の付き添いが可能である（表3）。

[今後の研究課題]

それぞれの制度の政策的効果の検証が必要である。患者に必要とされる社会制度の推進の検討が必要である。

文献

- 1) 井村 保. 神経筋疾患患者に対するコミュニケーション機器導入支援ガイドブック～ALSを中心とした支援にかかわる医療職のための基礎知識～。「ALS患者に対するコミュニケーション機器導入支援体制の検証に関する研究」班（責任編集者：井村 保），2017.
<https://rel.chubu-gu.ac.jp/ca-gb/>（最終アクセス 2023 年 4 月）
- 2) 「難病医療資源の地域ギャップ解消をめざした難病医療専門員のニーズ調査と難病医療専門員ガイドブックの作成研究」班. 難病医療コーディネーターによる難病患者のための難病相談ガイドブック，第3版，2018.
- 3) 一般社団法人日本 ALS 協会. ALS ケアガイド—ALS と告知された患者・家族に最初に手に取ってほしい本，2020.
<https://alsjapan.org/publication/>（最終アクセス 2023 年 4 月）

Questions and Answers (Q&A)

10. 療養生活支援

難病にかかわる医療提供体制はどのようなものか

回答

- 難病医療提供体制は、2015年1月施行された「難病の患者に対する医療等に関する法律」(難病法)に基づき、都道府県が指定する難病診療連携拠点病院、難病診療分野別拠点病院、難病医療協力病院、および、難病医療連絡協議会などから構築される医療体制を指す。難病医療支援ネットワークと連携し、できる限り早期に正確な診断ができ、診断後はより身近な医療機関で適切な医療を受けることができる体制を目標として構築される。また、小児診療科と連携して、移行期医療に対応する体制づくりも進められている。地域では保健所・難病対策地域協議会と難病相談支援センターと連携し、地域の医療福祉の連携や就労などを支援する体制など難病患者の療養生活を支援する体制も包括している。

解説

1972年に難病対策要綱が制定され、日本の難病対策が開始された。その後、人工呼吸器装着ALS患者など重症神経難病患者が長期入院できる医療機関を確保する目的で、1998年重症難病患者入院施設確保事業が開始された。各都道府県に難病医療連絡協議会が設置され、都道府県から指定を受けた難病医療拠点病院、難病医療協力病院からなる難病医療ネットワークが構築された¹⁾。しかし、難病対策要綱に基づく施策上の課題が大きくなり、2015年1月「難病の患者に対する医療等に関する法律」(難病法)が施行された²⁾。この法律に基づき、2017年4月「難病の医療提供体制の構築に係る手引き」が作成され³⁾、神経難病に限らず広く難病を対象として、できる限り早期に正確な診断ができ、診断後はより身近な医療機関で適切な医療を受けられることを目標とした新たな難病医療提供体制が構築されることとなり、厚生労働省から新たな難病医療提供体制のモデルケースが提示された(図1)。

神経系や消化器系などに特化した分野において診断から治療までを行う難病診療分野別拠点病院が、また、二次医療圏ごとに、難病医療協力病院が指定され、難病診療連携拠点病院と連携して、診断・治療・療養にかかわる(表1)。

都道府県の医療提供体制を、正確な診断、的確な治療などの医療面で支援するため、国立高度専門医療研究センター、未診断疾患イニシアチブ(initiative on rare and undiagnosed diseases: IRUD)、難病研究班、各分野の学会からなる難病医療支援ネットワークが構築されている(図1)。

また、新たな難病医療提供体制が二次医療圏における多職種連携を図るため、保健所が設置する難病対策地域協議会との連携、小児診療科と連携した移行期医療、難病相談支援センターと連携した難病患者の就労支援などが提示されている。

このように難病医療だけでなく、行政や福祉などとの地域内でのネットワーク構築とともに難病医療支援ネットワークとの連携など、日本全体を巻き込んだ難病医療ネットワークを構築

新たな難病の医療提供体制のイメージ（全体像）

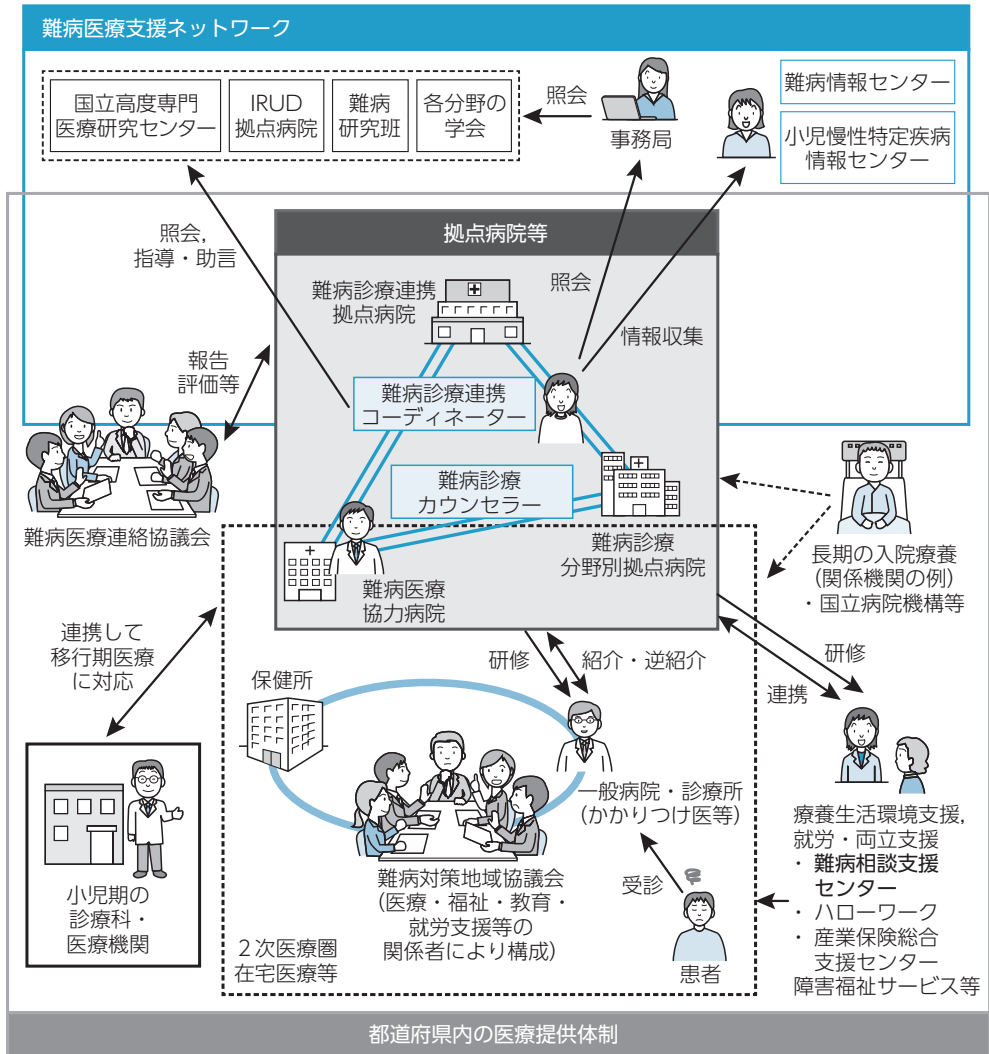


図1 新たな難病医療提供体制

(第61回厚生科学審議会疾病対策部会難病対策委員会・第37回社会保障審議会児童部会小児慢性特定疾患児への支援の在り方に関する専門委員会資料より作成)

することが、難病法に基づいた新たな難病医療提供体制の大きな構図である。

しかし、2021年4月1日現在、難病診療連携拠点病院指定済み都道府県は44都道府県(79医療機関)、また、2021年1月1日現在、難病診療分野別拠点病院指定済み都道府県は23道府県(61医療機関)である⁴⁾。また、登録済みの難病診療連携コーディネーター総数は48人である。いまだすべての都道府県で、難病医療提供体制が構築されていないのが現状である⁵⁾。

なお、難病法では、難病指定医療機関、難病指定医、協力難病指定医、難病指定薬局、難病指定看護事業所が設定された。難病指定医は、5年以上難病の診断・治療の経験があること、または、厚生労働大臣が定める学会の専門医資格を有していること、および、指定のための研

表 1 難病診療連携拠点病院・難病診療分野別拠点病院・難病医療協力病院の設置目的と役割について

	難病診療連携拠点病院	難病診療分野別拠点病院	難病医療協力病院
設置目的	より早期に正しい診断をする機能	専門領域の診断と治療を提供する機能	身近な医療機関で医療の提供と支援する機能
役割	<ul style="list-style-type: none"> ・初診から診断にいたる期間を短縮できるよう医療などを提供する ・医療従事者、患者本人及び家族などに対して都道府県内の難病医療提供体制に関する情報提供を行うこと ・都道府県内の診療ネットワークを構築する ・難病の患者やその家族の意向を踏まえ、身近な医療機関で治療を継続できるように支援する 	<ul style="list-style-type: none"> ・当該専門分野において初診から診断にいたる期間を短縮できるよう医療などを提供する ・身近な医療機関で治療を継続できる支援する 	<ul style="list-style-type: none"> ・難病診療連携拠点病院などからの要請に応じて、難病患者の受入れを行う ・確定診断が困難な難病患者を拠点病院などへ紹介する ・地域の福祉施設などへの医学的な指導・助言とともに患者の受入れを行う ・在宅難病患者の一時入院の受入れ確保に協力する ・身近な医療機関で治療・療養を継続できるよう必要な医療などを提供する

修を終了していることの2項が指定要件としてあげられ、指定難病臨床調査個人票については新規申請・更新申請とも記載することができる。一方、協力難病指定医は厚生労働大臣が定める学会の専門医の資格をもたないが、協力難病指定医研修を受講した医師で、指定難病臨床調査個人票は更新申請の場合のみ、記載できると定められている⁶⁾。

[今後の研究課題]

2021年度難病法の見直しの議論が開始されている。第二条に示されている「難病の克服を目指しつつ、社会参加の機会の確保、および、地域社会において尊厳を保持しつつほかの人々と共生すること」を目指す難病法の理念から逸脱しないよう注視していく必要がある。

難病診療連携拠点病院、難病診療連携分野別拠点病院の指定が進んでいないことの課題を明らかにし、難病診療連携拠点病院、難病診療連携分野別拠点病院におけるインセンティブなどを行政とともに検討することも必要である。

文献

- 1) 健医発第635号 平成10年4月9日 各都道府県知事、政令市長、特別区長宛 厚生省保険医療局長通知、健発0325第4号(最終一部改正平成23年3月25日) 厚生労働省健康局長通知、難病特別対策推進事業について(関係部分のみ抜粋)
- 2) 難病の患者に対する医療等に関する法律。
https://www.mhlw.go.jp/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryuu/kenkou/nanbyou/dl/140618-01.pdf (最終アクセス2023年4月)
- 3) 健難発0414第3号 平成29年4月14日 都道府県における地域の実情に応じた難病の医療提供体制の構築について「難病の医療提供体制に係る手引き」
<https://www.mhlw.go.jp/file/05-Shingikai-10601000-Daijinkanboukouseikagakuka-Kouseikagakuka/0000170350.pdf> (最終アクセス2023年4月)
- 4) 第68回厚生科学審議会疾病対策部会難病対策委員会・第47回社会保障審議会児童部会小児慢性特定疾患児への支援のあり方に関する専門委員会(合同開催) 参考資料難病対策及び小児慢性特定疾患対策の現状について 令和3年6月30日
<https://www.mhlw.go.jp/content/10905000/000798985.pdf> (最終アクセス2023年4月)

- 5) 難病情報センター 難病の医療体制
<https://www.nanbyou.or.jp/entry/5215> (最終アクセス 2023 年 4 月)
- 6) 難病の患者に対する医療等に関する法律施行規則 平成 26 年 11 月 12 日
https://www.mhlw.go.jp/web/t_doc?dataId=80ab4325&dataType=0&pageNo=1 (最終アクセス 2023 年 4 月)

医療機関が算定できる診療報酬にはどのようなものがあるか

回答

- 外来では、通常の再診料などに加えて、難病および在宅で使用している医療機器などを対象とした指導管理料あるいは材料加算が算定可能である。入院では、それぞれの医療機関の施設区分あるいは施設要件により、入院基本料や加算が決められている。2018年度の診療報酬改定から、オンライン診療が算定可能となった。

解説

2020年度改定時点で算定できる診療報酬を表1に示した¹⁾。

ALSでは、診療報酬において、通常算定できる再診料に加え、難病や障害という点で指導や管理することに対する診療報酬と、人工呼吸器などの患者の状態と付随する医療的処置に対する診療報酬が算定可能である。

難病という点で算定できる診療報酬としては、外来では、難病外来指導管理料が算定可能である。なお、2020年改定より「人工呼吸器管理の適応となる患者と病状、治療方針などについて話し合い、当該患者に対し、その内容を文書により提供した場合」は、人工呼吸器導入時相談支援加算として、1回に限り、500点を所定点数に加算することができることとなった。

入院では、医療機関の特性に応じた施設基準などに加え、難病等特別入院診療科加算のように基本診療料に加えて加算される診療報酬がある。「難病の患者に対する医療等に関する法律」（難病法）施行後、指定難病医療費助成制度により、人工呼吸器装着者においては、24時間施行し、かつ、離脱する見込みがなく、かつ、生活状況において自立していないことを条件として、所得階層にかかわらず入院費の患者自己負担は月額1,000円だが、食事療養標準負担額については全額自己負担となった。なお、都道府県によっては、特定医療費（指定難病）制度とは別に自治体独自で減免制度がある場合もある。

一方、患者の状態や付随する医療的処置に対する診療報酬としては、主に在宅療養において行われる人工呼吸療法や在宅酸素療法についての指導管理料や、医療材料の指導管理を行うための管理材料加算が算定できる。在宅療養指導管理料を算定する場合、「当該指導管理に要するアルコール等の消毒薬、衛生材料（脱脂綿、ガーゼ、絆創膏など）、酸素、注射器、注射針、翼状針、カテーテル、膀胱洗浄用注射器、クレンメなどは当該保険医療機関が提供する」とされており、必要物品の多くは加算の範囲で提供しなければならない。

また、在宅療養あるいは介護施設などに入所している要介護1以上の患者に対して、定期的かつ計画的に訪問する訪問診療を行う場合には、居宅療養管理指導が月2回まで算定でき、介護保険の適用となる。なお、要支援の場合には、介護予防居宅療養管理指導料となる。

2018年度からオンライン診療が算定可能となり、同年3月厚生労働省から「オンライン診療の適切な実施に関する指針」が発出された²⁾。2020年度には、遠隔連携診療料と遠隔モニタリング

表1 算定可能な加算点数など

ALSで算定する可能性のある入院形態（それぞれ施設要件あり）	
DPC 算定病棟	MDC01 0155 運動ニューロン疾患等
一般病棟入院基本料	A100
特定機能病院入院基本料	A104
障害者施設等入院基本料	A106
特殊疾患入院医療管理料	A306
地域包括ケア病棟入院料	A308-3
特殊疾患病棟入院料	A309
療養病棟入院基本料	A101
有床診療所入院基本料	A108
有床診療所療養病床入院 基本料	A109
ALSで算定することの多い入院加算	
難病等特別入院診療加算	A210
特殊疾患入院施設管理加算	A211
超重症児（者）入院診療加算・準超重症児（者）入院診療加算	A212
重症者等療養環境特別加算	A221
患者サポート体制充実加算	A234-3
褥瘡ハイリスク患者ケア加算	A236
入退院支援加算	A246
ALSで算定することの多い医学管理等	
難病外来指導管理料	B001 7
在宅療養指導料	B001 13
退院時共同指導料	B004, B005
介護支援等連携指導料	B005-1-2
退院前訪問指導料	B007
退院後訪問指導料	B007-2
医療機器安全管理料	B011-4
ALSで算定することのある在宅診療料等	
往診料	C000
在宅訪問診療料	C001
在宅時医学総合管理料	C002
訪問看護指示料	C007
介護職員等喀痰吸引等指示料	C007-2
在宅患者緊急時等カンファレンス料	C011
居宅療養管理指導（介護保険対応）*	
ALSで算定することのある在宅療養指導管理料等（同時に請求する材料加算）	
在宅酸素療養指導管理料	C103 (C157, C158)
在宅人工呼吸指導管理料	C107 (C164, C170)
在宅気管切開患者指導管理料	C112 (C169)
退院前在宅療養指導管理料	C100
在宅寝たきり患者処置指導管理料	C109
ALSで算定する可能性のある在宅療養指導管理材料加算等	
酸素ボンベ加算	C157
酸素濃縮装置加算	C158
在宅経管栄養法用栄養管セット加算	C162
人工呼吸器加算	C164
気管切開患者用人工鼻加算	C169
排痰補助装置加算	C170
在宅寝たきり患者処置用気管切開後留置用チューブ	C300 003
在宅寝たきり患者処置用栄養用ディスポーザブルカテーテル	C300 005
ALSで算定する可能性のあるもの<その他>（それぞれ施設要件あり）	
オンライン診療料	A003
電話等による再診料 ※ 2020年8月時点ではコロナ時限措置により届出不要	
遠隔連携診療料	B-005-11
遠隔モニタリング加算	C107-2 (在宅酸素療養指導管理料・在宅持続陽圧呼吸療法指導管理料 2 算定時)

加算が算定可能となった。遠隔診療について、少数例の検討ではあるが、筋萎縮性側索硬化症患者を含め神経疾患患者では遠隔診療を希望すること、また、若年者ほど希望する割合が高いことが報告されている³⁾。今後、遠隔モニタリングを含め遠隔医療は、さらに拡大すると推測される。なお、オンライン診療を行う医師は、厚生労働省が行っているオンライン診療研修を受講し、医師等資格確認検索システムに登録する必要がある⁴⁾。

2020年からは新型コロナウイルス感染症の蔓延に伴い、感染機会を減少する目的で電話再診が、時限的・特例的な取り扱いとして許可されている⁵⁾。

[今後の研究課題]

診療報酬上、認知症疾患医療センターやがん診療連携拠点病院では様々な加算など¹⁾があるのに対し、難病診療連携拠点病院などに対する措置はなく、今後、行政と検討すべき課題である。

オンライン診療などを含め遠隔医療の必要性・有効性について調査する必要がある。

文献

- 1) 医学通信社(編). 診療点数早見表 2020年4月版, 医学通信社, 2020.
- 2) 厚生労働省. 「オンライン診療の適切な実施に関する指針」 2018年3月.
https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryuu/iryuu/rinsyo/index_00010.html (最終アクセス 2023年4月)
- 3) 櫻井謙三, ほか. 神経疾患患者のオンライン診療に対する意識調査. 神経治療 2019; 36: 606-610.
- 4) 厚生労働省. オンライン診療研修実施概要.
<https://telemed-training.jp/entry> (最終アクセス 2023年4月)
- 5) 新型コロナウイルス感染症の感染拡大を踏まえたオンライン診療について.
https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryuu/iryuu/rinsyo/index_00014.html (最終アクセス 2023年4月)

療養生活を支える医療的・社会的支援にはどのようなものがあるか

回答

- ALS 患者の療養生活の支援として、医療保険、介護保険、障害福祉サービス、難病施策など複数の制度による支援に加えて、制度化されていないインフォーマルサービスなどがある。こうした支援を、有効に活用するためには、多職種の連携が必須である。

解説

療養生活における課題に応じての支援とその概要、窓口を表 1 に示し、以下に解説する^{1,2)}

表 1 療養生活における支援とその概要・窓口

	社会資源	対象・内容など	窓口	備考
経済的支援	特定医療費	ALS および ALS にかかわる疾患への医療費を助成する (例：ALS による歩行障害によって転倒し骨折した場合、骨折の医療費は支給対象となる)	保健所	重症度分類で適応外となっても「軽症高額」制度の利用を検討する
	重症心身障害児者医療費助成制度	重度の障害（身体、知的、精神）がある場合、医療費全般を助成する	市区町村	対象者（障害の内容、所得制限）や支給方法（患者の窓口支払いの有無など）は自治体によって違う
	生活保護	憲法で定められた健康で文化的な最低限の生活を国が保証する公的扶助で、国が認めた最低生活費以下の状況の場合、最低生活費までを補填する	市区町村	
	傷病手当金	国民健康保険以外の医療保険の本人について傷病で就労できない場合の所得を補償する	それぞれの保険窓口	初回申請から 18 ヶ月支給され、支給開始後、保険が国保に代わっても、傷病手当金はもとの保険から受給することができる 保険を変更する場合は待機期間に注意する
	失業保険	本人が働ける状況にあるが失職している状態に対して支給される（傷病手当金と併給はできない）	ハローワーク	支給開始後に就労不可能になった場合、再度可能になるまで一定期間支給延期が認められる
	障害年金	障害の状況に対して支給される	年金事務所	細かい支給要件があるので年金事務所で相談する
	特別障害者手当	重度の障害が重複しており、在宅療養している人が対象となる	市区町村	所得制限あり
	私人的生命保険	入院保障、所得保障、介護保障など契約内容を確認する	契約している保険会社	重度障害の状況になると死亡保障と同じ保障が受けられる場合がある

表 1 つづき

	社会資源	対象・内容など	窓口	備考
職業・仕事への支援	難病相談支援センター	難病患者、家族、支援者全般の相談	各県に難病相談支援センターが設置されている	
	産業保健総合支援センター	労働者の安全、健康に関する支援センター	各県産業保健総合支援センター	
	障害者就業・生活支援センター	障害者の就労についての相談		「なかぼつ」「しゅうぼつ」と呼ばれている
	難病患者就職サポーター	難病患者の就労についての相談	ハローワーク	難病相談支援センターや医療機関との連携のうえで相談することが望ましい
介護	介護保険	40歳以上のALS患者（介護保険法で「特定疾病」に定めた16種類の疾患の患者は40歳から第2号保険者として利用できる）が対象となる 訪問介護、訪問入浴、訪問リハビリテーション、居宅療養管理指導（訪問診療）、デイサービス、デイケア（通所リハビリテーション）、福祉用具のレンタル・購入、住宅改修、短期入所、介護老人保健施設入所、介護老人福祉施設（特別養護老人ホーム）入所、小規模多機能型居宅介護、介護医療院	市区町村	医療機関 MSW や包括支援センターに総合的な相談をしたうえで、連携することが望ましい ALSの場合、訪問看護は介護保険ではなく医療保険の対象となる
	障害福祉サービス	身体障害者手帳の交付を受けた人、難病（ALS）の診断を受けた人が対象となる 居宅介護（ホームヘルプ）、生活介護、重度訪問介護、施設入所支援、療養介護、短期入所	市区町村	障害区分認定、相談支援専門員またはセルフプランによるケアプラン（サービス等利用計画）作成が必要となる
	有償ヘルパー	特に限定なし	それぞれの事業所	全額自己負担 介護保険や障害福祉サービスのヘルパーに依頼できない内容も依頼できる
看護	医療保険による訪問看護	厚生労働大臣が定める疾病のひとつとして訪問看護は医療保険の対象となる 2つの事業所の併用可、さらに、週に7日利用すれば3つの併用も可能である いずれの場合も同日に複数の事業所の訪問は不可である	訪問看護指示書を作成する医師またはその医療機関のMSW	訪問看護ステーションからのリハ専門職訪問は訪問看護と扱われる
	難病患者等居宅生活支援事業	診療報酬を超えた回数の訪問看護が必要な場合に利用できる	市区町村＋訪問看護指示書を作成する医師またはその医療機関のMSW	
移動支援	福祉サービス（重度訪問介護）	入浴、排泄、食事の介護、外出時の移動支援を総合的に提供する仕組みで、独居の患者であっても24時間連続の介護サービスや外出支援を確保することができる	市区町村	
	福祉サービス（移動支援）	移動時の介助などを行う 原則として、定期的な活動、通勤、通学などは対象外で、自動車運転の代行はできない	市区町村	

①病状に応じた医療が受けられる体制づくり

脳神経内科専門医、日常診療を行う訪問診療、往診を行う医師、急性期を担当する病院、療養期にレスパイト入院（Q&A 10-9 参照）などで協力する病院などの役割分担をして、体制づくりをする必要がある。脳神経内科専門医は必要な医療的処置（吸引、経管栄養、点滴注射など）や訪問リハビリテーションなどについて適切な指示を出すことが必要である。訪問薬剤管理指導、訪問栄養食事指導（介護認定を受けている場合は居宅療養管理指導として行われる）などの支援も利用できる。

②看護、介護の体制整備と医療的ケアの確保

ALS 患者の場合、訪問看護は介護保険ではなく医療保険の対象となる。医療保険では利用可能な回数を超える利用について県による在宅人工呼吸器使用患者支援事業などの利用ができる場合がある。複数回訪問によって介護者の負担軽減、ひいては安定した在宅療養の実現につながる。進行期には全介助になり日常生活全般に介護が必要になるが、医療的ケアを常時提供できることが在宅療養を継続するときのポイントとなる。

③環境整備・福祉機器

介護保険対象者は介護保険によるレンタル制度をまず検討する。レンタル制度で対応できない場合は障害福祉サービスの補装具制度や日常生活用具制度を利用することになるが、申請から交付まで時間がかかることも多い。

④介護者支援

医療的ケアが少ない時期には、介護保険や障害福祉サービスによる施設でのショートステイが可能である。しかし、医療的ケアが多くなってきた場合には、医療機関でのレスパイト入院が必要となる（Q&A 10-9 参照）。

レスパイト入院は介護者支援として有効であるだけでなく、患者の病状評価とケアの見直し機会としても重要で、家族や同居者だけでなく、在宅療養を支える訪問看護師、ヘルパーなどへの情報提供や指導により在宅医療チームを支えることも可能となる。

⑤経済的保障

医療費については特定医療費制度による援助があるにしても、長期にわたる療養生活は本人、家族に経済的負担を強いることが多い。収入補填に関する諸制度、生活保護法などを十分活用する（Q&A 10-8 参照）。

⑥職業・仕事への支援、就労（継続）支援

機能障害が軽度の時期はもとより、情報通信技術（information technology：IT）の発達により高度の機能障害があっても適切な環境と対応があれば職業生活を続けられる可能性はある。

⑦移動に関する支援

療養生活を支える大きなポイントが移動方法の確保である。移動への直接的な支援として障害福祉サービスによる移動支援のほか、福祉車両の購入の際に税の減免、タクシー料金の割引、鉄道料金の割引などの制度がある。人工呼吸器利用や吸引が必要など日常的に医療的ケアを必要とする状態での鉄道や飛行機による長距離移動の場合は事前に鉄道会社や航空会社、空港と連絡をとっておくとよい。飛行機の場合、飛行中の気圧低下に対応して気管カニューレのカフ圧を調整することが必要になることを介護者に指導する必要もある。

[今後の研究課題]

医療以外の制度や機関を利用する場合の医療的ケアの確保についてはそれぞれの制度の対応

はまだ不十分である。医療的ケアがあっても、生活全般への諸制度を利用できるように医療からの情報発信や協働が望まれる。

文献

- 1) 西澤正豊, ほか (編著). 難病相談支援マニュアル, 社会保険出版社, 2018.
- 2) 西澤正豊 (専門編集). すべてがわかる神経難病医療, 中山書店, 2015.

療養生活支援にかかわる制度を活用する際の留意点にはどのようなものがあるか

回答

- 難病施策による医療費支援を受けるためには、臨床調査個人票による申請が必要である。介護保険では、住民票のある市町村に介護保険の申請を行う必要がある。障害者総合支援法による障害福祉サービスについては、身体障害者手帳の交付を受けるか、ALSの診断が証明できるものがあれば受けることができる。

解説

以下に代表的な制度の利用の流れや窓口、留意点について示す¹⁻³⁾。

① 病施策による医療費支援（特定医療費）

原則として申請は保健所だが、地域によって市や区にも申請窓口が設置されている場合もある。初回申請にあたって、難病指定医療機関に所属している難病指定医が筋萎縮性側索硬化症の臨床調査個人票を記入する必要がある。1年に一度、更新手続きが必要で、更新申請では、協力難病指定医も記入可能である。所得に応じた患者自己負担があるので、毎年世帯の所得（本人と同じ医療保険を利用している家族全員の所得）を証明する書類を提出する必要がある。

② 介護保険

ALSは介護保険上、特定疾病^{注)}として扱われ、40歳以上であれば、「2号被保険者」として、利用が可能である。

介護保険の申請は、市区町村窓口に行く。主治医には主治医意見書が郵送され、患者の医療的な意見を求められる。要介護度決定までは、申請から1ヵ月あまりかかるが、結果が出ていなくても、介護支援専門員（ケアマネジャー）が介護度を推測して暫定的なケアプランを作成してサービス利用開始することができる。ケアマネジャーは地域包括支援センターで紹介を受けることができる。医療ソーシャルワーカーが、ALS患者を担当した経験の有無などケアマネジャーに関する情報を持っている場合がある。

なお、地域包括支援センターについての情報は市町村ウェブサイトから参照できる。

③ 障害者総合支援法による障害福祉サービス

身体障害者手帳が交付されている、または何らかのかたちでALSの診断があることを証明することで障害福祉サービスを利用する手続きを開始することができる。手帳を交付されていない場合、医師の診断書や診断が記載された何らかの書類の写しを求められるなど自治体によって対応が異なる。

身体障害者手帳を申請する場合は、身体障害者福祉法第15条指定医による「診断書・意見書」によって自治体窓口申請する。

障害福祉サービスを利用する際には障害支援区分認定（区分は1～6で6が最重度）を受け、相談支援専門員または障害者自身によるサービスなど利用計画を自治体に提出する必要がある。この計画に基づいて自治体がサービス支給量を決定し、受給者証を発行する。介護保険の場合、サービスについての計画が行政によって修正されることはないが、障害福祉サービスについては行政がサービス内容を最終的に決定する権限を持っているため、計画どおりにサービス支給量が決定されるとは限らないので、サービス支給量の必要根拠について医療ソーシャルワーカーなどを通して行政担当者に伝えることが必要な場合もある。

注)：「難病の患者に対する医療等に関する法律」（難病法）における指定難病とは異なる。

[今後の研究課題]

障害福祉サービスの対象として難病が加わったが、福祉制度上の運用について明確な基準や手順が定められていないなどまだあいまいな点も多い。固定した障害ではなく進行性の疾患に伴う生活上の困難を障害福祉サービスが十分カバーするためには医療的ケアの扱いなどを含めた医療との連携が必要であるという認識のもとに行政やサービス事業者に働きかけていく必要がある。

文献

- 1) 障害者福祉ガイド 2019～障害者総合支と障害者関連法の解説，社会保険研究所，2019.
- 2) 介護保険六法 令和2年度版，社会保険研究所，2020.
- 3) 公費医療・難病医療ガイド 2019，社会保険研究所，2019.

療養生活や心理的課題についてどのようなところで相談できるか

回答

- 医療ソーシャルワーカーが患者・家族とそれぞれの社会資源をつなぐハブ（中核）として機能する場合が多い。医療ソーシャルワーカーに相談できない場合には、難病相談支援センターや地域包括支援センター、保健所保健師や市区町村保健師、介護保険の介護支援専門員、障害福祉サービスの相談支援専門員などが制度活用の調整を行うことができる。心理的課題については、医療機関の心理職、難病相談支援センターでのピアカウンセリングなどで相談することができる。

解説

以下に相談窓口として機能しうる職種や機関をあげる¹⁻⁴⁾。

①医療ソーシャルワーカー

医療機関に所属しているので医師との協働がしやすい。以下にあげる諸機関と医療機関の連携におけるハブ的機能を果たしている。

②難病相談支援センター

各都道府県に配置されており¹⁾、難病患者や支援者からの相談全般を扱っている。センターによって、担当者の職種や活動内容には違いがある。多くは電話相談が中心となっている。

③保健師

保健所の難病担当保健師、または市区町村行政の保健師は地域全体の状況を把握して患者を支援するチームのマネジメントを担当する。

④保健所 市区町村行政窓口

保健所は、指定難病臨床調査個人票、特定医療費の申請窓口であるだけでなく、保健師による難病患者や支援者への相談、研修なども行っている。

市区町村では、障害福祉や高齢者福祉、生活保護、年金などの窓口がそれぞれの制度活用について相談を受けている。

⑤介護支援専門員（ケアマネジャー）

介護保険サービスを利用した在宅療養生活のマネジメントを行う。ただし、障害者総合支援法など障害者総合支援法など多くの制度の利用検討が必要になる場合は、医療ソーシャルワーカーや難病相談支援センターとの協働が必要になる場合がある。

⑥相談支援専門員

「障害福祉サービスにおけるケアマネジャー」ではあるが、利用するサービスによってはケアプラン作成が必要とされないため必ずかわりがあるわけではない。包括的な相談窓口として

機能しにくい、特に40歳以下でサービス調整が必要な場合の相談窓口として重要である。

相談支援専門員がかかわらない場合、地域の基幹相談支援センター、総合相談支援センターなどに相談することもできる。

⑦難病診療連携コーディネーター、難病診療カウンセラー

「難病の患者に対する医療等に関する法律」に基づいて難病診療連携拠点病院、難病診療分野別拠点病院が指定され、難病診療連携コーディネーター、難病診療カウンセラーの配置も進んでいる。本ガイドライン作成時点では、それらの体制や役割についてまだ不明確なところも多いが、法に基づいて整備されていくので、各県ホームページ、難病情報センターなどから情報を得て、相談することは有効であろう。

⑧ハローワーク

各県のハローワークには難病患者就職サポーターが配置されている。難病相談支援センターや医療機関の医療ソーシャルワーカーとの連携をとりながら、就職・再就職について支援している。すべてのハローワークに常時在席しているわけではないので、事前の予約が必要である。

⑨患者会

同じ疾病に罹患し、同じような経験をした患者どうし、家族どうしによる情報交換や心理的支援の場として重要である。一方、病初期の患者にとっては進行期の他患者の状況を直接的に知る機会となることで心理的ダメージとなることもあるので紹介のタイミング、方法などの配慮が必要である。

⑩ピアサポート

患者会という組織になっていなくても、同病の患者や家族と話し、交流することは患者にとって大きな支援となりうる。患者会の紹介と同じように紹介のタイミングや方法にはそれなりの配慮が必要である。

[今後の研究課題]

ALS患者には様々な領域に対する多くの制度によるたくさんの職種がかかわるが、それぞれが十分に機能するためにはチームのマネジメントが重要である。それぞれの地域でマネジメントをできる人材を育成することが重要である。

文献

- 1) 難病情報センター 都道府県・指定都市難病相談支援センター一覧
<https://www.nanbyou.or.jp/entry/1361> (最終アクセス 2023年4月)
- 2) 西澤正豊, ほか(編著). 難病相談支援マニュアル, 社会保険出版社, 2018.
- 3) 西澤正豊(専門編集). すべてがわかる神経難病医療, 中山書店, 2015.
- 4) 荻野美恵子ほか(編著). 神経疾患の緩和ケア, 南山堂, 2019.

日常生活障害に対してどのような支援が受けられるか

回答

- 日常生活障害に対しては介護保険と障害福祉サービスにより、補助具や補装具を利用可能である。医療保険や介護保険でリハビリテーションを受けることができる。呼吸障害については、在宅人工呼吸療法指導管理料算定対象の場合、排痰補助装置が医療保険で認められている。

解説

日常生活障害に対して受けられる支援を表1に示した¹⁻³⁾

①歩行困難，起立困難，坐位保持困難などの粗大動作の障害への支援

歩行器，車椅子，昇降座椅子などの福祉機器については，40歳以上であれば介護保険を申請し，レンタルとなる。既製品のレンタルで対応できない場合（車椅子に人工呼吸器を搭載するなど特殊な用途に対応する機器が必要な場合など）は障害者総合支援法（以下，支援法とする）による補装具支給制度を利用できる。手すり設置やスロープなどの住宅改修への援助も介護保険や支援法で一定の範囲内で受けられる。訪問リハビリテーション（医療保険），通所リハビリテーション（介護保険）による機能改善，機能維持，環境改善指導も重要である。

なお，支援法による補装具は支給されるが，手続きにかなりの時間がかかることが少なくないので，注意が必要である。

②上肢機能障害への支援

ポータブルスプリングバランサーは上肢の筋力低下による機能障害に対して有効であることが多いが，支援法での補装具支給となる。地域によっては行政や患者団体などが貸し出しを行っている場合もあるので，難病相談支援センターなどに問い合わせるとよい。

③嚥下機能障害，構音障害，コミュニケーション障害への支援

嚥下機能障害，構音障害に対しては訪問リハビリテーションによる摂食機能療法，言語聴覚療法を受け，機能維持を図る。吸引が必要になったときは，障害福祉サービスの日常生活用具給付事業によって吸引器の購入費用への支援を受けることができるので，市町村の障害福祉サービスの窓口相談する。コミュニケーション障害に対する意思伝達装置は，障害福祉サービスの補装具としての交付になり，都道府県更生相談所による判定が必要になる（Q&A 9-11参照）。

④排泄，入浴への支援

ポータブルトイレ，シャワー椅子などは，介護保険でも障害福祉サービスでもレンタルではなく支給（購入費用への支援）となる。介護保険を利用している場合はケアマネジャーに相談する。障害福祉サービスの場合は市町村の窓口で直接申請することになる。介護保険の場合は，いったん患者が全額支払い，後日，保険から保険負担分が戻る償還方式である。障害福祉サー

表 1 制度で利用可能な主な対象品目 (ALS 患者に関係するものを抜粋)

領域	品目		介護 保険	障害者総合支援法		備考
				補装具	日常生活用具	
移動	歩行補助つえ	歩行補助杖	○	○ (T字杖・ 棒状のものを除く)	○ (T字杖・棒 状のもの) 自立生活支援 用具	介護保険対象者は、介護保険の利用が優先となる。介護保険では、レンタルとなり、既製品のレンタルで対応できない場合（車椅子に人工呼吸器を搭載するなど特殊な用途に対応する機器が必要な場合など）は障害者総合支援法による補装具支給制度を利用できる。
		歩行器	○	○		
	車椅子	リフト式手動式	○	○		
		リクライニング型	○	○		
		レバー駆動型	○	○		
	電動車いす	電動リフト式	○	○		
		電動車いす（普通型）	○	○		
		電動リクライニング型	○	○		
	車いす付属品	電動ティルト式	○	○		
		車椅子クッション	○			
テーブル		○				
	ヘッドサポート	○				
	坐位保持装置		○			
排泄	自動排泄処理装置		○			
	紙おむつ など		○		○ 排泄管理支援 用具	
	収尿器				○ 排泄管理支援 用具	
装具	体幹装具	頸椎装具・Cカラー		○		手続きに時間がかかることが多く、支給されることには病状が進行してしまっていて有効に装具を利用できなくなっていることもあるため、先を見越した準備が必要である。
	BFO（食事支援）			○		
	上肢保持装具（スプリングバランサー）			○		
	下肢装具	短下肢・長下肢		○		
	指装具			○		
寝台 体位調節	特殊寝台（介護用ベッド）		○		○	立ち上がりをサポートするL字型ベッド柵など特殊寝台と一体的に使用されるもの
	特殊寝台付属品	マットレス、サイドレール	○		○	
	床ずれ防止用具		○			
	体位変換器		○		○	
	移動用リフト		○		○	
入浴	入浴補助用具		○		○	レンタルではなく支給（購入費用への支援）となる。介護保険の場合は、いったん患者が全額支払い、後日、保険から保険負担分が戻る償還方式である。障害福祉サービスの場合は、患者の自己負担分のみが患者に請求される。
呼吸	電動式たん吸引器				○ 在宅療養等支 援用具	
	ネブライザー				○ 在宅療養等支 援用具	
住宅	住宅改修		○		○ 居宅生活動作 補助用具	
	手すり		○			
	スロープ		○			

ビスの場合は、患者の自己負担分のみが患者に請求される。介護保険ではデイサービス、通所リハビリテーション、障害福祉サービスでは生活介護（デイサービス）で入浴できる場合があり、通所でなく、自宅での訪問入浴サービスを利用することができる。

⑤呼吸機能低下への支援

訪問リハビリテーションや訪問看護によって呼吸リハビリテーション（用手排痰、機械的排痰を含む）を受けることができる。在宅療養患者では、人工呼吸器装着中の場合、排痰補助装置の使用が診療報酬で認められている。

⑥介護全般への支援

介護保険、障害福祉サービスによるヘルパーは対応できる内容が限定されている。たとえば同居者がいれば原則として家事援助はできない。大掃除やペットの世話なども対象外である。対象外の内容については全額自己負担で利用する有償ヘルパーの仕組みがある地域もある。障害福祉サービスの重度訪問介護は、入浴、排泄、食事の介護、外出時の移動支援を総合的に提供する仕組みで、独居の患者であっても24時間連続の介護サービスや外出支援を確保することができる〔医療的ケア（痰の吸引や経管栄養など）と介護についてはQ&A 10-7 参照〕。

[今後の研究課題]

1. 障害福祉サービスの利用の手続きに時間がかかることが多く、進行性疾患であるALS患者が現実的には利用できない状況がある。また、一般的な吸引器と持続吸引器（アモレ®など）の併用が必要な場合にも1台分しか支援が出ないなどALS患者の実情に制度が対応しきれていない状況もある。迅速に対応するシステムづくりやレンタル制度の充実などの制度改革を行政に求めていく必要がある。
2. リハビリテーションについて介護保険と医療保険の併用について制限があるが、在宅療養での継続的なリハビリと外来での評価を併用することが必要な場合もあり制度改革が望まれる。

文献

- 1) 障害者福祉ガイド2019～障害者総合支と障害者関連法の解説，社会保険研究所，2019。
- 2) 介護保険六法 令和2年度版，社会保険研究所，2020。
- 3) 公費医療・難病医療ガイド2019，社会保険研究所，2019。

痰の吸引や経管栄養の介助は誰が行うことができるのか

回答

- 医師・看護師などの医療職、本人および本人の代わりとしての家族以外に、一定の研修を受けた介護福祉士および介護職員などが実施できる。
- チーム医療推進の観点から、リハビリテーション職や臨床工学技士の喀痰等の吸引は、その業務として位置づけられた。

解説

人工呼吸器装着や痰の吸引などが必要な医療依存度が高い者の在宅療養には、日常的に医療処置管理が必要であり、家族介護者の負担増加が社会問題化した。これを受けて、2003年「ALS患者の在宅療養支援について；医政局長通知0717001号」が発出され、介護職員など家族以外の者による喀痰吸引が一定の要件下で許容されてきた経緯がある。その後、ALS以外や特別支援学校、そして、特別養護老人ホームなどの施設における議論を経て、2012年6月22日に「介護保険サービスの基盤強化のための介護保険法等の一部を改正する法律」が公布され、一定の研修を受けた介護福祉士および介護職員等は、一定の条件下で喀痰吸引・経管栄養の定められた範囲の行為（特定行為）を実施できることになった^{1~3)}。

実施までの過程に、①研修の受講、②認定証の取得、③登録事業所への所属、④医師からの指示書、⑤個別具体的方法の取得という段階がある。介護福祉士であれば、養成カリキュラムに位置づけられており、卒業後実地研修を修了すれば実施できる。それ以外の介護職員は、不特定者への実施を想定した第一号、第二号研修と特定の者への実施を想定した第三号研修がある。在宅療養の場合、第三号研修を利用することが多いといえる⁴⁾。基本研修では、一般的な特定行為の知識と技術を学び、実地研修では、個別具体的方法について学び、対象の個性に応じた対応ができるように努める。介護職員等による吸引の範囲は、咽頭の手前、カニューレ内部と限定的であることに留意し、医療職との連携による専門的な排痰ケアが提供されていることが望ましい。当該行為が安全に実施されるよう当該患者を担当する医師や看護師等医療関係者の役割は大きく、表1に示す連携に関する事項が規定されている⁵⁾。なお、この連携については、診療報酬（介護職員等喀痰吸引指示書料、看護・介護職員連携強化加算など）で、算定可能であり、書式のひな型が提示されている（図1）。

制度化後約10年が経過しようとしているなかで、全国の「訪問介護」「居宅介護」「重度訪問介護」を提供する事業所のなかで、登録喀痰吸引等事業者および登録特定行為事業者は、4,585件であった（2017年4月1日現在）。実施上の課題には、「質の確保」として介護職員等の手技の定期的な確認、行政を含めた地域単位でのフォローアップ、「医療職との連携の推進」「緊急時の対応、安全確保」として、喀痰吸引等計画書の共有やヒヤリハット事例の地域内での共有があげられた⁴⁾。

表1 介護職員等による痰吸引等の実施における医療関係者との連携に関する事項

1. 介護職員等による痰吸引等の実施に際し、医師の文書による指示を受ける
2. 対象者の状態について、医師または看護職員による確認を定期的に行い、対象者の心身の状況に関する情報を介護職員等と共有することにより、医師または看護職員および介護職員等の間における連携を確保するとともに、適切な役割分担を図る
3. 対象者の希望、医師の指示および心身の状況を踏まえて、医師または看護職員との連携の下に、痰吸引等の実施内容その他の事項を記載した計画書を作成する
4. 痰吸引等の実施状況に関する報告書を作成し、医師に提出する
5. 対象者の状態の急変等に備え、速やかに医師または看護職員への連絡を行えるよう、緊急時の連絡方法をあらかじめ定めておく
6. 上記の事項など必要な事項を記載した痰吸引等業務に関する書類（業務方法書）を作成する

(別紙様式 34)

介護職員等喀痰吸引指示書

標記の件について、下記の通り指示いたします。

指示期間（平成 年 月 日～ 年 月 日）

事業者		事業者種別				
		事業者名称				
対象者	氏名		(生年月日)	明・大・昭・平 年 月 日 () 歳		
	住所	〒	—	電話 () —		
	要介護認定区分	要支援 (1 2)		要介護 (1 2 3 4 5)		
	障害程度区分	区分1	区分2	区分3	区分4	区分5
主たる疾患(障害)名		:			:	
実施行為種別		・口腔内吸引 ・鼻腔内吸引 ・気管カニューレ内部の吸引 ・胃ろうによる経管栄養 ・腸ろうによる経管栄養 ・経鼻経管栄養				
指示内容	具体的な提供内容					
	喀痰吸引(吸引圧、吸引時間、注意事項等を含む)					
	経管栄養(栄養剤の内容、投与時間、投与量、注意事項等を含む)					
その他留意事項(介護職員等)						
その他留意事項(看護職員等)						
(参考)使用医療機器等	1. 経鼻胃管	サイズ:	Fr、種類:			
	2. 胃ろう・腸ろうカテーテル	種類:	ポタン型・チューブ型、サイズ型 Fr、cm			
	3. 吸引器	種類				
	4. 人工呼吸器	種類				
	5. 気管カニューレ	サイズ:	外径 mm、長さ mm			
	6. その他					
緊急時の連絡先 不在時の対応法						

※1. 「事業者種別」欄には、介護保険、障害者自立支援法等による事業の種別を記載すること。
 ※2. 「要介護認定区分」又は「障害程度区分」欄、「実施行為種別」欄「使用機器欄」については、概要項目に○を付し、空欄に必要な事項を記入すること。

上記の通り、指示いたします。

平成 年 月 日

機関名
住所
電話 FAX
医師氏名 印

(登録喀痰吸引等(特定行為)事業者の長) 殿

図1 介護職員等喀痰吸引指示書(雛形)

なお、チーム医療の推進観点から、リハビリテーション職や臨床工学技士における喀痰などの吸引は、その業務に位置づけられている⁶⁾。

[今後の研究課題]

医療と介護の連携について、効果的な連携方法やその効果、リスクマネジメントに関する研究など療養環境の向上に資する研究の蓄積が求められる。

文献

- 1) 厚生労働省. 喀痰吸引等制度について
https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/hukushi_kaigo/seikatsuhogo/tannokyuuin/index.html
(最終アクセス 2023 年 4 月)
- 2) 介護サービスの基盤強化のための介護保険法等の一部を改正する法律の公布について(社会福祉士及び介護福祉士関係)(平成 23 年社援発 0622 第 1 号)
- 3) 社会福祉士及び介護福祉士法の一部を改正する法律の施行について(喀痰吸引等関係)(平成 23 年社援発 1111 第 1 号)
- 4) 平成 30 年度 老人保健事業推進費等補助金 老人保健健康増進等事業介護職における喀痰吸引等の質の確保に関する調査研究事業報告書. 2019 年 3 月
- 5) 喀痰吸引等研修実施要綱について(平成 24 年社援発 03030 第 43 号)
- 6) 医療スタッフの協働・連携によるチーム医療の推進について(平成 22 年医政発 0430 第 1 号)

在宅療養にかかる費用はどのくらいか

回答

- 在宅療養では、生活費に加え、医療費・介護費・福祉用具や補助具など必要な機器・設備費などがかかる。
- 在宅療養にかかる費用は、難病法、介護保険、障害者総合支援法など各種社会制度により、減免や現物支給として経済的な援助を受けることも可能である。

解説

費用については、どのような生活を送るかで異なるため、一概には論じられない。

費用は、療養形態によって異なることが報告され、施設療養では、一ヵ月あたり1,049,923±71,147円であり、在宅療養では、一ヵ月あたり746,219±253,581円のうち、患者負担は73,690±17,703円であった¹⁾。

日本ALS協会会員への調査では、過去半年の医療費と介護費を合算した自己負担額は、入院380,486±726,920円、入院以外309,513±351,031円であった。また、人工呼吸器装着者のほうが有意に介護費の自己負担額が大きかった²⁾。

アメリカ合衆国での在宅人工呼吸療養におけるコストは、年間20万ドルとされ³⁾、日本でかかる費用とさほど違いはないとされている⁴⁾。

療養にかかる費用は、①医療費、②介護費、③福祉器具(療養に必要な機器・機材)に大別される。①医療費は、Q&A 10-2にあげられた診療報酬(在宅療養指導管理料、材料加算、訪問診療費等)、さらに訪問看護療養費、薬剤費等がかかる。②介護費と③福祉機器は、介護保険や障害者総合支援法のサービス利用が想定され、24時間の介護体制では、月額200万円を超える場合もありえる(表1)。一般に壮年期発症が多く、患者および、家族に就労の制限が生じるため、収入の確保が困難になる場合もある。社会制度として、①・②・③それぞれに対し、減免や支給による公費負担制度がある。したがって、これらの制度を活用したうえで、費用総額から公費負担を引いた金額が自己負担額ということになる。以下その制度概要を示す。具体的には、医療ソーシャルワーカーや、相談員、行政などに相談(Q&A 10-5参照)し、利用を進める。

①医療費

難病法による重症度分類を満たすことにより、難病指定され、所得により、自己負担上限額が決まる。難病法施行以前は、薬剤費と訪問看護費用の自己負担額は、0円であったが、法施行後応能負担となっている。人工呼吸器装着者においては、24時間施行し、かつ、離脱する見込みがなく、かつ、日常生活動作が著しく制限されている者は、所得階層にかかわらず自己負担は月額1,000円である。入院の場合の食事療養標準負担額については全額自己負担となった。なお、都道府県によっては、特定医療費制度とは別に自治体独自で減免制度がある場合もある。

表 1 在宅人工呼吸療法実施中の ALS 患者が利用できる公的費用（医療・介護費を中心に）

A. 医療
<p>在宅患者診療・指導料</p> <ul style="list-style-type: none"> ・往診料*（患家の求め・医師の必要性判断で行われ、計画的なものではない） ・在宅患者訪問診療料**（888点/回） ・在宅時医学総合管理料***（機能強化型在支診・病床なし、1回/月として5,000点） <ul style="list-style-type: none"> ・頻回訪問加算（1月に4回以上の往診または訪問診療実施時） <p>在宅療養指導管理</p> <ul style="list-style-type: none"> ・在宅人工呼吸指導管理料（2,800円） <ul style="list-style-type: none"> ・人工呼吸器加算：陽圧式人工呼吸器（7,480円） ・気管切開患者用人工鼻加算（1,500点） ・排痰補助装置加算（1,800点） ・材料加算 ・特定保険医療材料 <p>指示料（訪問看護指示料・介護職員等喀痰吸引等指示料 など）</p> <p>* 医療機関病床有無、在宅療養支援診療所・在宅療養支援病院により、点数が異なる。 ** 訪問先・患者の状態により点数が異なる。 *** 処方箋交付や在宅療養支援診療所・在宅療養支援病院により、点数が異なる。 **** 材料加算算定可否については、内容・状態による差がある。</p>
B. 看護
<p>訪問看護基本療養費 (I) *（病院からの場合は、在宅患者訪問看護・指導料）</p> <ul style="list-style-type: none"> ・週3日目まで（正看護師 5,500円）、週4日以降（正看護師 6,550円） <p>訪問看護加算</p> <ul style="list-style-type: none"> ・難病等複数回訪問看護加算（2回訪問 4,500円、3回以上 8,000円、1日につき） ・長時間訪問看護加算（週1回 5,200円） ・複数名訪問看護加算*（週3回を限度に加算） <p>在宅人工呼吸器使用患者支援事業【難病法】（年間260回まで：8,450円）</p> <p>* 職種により異なる このほか、訪問看護管理療養費や各種体制加算により10万円程度/月、計上される。</p>
C. 介護
<p>訪問介護（介護保険）</p> <ul style="list-style-type: none"> ・身体介護（20分未満 167単位、30分未満 250単位、1時間未満 396単位） ・生活介護（20分以上 45分未満 183単位、45分以上 225単位） <p>訪問入浴介護 福祉用具貸与</p> <p>※ 介護保険サービスは、ケアプランによる。要介護5は、36,217単位。 * 原則1単位10円だが、サービス内容、居住地による加算の差がある。</p>
D. 障害
<p>重度訪問介護（基本単位（1日あたり8～12時間未満） 1,496単位） 補装具費の支給 日常生活用具</p>

②介護費

40歳以上であれば、介護保険対象となり、要介護度に応じたケアプランに基づくサービスが提供され、自己負担は1割となっている（所得によっては2割または3割負担の場合もある）。このほか介護支給として、障害者総合支援法の重度訪問介護があり、障害支援区分に基づき、支給量が決定される。この支給量に、自治体ごとの違いが大きい。

③福祉用具

介護保険と障害者総合支援法に基づく、現物支給や貸与がある（Q&A 10-6 表1を参照）。同じ品目・サービスの場合、介護保険の利用が優先される。しかし、車椅子などについて、標準的

な既製品で対応できる場合には、介護保険での貸与、市町村が身体障害者厚生相談所等の判定・意見を踏まえ、障害者の身体状況に合わせて個別に対応することが必要と判断した場合には、補装具費として、支給されることになる。

[今後の研究課題]

療養にかかる費用には、個人差が大きいことが指摘できる。このため、経済的負担が療養に与える影響に関する検討や社会保障による公費負担制度の利用実態とその効果検証に関する研究が求められる。

文献

- 1) 内田智久, 会沢勝健, 菊地 豊, ほか. 筋萎縮性側索硬化症における療養形態別の経済的自負担. 神経治療学 2011; 28: 83-87.
- 2) 伊藤道哉, 尾形倫明, 千葉宏毅. 筋萎縮性側索硬化症 (ALS) 患者の経済負担に関する調査. 厚生労働行政調査事業費補助金 (難治性疾患等政策研究事業 [難治性疾患政策研究事業]) 難病患者の地域支援体制に関する研究, 平成 28 年度, 総括・分担報告書, p.97-103, 2017.
- 3) Mitumoto H, Rabkin JG. Palliative care for patients with amyotrophic lateral sclerosis: "prepare for the worst and hope for the best". JAMA 2007; 298: 207-216.
- 4) 川口有美子. 看護/介護/患者の経済事情の国際比較—ALS 在宅療養の在り方を決める政治と経済. 難病と在宅ケア 2007; 13: 13-17.

レスパイト入院とはどのようなものか

回答

- 介護者の負担軽減を図り、在宅療養を継続するため、一時的に医療機関へ入院することをレスパイト入院と呼んでいる。

解説

レスパイトとは、一時休息、延期、猶予という意味を持ち、レスパイトケアとは、在宅で障害者や高齢者を介護している家族に、支援者が介護を一時的に代替して、介護者に休息してもらうことを指している。日本においては、障害福祉サービスの一環として1976年に「心身障害児(者)短期入所事業」が施行され、重症心身障害児(者)を対象として開始された。また、介護保険においても、要介護者を介護施設に一時的に入所させる「短期入所生活介護(ショートステイ)」として行われている。

ALS患者では、病状の進行に伴い、日常生活障害が進行し、生活全般に介護が必要となる。また、1990年在宅人工呼吸療法が保険適用となり、人工呼吸器を装着し、在宅療養している患者数も増加している。在宅療養において、看護や介護などの社会資源を十分に活用しても、喀痰の吸引などの医療的ケアも含めて、家族には介護負担が大きい。そのため、介護者の負担を軽減し、在宅療養を継続することが必要だが、医療的ケアが増えてくると障害福祉サービスや介護保険サービスによるショートステイでは受け入れが難しくなることが多い。そのため、医療機関へのショートステイ、いわゆる「レスパイト入院」が開始された。しかし、レスパイト入院は、検査・治療のための入院ではなく、医療保険制度には馴染まない。こうした中で、2011年度から、難病特別対策推進事業に「在宅重症難病患者一時入院事業」が追加され、2018年には、難病医療提供体制に合致するよう改正された。

また、2021年4月1日より、難病特別対策推進事業実施要綱の一部改正が適用され、一時入院事業に加え、在宅レスパイト事業が追加された¹⁾。在宅レスパイト事業は、「指定難病および特定疾患治療研究事業対象疾患患者で、かつ当該疾病を主たる要因として在宅で人工呼吸器を使用している患者」を対象として、派遣された看護師が患者宅に滞在するもので、補助対象となる在宅レスパイトの期間は、原則として1人につき1月あたり4時間以内とするとされている。

本事業の実施主体は都道府県で、医療機関や訪問看護事業所は都道府県からの委託を受けて実施する。レスパイト入院に関しては、原則、拠点病院などにおいて実施され、難病診療連携コーディネーターが入退院の調整を行うとされている²⁾。しかし、2018年度、本事業を実施しているのは31都道府県で補助金の給付が行われているものの、都道府県により実施状況は異なっている³⁾。本事業を実施していない場合でも、これに代わる事業が制度化されている地域があるため、難病診療連携拠点病院の難病診療連携コーディネーター、難病相談支援センター、あるいは、保健所に相談することが必要である。

なお、2018年度の診療報酬改定では、地域包括ケア病棟（病床）で患者本人の病状によらない介護者ケアのための入院の受け入れが認められるようになったが、人工呼吸器装着 ALS 患者にとって、看護職員の配置が手薄であるため、レスパイト入院は困難である場合が多い（Q&A 10-10 参照）。

ALS 患者が、病初期から専門医の医療機関でレスパイト入院を行うことにより、病状のチェック、コミュニケーション機器の調整など在宅療養に必要な支援を検討することが可能となり、単に家族の休息という意義以上の有用性があると考えられる⁴⁾。

レスパイト入院を行ううえで、以下の点が重要である⁵⁾。

1. コミュニケーション手段の確立
2. 医療機関と介護者・在宅スタッフ間の十分な情報共有による信頼関係の構築
3. 在宅療養で可能なこと、病院で可能なことについての患者・介護者の理解
4. 病初期からのレスパイト入院導入
5. レスパイト入院中に患者の病状管理やリハビリテーションによる日常生活動作（activity of daily living：ADL）および生活の質（quality of life：QOL）の向上を図る
6. レスパイト入院の目的・メリットの明確化

レスパイト入院、および、在宅レスパイト事業は、ALS 患者の在宅療養を継続していくためには重要な支援であり、多くの地域・医療機関での実施が望まれる。

[今後の研究課題]

1. 在宅重症難病患者一時入院事業がすべての都道府県で行われていないこと、また、都道府県により、助成金の委託制度の内容が異なっている現状がある。在宅重症難病患者一時入院事業を継続する場合には、患者の ADL や QOL の向上に寄与できるようなレスパイト入院の制度設計が必要である。
2. 在宅レスパイト事業も開始されたが、1 ヶ月 4 時間という短時間であるため、今後の利用状況などを注視し、使いやすい制度にしていく必要がある。

文献

- 1) 厚生労働省. 健発 0330 第 9 号 厚生労働省健康局長 難病特別対策推進事業実施要綱の一部改正 <https://www.nanbyou.or.jp/wp-content/uploads/2021/05/20210525-1.pdf> (最終アクセス 2023 年 4 月)
- 2) 厚生労働省. 難病特別対策推進事業実施要綱の一部改正について. 2018.
- 3) 菊池仁志, ほか. 難病患者のためのレスパイト入院補助金事業に関する全国実態調査, 厚生労働省 難治性疾患等政策補助金事業 難病患者の総合的支援体制に関する研究 平成 30 年度 総括・分担研究報告書, p.25-27, 2019.
- 4) 西澤正豊. 神経難病患者のためのレスパイトケアマニュアル, 厚生労働科学研究費 難病患者の地域支援体制に関する研究班, 2018.
- 5) 日本神経学会 (監修). 筋萎縮性側索硬化症診療ガイドライン 2013, 南江堂, 2013.

自宅以外にどのような療養場所があるか

回答

- ALSの病初期には、看護師などの職員配置が少ない介護保険施設や障害福祉施設でも受け入れ可能である。胃瘻による経管栄養であれば、療養型病院、老人保健施設、介護医療院において受け入れが可能な場合がある。人工呼吸器装着など医療的ケアが多くなった場合の生活の場として障害福祉サービスによる療養介護事業はいわば最後の砦である。

解説

ALS患者について、制度上、受け入れ可能な施設は、ほかの疾病と大きく変わるものではない。しかし、進行するに従い医療的ケアが増加すること、また、難病であり対応が難しいという先入観で、医療施設ですら、受け入れが困難と判断されることが多い。専門医療機関によるバックアップにより、受け入れが可能となる場合もあるので、医療と介護・福祉の十分な連携が必要である。以下に、病床や施設の種別による受け入れと患者自己負担の概要について解説する。

①一般病床（障害者施設等一般病床、地域包括ケア病床を含む）

以下に述べる介護保険の施設や障害者支援施設が医療的ケアに十分には対応できる体制にないために、急性期病床や障害者施設等一般病床に長期入院となっている患者は少なくない。治療、医療的ケアは十分であり、病状や合併症の管理も徹底されるが、生活の場ではないことから、急性期医療への圧迫、患者の生活の質の確保どちらの点からも望ましくはない。患者自己負担は医療保険の自己負担分（指定難病として特定医療費助成制度利用）、および、状況に応じて個室料金、病衣やおむつ料金などである。

②医療療養型病床

医療保険による療養型病床であり、療養期でも医療提供の必要度が高い患者が対象となる。医療必要度について「区分」が設定されている。人工呼吸器装着、気管切開などは最重度として区分1に設定されてはいるが、看護師の配置（20対1）は急性期病床には及ばず、事実上は受入が難しい場合も多い。患者自己負担は①と同様である。

③介護療養型病床・介護医療院¹⁾

介護保険による療養型病床で、介護療養型病床は2023年で廃止され、介護医療院に移行する。医療療養型病床より、さらに看護師の配置が少ない状況で進行期の患者の受け入れは困難な場合も多い。患者自己負担は介護保険の自己負担分（指定難病として特定医療費助成制度利用）および状況に応じて、個室料金、病衣やおむつ料金などである。

④介護老人保健施設

自宅と病院の中間施設と位置づけられるが、酸素療法が行えない施設があるなど医療的ケア

への対応は十分とは言い難いので進行期の患者の療養場所にはなりにくい。患者自己負担は③と同様である。

⑤有料老人ホーム・介護付き有料老人ホーム

医療的ケアへの対応にはかなりの幅がある。24時間体制で医療的ケアを提供する施設もあれば、ほとんど対応できない施設もある。提供サービスに応じて、入所経費にも幅がある。介護は施設内で提供されるが、訪問看護を利用することができる。患者自己負担は①と同様である。

⑥サービス付き高齢者住宅・住宅型有料老人ホーム

⑤の有料老人ホームとは違い、介護サービスを含めたケアプランを個別に作成するので、訪問看護だけでなく、通所リハビリ、訪問リハビリなども利用することができる。医療的ケアの提供については質量ともかなりばらつきがある。近年、①～④の施設が医療的ケアに対応しきれない一方で、気管切開後の患者や人工呼吸器装着者を受け入れる⑤、⑥の施設があらわれている。⑤、⑥の施設は原則として患者の「自宅」と扱われるので在宅ホスピスケアを行う施設もあるが、提供されるケアの内容や質には十分注意を払うべきである。患者は施設利用料（家賃、光熱費、食費など）に加えて介護保険利用分の自己負担分を支払う。施設利用料は生活保護受給者でも利用できる設定から相当の高額の設定まで幅がある。

⑦療養介護事業（障害福祉サービス）²⁾

障害者施設等一般病床であるところの病床（医療機関）の機能と障害福祉サービスであるところの日中活動事業（施設）の両方をひとつの病床（病棟）に併せ持った仕組みである。医療機関として医療を提供すると同時に生活施設としても機能するので、費用についても医療費と障害福祉サービス費の2階建てとなる。看護師だけでなく生活支援員が配置され、患者の生活面を支える。ALS患者の場合、気管切開して人工呼吸器を利用している、または提示されている医療的ケアに関する「新判定スコア」で16点以上であり障害支援区分5～6であることが入所要件となる。

入所には、障害支援区分認定を受け、相談支援専門員かセルフプランによるサービス等利用計画が作成されることが必要であるので入所希望から入所まである程度時間が必要になる場合がある。人工呼吸器を装着して自宅での療養が難しくなった場合、制度の仕組みとして「終の住処」を保証する唯一の施設といえるが、その数はまだまだ少ないのが現状である。患者自己負担は療養介護医療および障害福祉サービス費の自己負担分。なお、療養介護事業を利用すると指定難病の特定医療費は利用できなくなり、障害福祉サービスとしての療養介護医療の自己負担分を負担することになる。

⑧障害者支援施設

原則として医療的ケアは提供されにくいですが、昨今のニーズの高まりのなかで、もともと入所していた障害者に医療的ケアが増えている状況もあり、ヘルパーによる吸引などを導入しているところも増えている。数は多くないが人工呼吸器装着患者を受け入れているところもある。患者自己負担は障害福祉サービスの自己負担分となる。

⑨短期入所（障害福祉サービス）

長期的な生活の場ではないが、医療的ケアを十分に提供できない介護保険施設などでショートステイの受け入れができなくなったとき、⑦の療養介護事業の空床利用での短期入所事業を障害福祉サービスとして利用する。利用できる事業所については市町村等の障害福祉の窓口にお問い合わせるとよい。各県の難病相談支援センターなどに情報を求めるとよい。患者自己負担は障害福祉サービスの自己負担分となる。（Q&A 10-9 参照）

⑩在宅重症難病患者一時入院事業・在宅レスパイト事業 (Q&A 10-9 参照)

上記⑥以外の施設で医療的ケアのある ALS 患者を受け入れるかどうかは、患者の病期によって必要な医療的ケアを提供できるかがポイントとなる。前述したように、ALS は難しい病気として、病名だけで受け入れが拒否されることも少なくないので、どのような点に配慮すべきか、どのような点はほかの病気の患者と変わらないか、などの情報を十分提供することで受け入れが進む場合もある。また、呼吸苦、誤嚥などのリスクに対して急性期病院がバックアップすることによって、療養型病床や障害者支援施設でも受け入れ可能になることもあるので、医療機関と施設が情報共有して協力していくことで患者の療養場所を広げていくことができる。

[今後の研究課題]

医療的ケアを受けながら安定した生活の場として機能する施設が限られており、ALS 患者は「生きる場所」を失いがちである。患者が十分な治療と医療的ケアを受けながら生活者らしく生きていける仕組みを持った場が求められている。

文献

- 1) 厚生労働省. 介護療養型医療施設及び介護医療院 (参考資料).
https://www.mhlw.go.jp/file/05-Shingikai-12601000-Seisakutoukatsukan-Sanjikanshitsu_Shakaihoshoutantou/0000174013.pdf (最終アクセス 2023 年 4 月)
- 2) WAMNET (独立行政法人福祉医療機構運営情報サイト). 療養介護
<https://www.wam.go.jp/content/wamnet/pcpub/syogai/handbook/service/c078-p02-02-Shogai-05.html> (最終アクセス 2023 年 4 月)

災害に備えるためにはどのような準備が必要か

回答

- 患者、介護者、および、支援者は、災害時に備えて、自宅の耐震化や水や食料の準備とともに、必要な医療・介護物品を準備し、非常用電源を確保しておく。平時から、災害時の安否確認方法を相談し、避難方法、避難経路、避難先の確認とともに、災害時避難行動要支援者名簿に登録し、個別避難計画を作成しておく。医療機関は、災害に備えるための啓発を行うとともに、個別避難計画作成への支援を行う。

解説

難病患者であっても、一般住民と同様、災害対策として自助が最も重要である。しかし、ALSでは、筋力低下などにより、日常生活に介助・介護が必要となり、さらに、在宅人工呼吸器装着者では様々な医療機器を利用しているため、患者と介護者だけで自助の準備をすることは困難であり、支援が必要である。

自助のポイントとしては、患者・家族の生活地域で起きやすい災害をハザードマップで確認すること、医薬品、医療・介護用品の準備と本人の医療・介護に関する情報（お薬手帳や緊急医療手帳など）が必要となる。さらに、人工呼吸器装着者では、予備回路や腕着式バッテリーなど電源を必要とする医療機器に関連する物品も準備しておかなければならない（Q&A 10-12 参照）¹⁾。これらの準備は、患者・家族のみで行えるものではなく、医療者を含め支援者による援助が必要である。

避難準備は必須である。2011年3月の東日本大震災を契機として、国は、災害対策基本法のなかで、要配慮者のうち避難行動が困難である人たちを「避難行動要支援者」と定義し、市町村には、避難行動要支援者名簿作成を義務づけた。避難行動要支援者名簿は1,720市町村の99%が作成している一方で、避難行動要支援者個別計画作成は、未作成38.0%、一部作成50.2%、全部作成11.8%と進んでいなかった²⁾。このため、2021年5月災害対策基本法が改正され、避難行動要支援者個別避難計画の作成が市町村の努力義務となった（図1）³⁾。これを受けて、「避難行動要支援者の避難行動支援に関する取り組み指針」も改正され、避難行動要支援者名簿作成から個別避難計画作成までの手順が示され、個別避難計画の作成例が提示されている⁴⁾。患者・介護者、および、市町村、保健師、介護支援専門員、訪問看護師など多職種の支援者が、安否確認の方法、避難場所・避難方法・避難経路の確認をしつつ、個別避難計画を作成することに対して、医療者が積極的に関与し、支援することが望まれる。

安否確認は必須であるが、連絡先・連絡方法については、発災直後には電話などがつながりにくくなることなどに留意したうえで、患者と支援者間で安否確認方法を決めておく。なお、災害発生時に、自宅での通電状況、また、避難先の位置情報を把握できる機器も開発されてきており、今後、こうした技術が普及することが期待される。

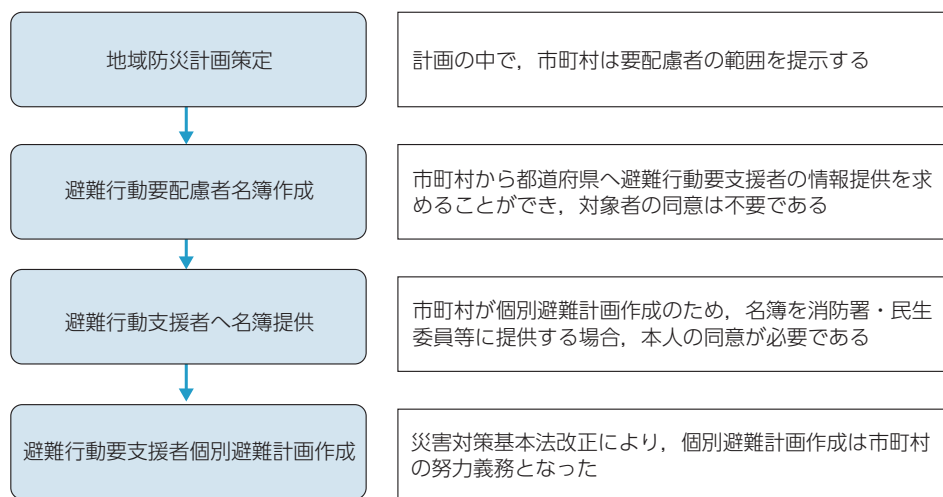


図 1 全体計画から名簿作成、個別計画までの流れ
 (平成 25 年(令和 3 年改定)内閣府(防災担当)「避難行動要支援者の避難行動支援に関する取組指針」より作成)

避難場所として、自宅避難が推奨されるが、自宅の損壊状況により避難が必要となる。避難する場合、患者の病状により、避難所、あるいは、福祉避難所への避難となるが、人工呼吸器装着者の場合には、非常用電源を備えた医療機関への避難入院が望ましい。避難方法や経路については、災害の種類や被災状況などにより変化するため、計画を立ててあっても、発災後には、災害対策本部との連携が必要となる。

なお、東京都⁵⁾や宮城県⁶⁾では、在宅人工呼吸器装着者の個別避難計画の雛形と作成のポイントが示されているので、参照していただきたい。

地震などの広域災害では、地域の被災状況により、被災地外への広域搬送が必要となる場合がある。東日本大震災のときには、空路搬送でヘリコプターが使用されたが、ヘリコプターの調達・連絡、搬送人員の確保などの課題があった。また、ヘリコプターでは、人工呼吸器装着者は高度により気管カニューレのカフ圧調整が必要であること、人工呼吸器などに接続できる電源がないこと、雑音のため、会話ができないなどが問題となった⁷⁾。また、搬送方法や受入医療機関について、国、都道府県災害対策本部や災害派遣医療チーム (disaster medical assistance team : DMAT) と日本神経学会 災害支援ネットワークなどとの連携・調整が必要となる⁸⁾。

なお、台風や豪雨による風水害は予測可能な災害である。患者の居住地域がハザードマップで洪水の危険地域であった場合には、タイムラインの手法を利用して、発災前に避難できるよう計画を立てることが、安全に避難できるための重要なポイントとなる。人工呼吸器装着者の場合、個別避難計画作成時に避難先の医療機関をあらかじめ決定し、被災を避けるため、発災前に入院することもひとつの方法である^{9,10)}。

【今後の研究課題】

1. 患者・家族が準備した災害対策の有効性の検証は困難である。しかし、災害の際に、患者・家族の被災状況などの情報収集を行い、医療者のみならず行政などとも情報を共有し、

対策を講じていくことが課題である。

- 2021年度、避難行動要支援者個別避難計画が市町村の努力義務となったことから、人工呼吸器装着者など重症難病患者の個別避難計画作成に医療者が積極的に関与していく必要がある。

文献

- 1) 災害時難病患者個別支援計画を策定するための指針 改訂版、「難病患者の地域支援体制に関する研究」班、平成29年度
- 2) 令和元年台風19号等を踏まえた高齢者等の避難に関するサブワーキンググループ 令和元年台風19号等を踏まえた高齢者等の避難のあり方について（最終取りまとめ）
http://www.bousai.go.jp/fusuiagai/koreisubtyphoonworking/pdf/dail9gou/hinan_honbun.pdf（最終アクセス2023年4月）
- 3) 内閣府（防災担当）. 災害対策基本法の一部を改正する法律要綱 令和3年5月
http://www.bousai.go.jp/taisaku/kihonhou/pdf/r3_01_youkou.pdf（最終アクセス2023年4月）
- 4) 内閣府（防災担当）. 避難行動要支援者の避難行動支援に関する取組指針，平成25年8月（令和3年5月改定）
<http://www.bousai.go.jp/taisaku/hisaisiyagousei/youengosya/r3/pdf/202105shishin.pdf>（最終アクセス2023年4月）
- 5) 東京都福祉保健局. 「在宅人工呼吸器使用者のための災害時個別支援計画」.
<https://www.fukushihoken.metro.tokyo.lg.jp/iryo/nanbyo/portal/kaigi/pamphlet.html>（最終アクセス2023年4月）
- 6) 宮城県. 「災害時対応ハンドブック2021年版」.
<https://www.pref.miyagi.jp/documents/23912/saigaihandbook.pdf>（最終アクセス2023年4月）
- 7) 荻野美恵子. 後方支援の経験からの問題点. 神経治療 2012; 29: 227-230.
- 8) 青木正志. 第41回内科学の展望 東日本大震災から学ぶ内科学 5. パネルディスカッション—大災害における内科医の役割と連携：提言1）人工呼吸器使用患者の広域搬送. 日内誌 2014; 103: 613-616.
- 9) 日本神経学会. 風水害に備えた人工呼吸器装着者の避難入院—医療機関への提言.
https://www.neurology-jp.org/news/pdf/news_20200720_01_01.pdf（最終アクセス2023年4月）
- 10) 諏訪園秀吾, ほか. 予測可能な災害避難としての人工呼吸器装着者の早期入院. 日内会誌 2021; 110: 780-784.

停電に備えるためにはどのような準備が必要か

回答

- 人工呼吸器、吸引器など療養生活で用いる電源が必要な医療機器は内部バッテリーを装着している機器を準備し、その駆動時間を確認しておく。医療機器に着脱式バッテリーがある場合には、その駆動時間、充電方法と充電に必要な時間を確認する。また、電源を必要としない代替機器の準備、発動発電機やプラグインハイブリッド車（plug-in hybrid vehicle：PHV）などを電源として使用する場合の留意点などを理解しておく。

解説

ALS患者の療養生活では、様々な電気機器が用いられている。特に在宅人工呼吸器装着患者では、人工呼吸器、吸引器、意思伝達装置、電動ベッド、エアマットなどが使用されて、停電時は生活が困難になるだけでなく、生命の危機に陥ることとなる。

停電対策の基本は、電気医療機器の稼働時間を延長するため、バッテリーなどの予備電源を用いることと代替機器の利用である^{1,2)}。

在宅用人工呼吸器は内部バッテリーと着脱式バッテリーを備えているが、機種により、駆動時間は異なっているので、確認が必要である。長期の停電も考慮して、着脱式バッテリーは複数個を準備することが望ましい。

また、シガーソケットを利用して自動車から電源をとることや、一般的なバッテリーを用いることも可能である。発動発電機で発電する電気を利用することも可能であるが、直接、人工呼吸器に接続することを人工呼吸器製造会社は推奨しておらず、着脱式バッテリーの充電に用いるほうが安全である。

着脱式バッテリーは、診療報酬上、医師の指示があった場合、1個のバッテリーのみ人工呼吸器加算に含まれている。地域によっては、発動発電機や追加着脱式バッテリーの購入に対する補助金があるので、保健所などに確認していただきたい。

電気医療機器の代替機器として、人工呼吸器はバッグバルブマスク（アンビューバッグ[®]）、電動式吸引器は足踏み式、あるいは、手動式吸引器などを準備しておく（表1）。

こうした機器類の使用方法やバッテリーの交換方法などは、介護者を含め複数人が手技に慣れておく必要がある。また、発動発電機のメンテナンス、着脱式バッテリーの経年劣化なども、介護者に周知しておくべき情報である。

近年、災害による停電発生時に電気自動車（electric vehicle：EV）やプラグインハイブリッド車（plug-in hybrid vehicle：PHV）が、停電時の電源供給源として期待され^{3,4)}、自動車会社と災害時の協定を締結する自治体が増加している⁵⁾。なお、緊急時のみEVやPHVなどの電動車から人工呼吸器、酸素濃縮器、吸引器に給電を検討することが可能となった。ただし、医療機器メーカーなどがその安全性・性能を保証している商用電源に接続しての使用とは異なり、同様

表 1 電源が不要な代替機器

電源が必要な医療機器	電源が不要な医療機器
人工呼吸器	バッグバルブマスク
加温加湿器	人工鼻
電動式吸引器	足踏み式吸引器, 手動式吸引器, 大型注射器 (50 mL)
意思伝達装置	文字盤
電動ベッド	手動式ギャッジアップベッド
エアマット	無圧マットなど

の保証がされているわけではないことを理解しておかなければならない⁶⁾。

停電対策のための個別計画作成などの参考資料は Q&A 10-11 参照。

[今後の研究課題]

停電対策は、人工呼吸器装着者にとっては必須であり、医療者から、患者・家族へ、必要性とともに、具体的な対策や留意点について周知する必要がある。

文献

- 1) 難病患者の災害対策に関する指針～医療機関の方々へ～、「難病患者の地域支援体制に関する研究」班 平成 29 年度
- 2) 災害時難病患者個別支援計画を策定するための指針 改訂版、「難病患者の地域支援体制に関する研究」班 平成 29 年度
- 3) 経済産業省 自動車課, 国土交通省 安全環境基準課, 電動車活用社会推進協議会. 災害時における電動車の活用促進マニュアル. 2020 年 7 月 10 日.
- 4) 日本自動車連盟 (JAF) 災害時におけるクルマからの電源供給 (JAF ユーザーテスト)
<https://jaf.or.jp/common/safety-drive/car-learning/user-test/disaster/power-supply> (最終アクセス 2023 年 4 月)
- 5) 防災ニッポン「災害の停電に EV 活用. メーカーと自治体の協定続々」2021 年 3 月 11 日
<https://www.bosai-nippon.com/biz/article/2023> (最終アクセス 2023 年 4 月)
- 6) 経済産業省 自動車課, 国土交通省 安全環境基準課, 電動車活用社会推進協議会. 災害時における電動車の活用促進マニュアル. 2022 年 3 月 25 日.
https://www.cev-pc.or.jp/xev_kyougikai/xev_pdf/xev_kyougikai_saigaiji_xEV_katsuyou_manual_iryu.pdf (最終アクセス 2022 年 6 月)

新型コロナウイルス感染症に対してどのような留意点があるか

回答

- 新型コロナウイルス感染症に対しては、患者も家族や訪問看護職や訪問介護職は標準的な感染予防策を行うことが必須である。人工呼吸器装着者が新型コロナウイルスに感染した場合、呼気中のエアロゾルを介して感染を拡大させる危険性が高いため、感染した場合には、呼気ポートにフィルターを設置するなどを行う必要がある。新型コロナワクチンについては、日本神経学会として、基本的に接種することが望まれるとの見解を示している。

解説

2019年中華人民共和国で発生した新型コロナウイルス感染症（coronavirus disease 2019：COVID-19）は、世界に拡大し、国内では、2021年8月には、国内での累積感染者数130万人以上、死者15,000人以上となった¹⁾。

療養中の患者の感染予防のため、患者のみならず、外部からの介護者あるいは訪問する看護職や介護職などが標準的な感染予防策を確実に行うことが必要である。介護の場面でも「三密（密閉・密集・密接）」を避け、室内の換気を工夫する。

また、地震、豪雨などとの複合災害に備えて、2020年4月以降、内閣府より、多数の通知が発出されている^{2,3)}。

呼吸理学療法、排痰補助装置の使用、人工呼吸器管理などの呼吸ケアを受けているALS患者で、新型コロナウイルスに感染、あるいは、感染が強く疑われる場合、大量のエアロゾルが発生し、リークする危険性が非常に高く、在宅、病院、あるいは、施設において、クラスターを発生する危険性が高い。そのため、人工呼吸器および関連する治療に対して、基本的な注意事項として、標準的予防策とともに飛沫予防対策と接触予防対策などの適切な感染防御体制をとる必要がある⁴⁾。感染を拡大させないため、陰圧個室で管理することが望ましい^{5,6)}。

人工呼吸器装着患者の感染対策として、患者への吸気にウイルスを混入させないことと患者の呼気からウイルスを除去することである⁵⁾。非侵襲的人工換気（non-invasive ventilation：NIV）で使用される機会が多いパッシブ回路^{注)}（呼気ポート式）を例示として解説する（図1）。人工呼吸器から患者に向かう吸気出口にフィルター（図1中の①）を、また、患者からの呼気が室内に排気される手前にフィルター（図1中の②）を設置する。フィルターはhigh efficiency particulate air filter（HEPA）と同等の性能を持つものが望ましい。フィルターを設置するため、加温加湿器は使用しない。また、患者の呼吸状態を適切に観察することが必要である。以上の点は、アクティブ回路^{注)}やダブルブランチ回路^{注)}など異なる回路であっても、原則は同様である。

なお、人工呼吸器の機種など様々な点に配慮して感染対策を行わなければならないため、文献5を参考にするとともに、臨床工学士あるいは人工呼吸器取扱会社と相談して対応することが望ましい。また、呼吸理学療法など人工呼吸器以外の呼吸ケアについては文献4を参照して

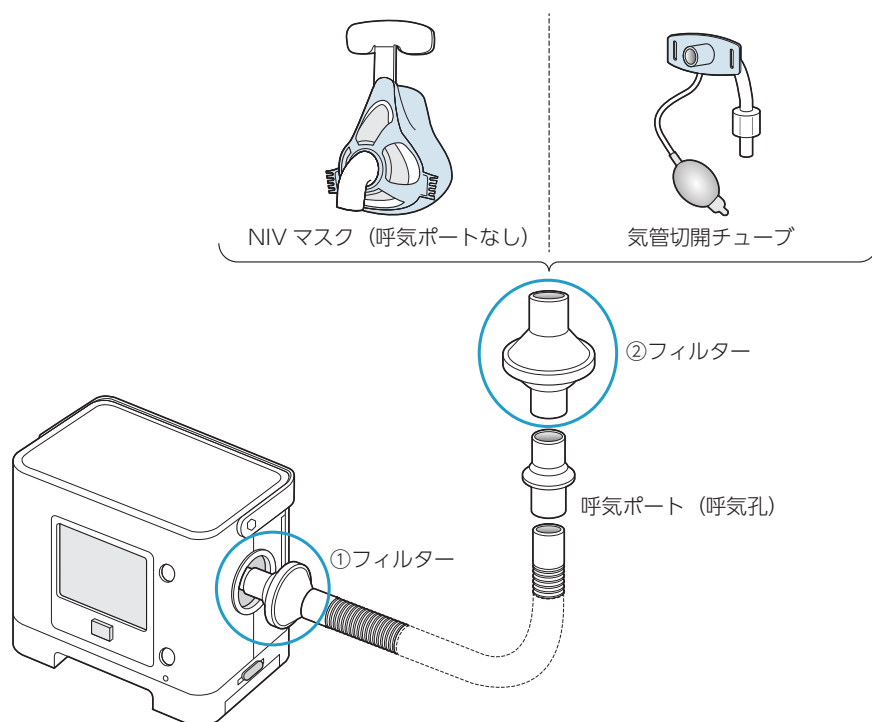


図1 パッシブ回路の場合
(フィリップス・ジャパンより提供・一部改変)

いただきたい。

注)：パッシブ回路，アクティブ回路などの名称については，統一されたものではないため，各々の人工呼吸器について，臨床工学士や人工呼吸器取扱会社に確認することが必要である。

新型コロナウイルスワクチンについては，日本神経学会から「COVID-19 ワクチンに関する日本神経学会の見解」(第4版)が発出され，神経難病患者においても，「基本的に接種することが望ましい」との見解が示されている⁷⁾。留意点として，筋肉内注射が必要なワクチン接種を適切に行うため，筋萎縮が進行したALS患者では，事前にエコーで接種可能な筋を検索する必要がある。また，ALS患者特有なワクチン副反応などについての詳細は不明である。一般的なワクチンに関する情報は，厚生労働省のウェブサイト⁸⁾を参照すること。

なお，2020年，2021年は新型コロナウイルス感染症の蔓延に伴い，感染機会を減少する目的で，外来診療において，電話再診が時限的・特例的な取り扱いとして許可されている⁹⁾。また，新型コロナウイルスの感染流行はALSの治験や臨床研究の実施や継続に影響を与えることがある。実施者は管轄部署(日本医薬品・医療機器総合機構(PMDA)，倫理審査委員会など)と対応を協議し，その結果を速やかに患者および介護者に伝えることが必要である。

【今後の研究課題】

ALS に特有な COVID-19 の影響などに関しては継続して調査する必要がある。また、流行当初にみられたマスクやアルコールなど医療・衛生物資不足について、今後に備えて、行政と備蓄方法などを検討する必要がある。

文献

- 1) 厚生労働省. 新型コロナウイルス感染症 国内の発生状況など.
<https://www.mhlw.go.jp/stf/covid-19/kokunainohasseijoukyou.html> (最終アクセス 2023 年 4 月)
- 2) 「新型コロナウイルス感染症対策に配慮した避難所運営のポイント」
http://www.bousai.go.jp/pdf/hinanjyo_covid19_01.pdf (最終アクセス 2023 年 4 月)
- 3) 「新型コロナウイルス感染症を踏まえた災害対応のポイント (第 1 版)」
http://www.bousai.go.jp/pdf/covid19_tsuuchi.pdf (最終アクセス 2023 年 4 月)
- 4) 松村 剛, ほか. COVID-19 陽性筋ジストロフィー・重症心身障害児者等の神経筋難病患者の呼吸ケアにおける感染予防対策. 医療 2020; 74: 251-260.
- 5) 日本呼吸療法医学会, 日本臨床工学技士会. 「新型コロナウイルス肺炎患者に使用する人工呼吸器等の取り扱いについて—医療機器を介した感染を防止する観点から - Ver.3.0」 2021 年 6 月 24 日.
<https://ja-ces.or.jp/wordpress/wp-content/uploads/2021/06/5f5e4ea278d2c72431fc28f502af61.pdf> (最終アクセス 2023 年 4 月)
- 6) 日本 COVID-19 対策 ECMOnet. COVID-19 関連重症者の人工呼吸管理 2020/03/10 v1.4.
https://www.jsicm.org/news/upload/COVID-19-ECMOnet-report_20200310.pdf (最終アクセス 2023 年 4 月)
- 7) 日本神経学会. 「COVID-19 ワクチンに関する日本神経学会の見解」(第 4 版) 2021 年 8 月 27 日
<https://www.neurology-jp.org/covid/index.html> (最終アクセス 2023 年 4 月)
- 8) 厚生労働省. 新型コロナワクチンについて
https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/vaccine_00184.html (最終アクセス 2023 年 4 月)
- 9) 新型コロナウイルス感染症の感染拡大を踏まえたオンライン診療について
https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryuu/iryuu/rinsyo/index_00014.html (最終アクセス 2023 年 4 月)

日本神経学会が行っている災害対策はどのようなものか

回答

- 日本神経学会災害対策委員会は、災害支援ネットワークを運営し、各都道府県に神経難病ネットワーク長と神経難病リエゾンを設置し、災害・被災情報の共有を図り、必要な支援を行える体制を構築しつつある。

解説

2011年3月11日に発生した東日本大震災を契機として、同年日本神経学会では、情報通信技術（information technology：IT）化推進委員会が災害時医療支援体制整備の任にあたることとなった。2014年IT化推進委員会から災害対策委員会を分離独立させ、災害時支援の対象を在宅療養中の神経難病患者とし、平時から、災害支援ネットワークを構築することを目的として、日本神経学会ホームページ内に、日本神経学会災害支援ネットワークのページを作成し、患者受入施設データベース（登録・検索）、および、会員専用の災害支援ネットワーク掲示板（以下、掲示板）を運営している¹⁾。ネットワーク構築を検証するため、日本神経学会が主体となり、2013年、および、2015年には、災害支援ネットワーク模擬訓練が行われた²⁾。また、掲示板では2016年熊本地震、2018年大阪北部地震、北海道胆振東部地震、西日本豪雨災害、2019年台風15、17号による災害などで掲示板を立ち上げ、被災地支援に向けた情報を収集するとともに、会員が被災状況を共有することができた³⁾。今後、さらに積極的な活用が望まれる。

日本神経学会災害対策委員会では、災害時の体制整備のため、2016年日本神経学会災害対策マニュアルを作成し⁴⁾、2017年日本神経学会での承認を受けた。マニュアルのなかでは、指揮権発動要件を設定し、各都道府県に神経難病ネットワーク長と神経難病リエゾンを設置した。神経難病ネットワーク長の役割は、それぞれの地域の脳神経内科を結ぶ連絡網を構築することと、災害時、難病医療を提供できる体制づくりである。また、神経難病リエゾンについては、2020年2月神経難病リエゾン連絡協議会において、①災害時、被災地の情報収集・共有・発信、②平常時、在宅人工呼吸器装着者のリスト化、③在宅人工呼吸器装着者の個別避難計画作成の推進の3点の機能を、今後、活動の目標とすることを確認した^{5,6)}。

[今後の研究課題]

日本神経学会が構築してきた神経難病ネットワークの有用性の検証を行っていくことと、神経難病リエゾン協議会を定期的に開催し、神経難病リエゾンの役割の明確にし、機動性のある活動が行えるようしていくことが望まれる。

文献

- 1) 日本神経学会 (監修). 筋萎縮性側索硬化症診療ガイドライン 2013, 南江堂, 2013.
- 2) 日本神経学会. 日本神経学会災害支援ネットワーク.
<https://www.neurology-jp.org/network/index.html> (最終アクセス 2023 年 4 月)
- 3) 阿部康二, 内山真一郎, 松原悦郎, ほか. 日本神経学会災害救援ネットワークの構築に向けて. 臨床神経学 2013; **53**: 1155-1158.
- 4) 日本神経学会. 日本神経学会災害支援ネットワーク掲示板 (ログインするには, 日本神経学会の ID とパスワードが必要)
<https://www.neurology-jp.org/member/keijiban/disasterbrd.cgi?md=p> (最終アクセス 2023 年 4 月)
- 5) 日本神経学会. 日本神経学会災害対策マニュアル.
https://www.neurology-jp.org/network/pdf/disaster_manual.pdf (最終アクセス 2023 年 4 月)
- 6) 中根俊成. 日本神経学会災害対策委員会, 日本神経学会による災害対策: 神経難病リエゾンの役割について.
https://www.jstage.jst.go.jp/article/clinicalneurol/60/10/60_cn-001493/_html/-char/ja/ (最終アクセス 2023 年 4 月)

卷末資料

■改訂 ALS 機能評価尺度 (amyotrophic lateral sclerosis functional rating scale-revised : ALSFRS-R)

各項目 (4点満点) で該当する点数ひとつに○をつける。病前と比べてどうかを患者さんご本人に確認する。		
1. 言語	4	会話は正常
	3	会話障害が認められる
	2	繰り返し聞くと意味がわかる
	1	声以外の伝達手段と会話を併用
	0	実用的会話の喪失
2. 唾液分泌	4	正常
	3	口内の唾液はわずかだが、明らかに過剰 (夜間はよだれが垂れることがある)
	2	中程度に過剰な唾液 (わずかによだれが垂れることがある)
	1	顕著に過剰な唾液 (よだれが垂れる)
	0	著しいよだれ (絶えずティッシュペーパーやハンカチを必要とする)
3. 嚥下	4	正常な食事習慣
	3	初期の摂食障害 (時に食物を喉に詰まらせる)
	2	食物の内容が変化 (継続して食べられない)
	1	補助的なチューブ栄養を必要とする
	0	全面的に非経口性または腸管性栄養
4. 書字	4	正常
	3	遅い、または書きなぐる (すべての単語が判読可能)
	2	一部の単語が判読不可能
	1	ペンは握れるが、字を書けない
	0	ペンが握れない
5. 摂食動作：胃瘻の有無により、1) もしくは 2) のいずれか一方で評価する		
1) 胃瘻なし，食 事用具の使い方	4	正常
	3	いくぶん遅く、ぎこちないが、他人の助けを必要としない
	2	フォーク・スプーンは使えるが、箸は使えない
	1	食物は誰かに切ってもらわなければならないが、何とかフォークまたはスプーンで食べることができる
	0	誰かに食べさせてもらわなければならない
2) 胃瘻あり，指 先の動作	4	正常
	3	ぎこちないが、すべての指先の作業ができる
	2	ボタンやファスナーをとめるのに、ある程度手助けが必要
	1	介護者にわずかに面倒をかける (身の回りの動作に手助けが必要)
	0	まったく指先の動作ができない
6. 着衣，身の回 りの動作	4	障害なく正常に着る
	3	努力を要するが (あるいは効率が悪いが) 独りで完全にできる
	2	ときおり、手助けまたは代わりの方法が必要
	1	身の回りの動作に手助けが必要
	0	全面的に他人に依存
7. 寝床での動作	4	正常
	3	いくぶん遅く、ぎこちないが、他人の助けを必要としない
	2	独りで寝返りができ、寝具を整えられるが非常に苦勞する
	1	寝返りを始めることはできるが、独りで寝返ったり、寝具を整えたりすることができない
	0	自分ではどうすることもできない

8. 歩行	4	正常
	3	やや歩行が困難
	2	補助歩行
	1	歩行は不可能
	0	足を動かすことができない
9. 階段をのぼる	4	正常
	3	遅い
	2	軽度に不安定, 疲れやすい
	1	介助を要する
	0	のぼれない
呼吸 (呼吸困難, 起坐呼吸, 呼吸不全の3項目を評価する)		
10. 呼吸困難	4	なし
	3	歩行中に起こる
	2	日常動作 (食事, 入浴, 着替え) のいずれかで起こる
	1	坐位あるいは臥床安静時のいずれかで起こる
	0	極めて困難で換気補助療法を考慮する
11. 起坐呼吸	4	なし
	3	息切れのため夜間の睡眠がやや困難
	2	眠るのに支えとする枕が必要
	1	坐位でないと眠れない
	0	まったく眠ることができない
12. 呼吸不全	4	なし
	3	間歇的に換気補助療法 (NIV など) が必要
	2	夜間に継続的に換気補助療法 (NIV など) が必要
	1	1日中 (夜間, 昼間とも) 換気補助療法 (NIV など) が必要
	0	気管挿管または気管切開による人工換気 (TIV) が必要

ALSFRS-R: 評価日 年 月 日

項目	点数
1. 言語	
2. 唾液分泌	
3. 嚥下	
4. 書字	
5. 摂食動作 (食事 / 指先)	
6. 着衣, 身のまわりの動作	
7. 寝床での動作	
8. 歩行	
9. 階段をのぼる	
10. 呼吸困難	
11. 起坐呼吸	
12. 呼吸不全	
合計:	

(48点満点)

(大橋靖雄, 田代邦雄, 糸山泰人, ほか. 筋萎縮性側索硬化症 (ALS) 患者の日常活動における機能評価尺度日本語版改訂 ALS Functional Rating Scale の検討. 脳と神経. 2001; 53: 346-355. および 日本神経学会, 筋萎縮性側索硬化症作成委員会. 筋萎縮性側索硬化症ガイドライン 2013, 巻末資料より作成)

■ Modified Norris scale (日本語版)
Modified Norris scale 四肢症状尺度 (日本語版)

21の各項目(3点満点)で該当する点数ひとつに○をつける。

	普通にできる	いくぶん支障がある	十分にはできない	まったくできない
1. 仰臥位で頭を上げる	3 普通にできる. 約60°屈曲を保持可能	2 床から約30°以上屈曲し保持できる	1 床から30°以下だが屈曲できる	0 床から頭を持ち上げられない
2. 寝返りをする	3 普通にできる	2 独りでできるが相当の努力と時間を要する	1 人手を借りればできる. 手すりのみでは困難	0 まったくできない
3. 仰臥位から坐位まで起き上がれる	3 普通にできる	2 独りでできるが相当の努力と時間を要する	1 人手を借りなければできない	0 まったくできない
4. 名前を書く	3 普通にできる	2 時間をかければボールペンで読める字が書ける	1 太めのマジックであれば何とか判読可能	0 まったくできない
5. シャツ・ブラウスを自分で着る	3 普通にできる	2 通常のものであれば時間をかければ独りでできる	1 一部介助が必要	0 まったくできない
6. シャツのボタンをかける(ファスナーの開け閉めができる)	3 普通にできる	2 時間をかければ独りでできる	1 一部介助が必要あるいは一部のボタンしかかけられない	0 まったくできない
7. ズボン・スカートを自分で履く	3 普通にできる	2 時間をかければ独りでできる([] 坐位か [] 立位かを明記)	1 時間がかかり過ぎて実用的ではないかなりの介助が必要	0 まったくできない
8. 定規をあてて線を引く	3 普通にできる	2 線は何とか実的に引ける	1 線は引けるが実用性に欠ける自助具を使えば線は引ける	0 まったくできない
9. フォークまたはスプーンを握る	3 普通にできる	2 握る力は弱いが何とか実的に握れる	1 握る力は弱く実用性に欠ける(自助具を使うか, 柄を太くすることで何とか実用になる)	0 まったくできない
10. 急須から茶碗にお茶を入れ, それを飲む	3 普通にできる	2 時間はかかるが実用的である	1 自助具を使うか一部介助すれば何とかできる	0 まったくできない
11. 立ち上がってお辞儀をする	3 普通にできる	2 時間をかければできる	1 立ち上がれないか, または頭を十分下げられない	0 まったくできない
12. 髪をとかす(櫛が使える)	3 普通にできる	2 時間をかければできる	1 自分の思うようにできないまたは一部介助が必要	0 まったくできない

13. 歯ブラシを使う	3	普通にできる	2	時間はかかるが実用的である	1	自助具を使うか一部介助すれば何とかできる 電動歯ブラシしか使えない	0	まったくできない
14. 本や盆を持ち上げる	3	普通にできる	2	筋力は弱いが軽いものなら持ち上げることはでき、実用的である	1	空の盆または新書本程度なら持ち上げられる	0	まったくできない
15. 鉛筆やペンを持ち上げる	3	普通にできる	2	筋力は弱いを持ち上げるのができ、実用的である	1	書字が可能なたちで持ち上げるのは困難	0	まったくできない
16. 腕の位置を変える	3	普通にできる	2	筋力は弱いだが位置を変えることができ、実用的である	1	人手あるいは反対側の手による介助があればできる	0	まったくできない
17. 階段をのぼる	3	普通にできる	2	時間はかかるが実用的である。手すりがあれば実用的に昇れる	1	傍に人がいれば何とか昇れる(手すりが必要)	0	まったくできない
18. 50m 歩く	3	普通にできる	2	時間はかかるが歩ける	1	50m まででは歩けない	0	まったくできない
19. 独りで歩く	3	普通にできる	2	時間はかかるがどこでも行ける	1	歩ける場所、距離は限られる(家のなか程度)	0	歩けない
20. 介助(杖・歩行器・人手)により歩く	3	介助なしで歩ける	2	介助(杖、歩行器、人手)により歩ける。時間はかかるが実用的である	1	介助(杖、歩行器、人手)により1m くらい歩ける	0	介助があっても歩けない
21. 坐位より立ち上がる	3	普通にできる	2	時間をかければ独りでできる	1	独りでは困難 介助が必要	0	まったくできない

(小田英世, 大橋靖雄, 田代邦雄, ほか. ALS 患者の身体機能評価尺度の信頼性と因子構造. 脳神経. 1996; 48: 999-1007. および日本神経学会, 筋萎縮性側索硬化症作成委員会. 筋萎縮性側索硬化症ガイドライン 2013, 巻末資料より作成)

Modified Norris scale 球症状尺度 (日本語版)

13の各項目 (3点満点) で該当する点数ひとつに○をつける.							
		普通にできる	いくぶん支障がある		十分にはできない		まったくできない
1. 息を一気に吹き出す	3	普通にできる	2 弱い	1	鼻にもれる	0	まったくできない
2. 口笛を吹く (口とがらしができる)	3	普通にできる	2 弱い	1	口笛のかたちになるが音は出ない	0	まったくできない
3. 頬をふくらます	3	普通にできる	2 頬を押すと息が漏れる	1	口唇は閉じるが頬はふくらまない	0	口唇も閉じない
4. 顎を動かす	3	あらゆる方向に動かせる	2 上下左右に動かせるが、ゆっくりで弱い	1	極めてゆっくりで、動く範囲も狭い	0	まったくできない
5. ラララと言う	3	普通にできる	2 ゆっくりとならいう	1	ラの発音が不明瞭	0	まったくうとは言えない
6. 舌を突き出す	3	普通にできる	2 口唇より外に出せる	1	歯列まで出せる	0	歯列を越えない
7. 舌を頬の内側につける	3	舌を頬の内側につけ強く舌を収縮できる	2 つけることができるが収縮が弱い	1	頬に触れることができるが収縮しない	0	つくところまでいかない
8. 舌を上顎につける	3	舌を上顎につけて強く押すことができる	2 接触して維持できる	1	上に向かって舌が動く	0	舌はほとんど動かない
9. 咳ばらいをする	3	普通にできる	2 痰が切れる程度にできる	1	痰が切れるところまでいかない	0	まったくできない
10. 流涎	3	なし	2 下を向く、食事中、会話などにある	1	食事、会話などをしなくとも時々ある あるいは時々よだれを拭く必要がある	0	絶えずある
11. 鼻声	3	なし	2 少しはある	1	はっきりわかる程度	0	話の内容がわからない程度
12. 口ごもり、内容不明瞭	3	なし	2 とときどき解らない言葉が混じる	1	ときどき解る言葉が混じる	0	ほとんど解らない
13. 食事内容	3	常食	2 軟食	1	刻み食	0	半流動食

(小田英世, 大橋靖雄, 田代邦雄, ほか. ALS 患者の身体機能評価尺度の信頼性と因子構造. 脳神経. 1996; 48: 999-1007. および 日本神経学会, 筋萎縮性側索硬化症作成委員会. 筋萎縮性側索硬化症ガイドライン 2013, 巻末資料より作成)

■気管切開下人工換気 [tracheostomy (and) invasive ventilation : TIV] 後の ALS における意思伝達能力障害

- stage 1. 文章にて意思表出が可能
- stage 2. 単語のみ表出可能
- stage 3. yes/no のみ表出可能
- stage 4. 残存する随意運動はあるが、yes/no の確認が困難なことがある
- stage 5. 全随意運動が消失して意思伝達不能な状態

(林健太郎, 望月葉子, 中山優季, ほか. 侵襲的陽圧補助換気導入後の筋萎縮性側索硬化症における意思伝達能力障害—stage 分類の提唱と予後予測因子の検討. 臨床神経 2013; 53: 98-103. および 日本神経学会, 筋萎縮性側索硬化症作成委員会. 筋萎縮性側索硬化症ガイドライン 2013, 巻末資料より作成)

■厚生労働省研究班による ALS 重症度分類

- 1. 家事・就労はおおむね可能
- 2. 家事・就労は困難だが, 日常生活 (身のまわりのこと) はおおむね自立
- 3. 自力で食事, 排泄, 移動のいずれかひとつ以上ができず, 日常生活に介助を要する
- 4. 呼吸困難・痰の咯出困難あるいは嚥下障害がある
- 5. 気管切開, 非経口的栄養摂取 (経管栄養, 中心静脈栄養等), 人工呼吸器使用

[注] 特定医療費 (指定難病) 助成は 2 以上を対象としている
(難病医療情報センター. 「神経変性疾患領域の基盤的調査研究班」による ALS 重症度分類.
<https://www.nanbyou.or.jp/entry/214> (最終アクセス 2023 年 4 月) より引用)

■在宅用（携帯用）人工呼吸器の種類と特徴（モードは成人 ALS 患者の NIV に使用されるものを中心に記載）

【NIV 専用】

商品名	製造会社	販売	本体重量 (kg)	着脱式バッテリー装着時	モード			
					CPAP	PCV (S, S/T, T)	VTPCV	VTPCV-AE
Vivo45	Breas Medical	チェスト	約 2.4	約 3.0	●	●	●	●
prismaVENT50-C	Lowenstein Medical	チェスト	約 3.1		●	●	●	●
NIP ネーザル V	RESMED	帝人ファーマ	約 2.1		●	●	●	●
BiPAP A40	フィリップス・ジャパン	フィリップス・ジャパン	約 2.0	2.9	●	●	●	●

【NIV・TIV 両用】

商品名	製造会社	販売	本体重量 (kg)	着脱式バッテリー装着時	モード			
					CPAP	PCV (S, S/T, T)	VTPCV	VTPCV-AE
MONNAL T50	エア・リキードメディカルシステムズ	アイ・エム・アイ	5.3		●	●	●	
オールインワン VOCSN ベンチレーター	Ventec Life Systems	カフベンテック	8.3		●	●	●	
VOCSN-VC ベンチレーター	Ventec Life Systems	カフベンテック	6.0		●	●	●	
Puritan Bennett 560	Medtronic	コヴィディエン・ジャパン	4.5		●	●		
Newport HT70 Plus	Medtronic	コヴィディエン・ジャパン	7.0		●	●		
Vivo45LS	Breas Medical	チェスト	約 2.4	約 3.0	●	●	●	
Vvio50	Breas Medical	チェスト	約 5.2	約 6.7	●	●	●	
Vvio60	Breas Medical	チェスト	約 5.3	約 6.9	●	●	●	
LTV2150	ヴァイエアメディカル	フィリップス・ジャパン	5.2		●	●		
トリロジュー 100 plus, 200 plus	フィリップス・ジャパン	フィリップス・ジャパン		5	●	●	●	●
トリロジュー Evo	フィリップス・ジャパン	フィリップス・ジャパン		5.8	●	●	●	●
クリーンエア ASTRAL	ResMed	フクダ電子	3.2		●	●	●	●
クリーンエア VELIA	ResMed	フクダ電子	2.1		●	●		
クリーンエア prismaVENT	ルーベンシュタインメディカルテクノロジー	フクダ電子	3.1		●	●		

①アクティブ回路, ②パッシブ回路, ③バルブレス回路

	IPAP (cmH ₂ O)	EPAP (cmH ₂ O)	一回換気量 (mL)	呼気量 モニター	内蔵 バッテリー (時間)	着脱式 バッテリー (時間)	データ 記録	その他
	4 ~ 40	2 ~ 20	300 ~ 2000	×	約 2.5	6.5	可能	非生命維持装置 (TIV にも使用可能) 航空機仕様
	4 ~ 50	0 ~ 25 (①) 4 ~ 25 (②)	100 ~ 2000	×	約 12		可能	非生命維持装置 (TIV にも使用可能) 航空機仕様
	2 ~ 40	2 ~ 25	無	×	約 2		可能	非生命維持装置 (TIV にも使用可能) 航空機仕様
	4 ~ 40	4 ~ 25	200 ~ 1500	○		7.75 ~ 9.75	可能	非生命維持装置 (TIV にも使用可能) 航空機仕様

	IPAP (cmH ₂ O)	EPAP (cmH ₂ O)	一回換気量 (mL)	呼気量 モニター	内蔵 バッテリー (時間)	着脱式 バッテリー (時間)	データ 記録	その他
	5 ~ 50	0 ~ 20	(成人) 100 ~ 2000mL (小児) 50 ~ 500mL	あり	5		可能	航空機仕様
	4 ~ 40	0 ~ 25 (①) 4 ~ 25 (②③)	50 ~ 1500	○	2	3.5 × 2 個	可能	High Flow, 内部酸 素濃縮器, 排痰補助 装置, 吸引器, ネブ ライザ
	4 ~ 40	0 ~ 25 (①) 4 ~ 25 (②③)	50 ~ 1500	○	2	3.5 × 2 個	可能	High Flow, 排痰補 助装置
	5 ~ 55	OFF, 1 ~ 20	50 ~ 2000	○	~ 11	~ 9 × 2	可能	航空機仕様
	0 ~ 60	0 ~ 30	50 ~ 2200	○	~ 10		可能	航空機仕様
	4 ~ 50	0 ~ 20 (①) 2 ~ 20 (②)	300 ~ 2000	×	約 2.5	約 6.5	可能	航空機仕様
	4 ~ 50	0 ~ 30 (①) 2 ~ 30 (②)	100 ~ 2500	×	約 4	約 8	可能	航空機仕様
	4 ~ 60	0 ~ 30 (①) 2 ~ 30 (②)	300 ~ 2500	○	約 4	約 8	可能	航空機仕様
	4 ~ 98	0 ~ 28	50 ~ 2000		3.5	4		航空機仕様
	4 ~ 50	0 ~ 25 (①) 4 ~ 25 (②)	50 ~ 2000	あり	3	3	可能	航空機仕様
	3 ~ 60	0 ~ 35 (①) 3 ~ 25 (②)	35 ~ 2000 (①) 50 ~ 2000 (②)	あり	7.5	7.5	可能	航空機仕様
	4.0 ~ 50.0	2.0 ~ 25.0	100 ~ 2500	○	8		可能	
	2.0 ~ 40.0	2.0 ~ 25.0		○	2 ~		可能	
	4.0 ~ 40.0	4.0 ~ 25.0	100 ~ 2000	○	12		可能	

■システマティックレビュー(systematic review : SR) 関連資料

Clinical Questions 1 ALS に対してリルゾールは推奨されるか

【評価シート】

●アウトカム：ALSFERS-R の低下抑制

参考とした症例集積研究

確実性評価 (Certainty assessment)							結果の要約 (Summary of findings)			エビデ ンスの 確実性 (Certainty)	重要性
研究	研究 デザイン	バイアス リスク	非 一貫性	非 直接性	不 精確性	その他 の検討	患者数		効果		
Mandrioli 2018	前向き 観察研究	非常に 深刻	深刻	深刻	非常に 深刻	治療期 間の差 の検討 あり	575 90% ≥ 228 90% < 347	106	0.69 vs. 0.86 vs. 0.83 90% ≥ 治療 vs. 90% < 治療 vs. 非投与 (点 / 月)	非常に 低い	重大
Watanabe 2015	後ろ向き 観察研究	非常に 深刻	深刻	深刻	非常に 深刻		265	186	Estimate impact - 1.05 (- 2.58 ~ 0.49)	非常に 低い	重大

●アウトカム：非気管切開生存期間の延長

確実性評価 (Certainty assessment)							結果の要約 (Summary of findings)				エビデ ンスの 確実性 (Certainty)	重要性
研究	研究 デザイン	バイアス リスク	非 一貫性	非 直接性	不 精確性	その他 の検討	患者数		効果			
Bensimon 1994	RCT	深刻では ない	深刻では ない	深刻では ない	深刻		77	78	12m 0.43 (0.24 ~ 0.77) end of study period 0.66 (0.42 ~ 1.02)	532 vs. 449 (日, 中央値)	⊕⊕⊕○ 中	重大
Lacomblez 1996	RCT	深刻では ない	深刻では ない	深刻では ない	深刻では ない	容量勾 配	50mg : 237 100mg : 236 200mg : 244	242	12m Log-dose 0.90 (0.85 ~ 0.95) 50mg 0.72 (0.52 ~ 0.99) 100mg 0.57 (0.41 ~ 0.80) 200mg 0.57 (0.41 ~ 0.79) 18m Log-dose 0.91 (0.87 ~ 0.96) 50mg 0.76 (0.59 ~ 0.99) 100mg 0.65 (0.50 ~ 0.85) 200mg 0.61 (0.47 ~ 1.80)		⊕⊕⊕⊕ 高い	重大
Bensimon 2002	RCT	深刻では ない	深刻では ない	深刻では ない	深刻		82	86		両群に有 意差なし	⊕⊕⊕○ 中	重大
Yanagisawa 1997	RCT	深刻	深刻では ない	深刻では ない	深刻		98	97			⊕⊕○○ 低い	重大

参考とした症例集積研究

確実性評価 (Certainty assessment)							結果の要約 (Summary of findings)				エビデンスの 確実性 (Certainty)	重要性
研究	研究 デザイン	バイアス リスク	非 一貫性	非 直接性	不 精確性	他の 検討	患者数		効果			
							リル ゾール 内服治 療群	無治療群 (偽薬群 または非 投与群)	ハザード比 (95%信頼区間)	生存期間 リルゾール 群 vs. 対照 群		
Georgoupoulou 2013	前向き 観察研究	深刻	深刻	深刻	深刻		133	60	NA	38 vs. 31 (月, 中央値)	⊕○○○ 非常に低い	重大
Chen 2016	前向き 観察研究	深刻	深刻	深刻	深刻		415	1,125	0.855 (0.685~1.068)	67 vs. 64 (月, 中央値)	⊕○○○ 非常に低い	重大
Mandrioli 2018	前向き 観察研究	深刻	深刻	深刻	深刻	治療期 間の差 も検討 あり	573	108	0.98 (0.97~0.99) ただし、多変量解析に て罹患期間の75%以上 の期間で内服した場合	26 vs. 26 (月, 中央値)	⊕○○○ 非常に低い	重大
Traynor 2003	後ろ向き 観察研究	深刻	深刻	深刻	深刻		149	97	No riluzole use 1.08 (0.78~1.48)	14.3 vs. 10.2 (月, 中央値)	⊕○○○ 非常に低い	重大
Calvo 2017	後ろ向き 観察研究	深刻	深刻	深刻	深刻		2,053	595	単変量解析 1.04 (0.90~1.20) 多変量解析 0.79 (0.64~0.98)	43 vs. 43 (月, 中央値)	⊕○○○ 非常に低い	重大
Watanabe 2015	後ろ向き 観察研究	深刻	深刻	深刻	深刻		265	186	1.41 (1.03~1.92) riluzole non-use vs. use		⊕○○○ 非常に低い	重大
Fang 2018	後ろ向き 観察研究	深刻	深刻	深刻	深刻	King's Stage 別の延 長効果 評価	50mg: 237 100mg: 236 200mg: 244	242	Combined treatment group at stage 4 0.53 (0.35~0.81)		⊕○○○ 非常に低い	

●アウトカム：重大な有害事象・副作用の出現

確実性評価 (Certainty assessment)							結果の要約 (Summary of findings)				エビデンスの 確実性 (Certainty)	重要性
研究	研究 デザイン	バイアス リスク	非 一貫性	非 直接性	不 精確性	他の 検討	患者数		効果			
							リルゾール内服 治療群	無治療群 (偽薬群 または非 投与群)	相対 (95%信 頼区間)	絶対 (95%信 頼区間)		
Bensimon 1994	RCT	深刻では ない	深刻では ない	深刻では ない	深刻		77	78	推定不可		⊕⊕⊕○ 中	重大
Lacomblez 1996	RCT	深刻では ない	深刻では ない	深刻では ない	深刻	容量 勾配	50mg: 237 100mg: 236 200mg: 244	242	推定不可		⊕⊕⊕○ 中	重大
Bensimon 2002	RCT	深刻では ない	深刻では ない	深刻では ない	深刻		82	86	推定不可		⊕⊕⊕○ 中	重大
Yanagisawa 1997	RCT	深刻では ない	深刻では ない	深刻では ない	深刻		98	97	推定不可		⊕⊕⊕○ 中	重大
Inoue-Shibui 2019	対照のない 後ろ向き観 察研究	深刻	深刻	深刻	深刻			92	推定不可		⊕○○○ 非常に低い	

【GRADE エビデンス・プロファイル】

RCT を SR の対象とし、症例集積研究はあくまで参考とした。

アウトカム「ALSFRS-R の低下抑制」, 「QOL の改善効果」について RCT は認めなかった。

確実性評価 (Certainty assessment)							結果の要約 (Summary of findings)				エビデンスの確実性 (Certainty)	重要性
研究の数	研究デザイン	バイアスリスク	非一貫性	非直接性	不精確性	その他の検討	患者数		効果			
ALSFRS-R スコアの低下抑制												
0												
非気管切開生存期間の延長効果												
4	RCT	深刻ではない	深刻ではない	深刻ではない	深刻ではない							
呼吸機能の低下抑制												
0												
重大な副作用の出現												
4	RCT	深刻ではない	深刻ではない	深刻ではない	深刻ではない							
QOL の改善												
0												

【定性的システマティックレビュー】

CQ1：ALS 患者においてリルゾールは推奨されるか	
P	ALS 患者
I	リルゾール内服
C	プラセボ内服
臨床的文脈	筋萎縮性側索硬化症 (amyotrophic lateral sclerosis : ALS) の病態はいまだ解明されておらず、致死的な進行を呈する疾患であるため有効な治療法の確立に対する要求は非常に大きい。これまでに ALS の病態仮説としてグルタミン酸の過剰放出による運動神経死の誘導が考えられており、病態進行の一因であるとされている。世界各国で ALS の治療薬として承認されているリルゾールはグルタミン酸の放出抑制作用を持ち、疾患の進行抑制に寄与すると考えられている。一方で、実臨床におけるその効果の実感が持ちにくい点や、有害事象やコストへの配慮も必要である。以上より、この問題の優先順位は高いと考えられる。

O1	ALSFRS-R スコアの低下抑制
非直接性のまとめ	海外からの前向き観察研究 1 編、本邦からの後ろ向き観察研究 1 編の報告とも不明確な交絡因子の存在があり非直接性の問題は深刻と判断した。
バイアスリスクのまとめ	バイアスリスクは、観察研究であり、その他の NIV の使用率やケアの介入などに差を認めるため非常に深刻と判断した。
非一貫性・その他のまとめ	非一貫性は低いと判断した。
コメント	エビデンスの確実性は「とても低い (D)」と判断した。

O2	非気管切開生存期間の延長
非直接性のまとめ	本アウトカムに関連する RCT は 4 編、参考としての前向き観察研究 3 編、後ろ向き観察研究 4 編であった。RCT 3 編は海外からの報告であり人種以外の非直接性の問題はないと判断した。本邦からの RCT は、アウトカムが複合アウトカムの一部として評価されていた。RCT における HR を K-M 曲線より算出しメタ解析を行った。また、参考とした観察研究は、研究デザイン特性上、バイアスリスクは深刻と判断した。
バイアスリスクのまとめ	海外からの RCT 3 編のバイアスリスクは問題なしと判断した。本邦からの RCT では研究予定期間未満の脱落例が多くバイアスリスクは深刻と判断した。RCT 4 編の統合でのバイアスリスクは軽度と判断した。参考とした観察研究のバイアスリスクは非常に深刻と判断した。
非一貫性・そのまとめ	RCT は 4 編の非一貫性については効果の結論に差異があるが、対照の拡大などがあるため、軽度と判断した。参考とした観察研究はそのデザイン上、非一貫性は非常に深刻と判断した。
コメント	エビデンスの確実性は海外からの RCT 3 編の統合では「高 (A)」, 本邦の RCT は脱落例が多くバイアスリスクが含まれるため、RCT 4 編の統合では「中 (B)」と判断した。観察研究で得られた知見のエビデンスの確実性は「非常に低い (D)」と判断した。全般的なエビデンスの確実性は RCT 4 編の統合とし「中 (B)」と判断した。

○3	呼吸機能の低下抑制
非直接性のまとめ	
バイアスリスクのまとめ	
非一貫性・その他のまとめ	
コメント	複数の RCT で、呼吸機能について治療開始時と経時的評価がなされているが、介入の有無にて比較された情報がなく評価が困難である。

○4	重大な副作用・有害事象の出現
非直接性のまとめ	RCT 4 編、対照群のない後ろ向き観察研究 1 編が対象となった。RCT では海外から 3 編、本邦から 1 編であり非直接性の問題はないと判断した。参考とした観察研究は、研究デザイン上、非直接性は非常に深刻と判断した。
バイアスリスクのまとめ	RCT 4 編のバイアスリスクは、1 編で脱落例が多いため、軽度であると判断した。対照群のない症例集積研究 1 編は、研究デザイン上、バイアスリスクが深刻と判断した。
非一貫性・その他のまとめ	RCT 4 編、対照群のない症例集積研究 1 編が対象となった。RCT では非一貫性は問題ないと判断された。症例集積研究の結果はコメントにとどめた。
コメント	全般的なエビデンスの確実性は「中 (B)」と判断し、本邦の研究で報告された間質性肺炎については「低 (C)」と判断した。

○5	QOL の改善効果
非直接性のまとめ	
バイアスリスクのまとめ	
非一貫性・その他のまとめ	
コメント	複数の RCT で、呼吸機能について治療開始時と経時的評価がなされているが、介入の有無にて比較された情報がなく評価が困難である。

【SR レポートのまとめ】

CQ 1 の検討は 4 つの RCT が主軸となり、その後の 3 編の対照群のある前向き、4 編の対照群のある後ろ向き観察研究から、エビデンスレベルの低下は否めないが、新たな知見が得られている。また、対照群のない観察研究は除外したが、人種差の観点から日本人を対象とした研究は重要と考え、1 編の対照群のない後ろ向き観察研究も引用した。

CQ 1 では、① ALSFRS-R スコアの低下抑制、② 非気管切開生存期間の延長効果、③ 呼吸機能の低下抑制、④ 重大な副作用の出現、⑤ QOL 改善効果、という 5 つのアウトカムに関してシステマティックレビュー (SR) を行った。アウトカムごとの採用文献は下表のとおり。

① ALSFRS-R スコアの低下抑制

本アウトカムに関係する文献は、1 編の対照群のある前向き、1 編の対照群のある後ろ向き観察研究のみであった。Mandrioli ら (2018) の対照群のある前向き観察研究では、診断からの罹病期間の 90% 以上でリルゾールを服用した患者で、月々の ALSFRS-R の低下値が有意に低い可能性が示されたが (リルゾール非服薬群 0.83, 90% 以下服用 0.86, 90% 以上服用 0.69, $p=0.016$)、各群のベースラインでの ALSFRS-R は不明で、評価タイミングの明瞭な記載はなかった。また、Watanabe ら (2015) の対照群のある後ろ向き研究では riluzole は ALSFRS-R の経時的変化に有意な影響を及ぼさなかった。両研究ともに、バイアス、不正確さは深刻と判断し、エビデンスの確実性は非常に低い (D) と考えられた。

② 非気管切開生存期間の延長効果

4 つの RCT が主軸となり、その後の 3 編の対照群のある前向き、4 編の対照群のある後ろ向き観察研究から、エビデンスレベルの低下は否めないが、real world に則した新たな知見が得られた。

Bensimon ら (1994) の RCT では、わずかではあるがリルゾール 100mg 服用の有意な非気管切開生存期間の延長が示され、また、球麻痺発症のほうが四肢発症より治療効果が得られやす

い可能性が示された。Lacombelzら(1996)のRCTでは容量設定(50-100-200mg)がなされ、100mgと200mg服用群で、Bensimonら(1994)のRCTと同様にわずかな非気管切開生存期間の延長が示された。Yanagisawaら(1997)のRCTは、日本人を対象に施行され、複数設定された評価項目はいずれも有意差を認めなかったが、脱落例が多く評価が困難な結果であった。Bensimonら(2002)のRCTはこれまでのRCTでは除外されていた高齢または重症患者を対象に施行され、有意差は示されなかった。

観察研究ではRCTに比し、より長期の非気管切開生存期間延長を示したものが多く、その理由として、RCTではより厳密な対象患者組み入れ・除外基準が設定され、診断から治療開始までの期間が長く、追跡期間が短かったことなどが要因として考察されている。前向き観察研究では、リルゾール服用がNIVや経腸栄養よりも非気管切開生存期間延長効果が大きい可能性が示された(Georgouloupoulou 2003)。また、リルゾールのより長期間の服用(Chen 2016)や、罹病期間の75%以上での服用(Mandrioli 2018)が非気管切開生存期間延長効果に関与する可能性が示された。一方、Traynorら(2003)の後ろ向き観察研究では、リルゾールの効果は一過性であり、長期服用では効果が消失する可能性、さらに球麻痺発症や高齢発症で効果が得やすい可能性が示唆された。また、Lacombelzら(1996)のRCTを後ろ向きに解析したFangら(2018)の観察研究では、リルゾールはKing's clinical stage 4(経管栄養または非侵襲的人工呼吸使用)の期間を延長する可能性が示されたが、同RCTではstage 1の患者が対象となっておらず、解釈に注意が必要である。また、日本人を対象としたWatanabeら(2015)の対照群のある後ろ向き観察研究では、非気管切開生存期間延長効果が示唆された。

③呼吸機能の低下抑制

本アウトカムに関係する文献は認めない。複数のRCTで、治療開始時と経時的な評価がなされているが、群間を比較した情報が無く、評価が困難である。

④重大な副作用・有害事象^{注)}の出現

上記4つのRCTで詳細に報告され、3つのRCT(Bensimon 1994, Lacombelz 1996, Bensimon 2002)では同様の傾向が示されている。Bensimonら(1994)のRCTでは、リルゾール服用群で筋力低下、痙縮、血圧上昇、肝酵素上昇を多く認めた。Lacombelzら(1996)のRCTでは用量依存性に正常値の3~5倍の肝酵素上昇を認め、服薬中止で改善が確認された。肝酵素上昇はエビデンスの確実性は高く(A)、留意する必要があるが、3つのRCTすべてで、重大な安全性の懸念はなく、リルゾールは忍容性が高く、副作用を有益性が大きく上回っていると考察されている。

Yanagisawaら(1997)のRCTでは、貧血(リルゾール群15.3%、プラセボ群5.2%)が有意に増加したが詳細は不明である。

また、Yanagisawaら(1997)のRCTで1例(1%)、Shibuiら(2019)の対照群のない後ろ向き観察研究で3例(4.3%)の間質性肺炎が報告されている。エビデンスの確実性は低い(C)が、2編はともに日本での研究であり、今後の報告の集積が必要と考えられる。

^{注)}：「副作用」は当該薬が直接の原因と考えられる望ましくない事象を指し、「有害事象」は患者に生じた好ましくない医学的事象で、薬剤投与(介入)と時間的に関連が示唆され、投与した薬剤との因果関係は問わないすべての事象を指す。

⑤QOL改善効果

本アウトカムに関係する文献は認めない。

[Evidence to Decision (EtD) table]

Minds 診療ガイドライン作成マニュアル 2020 ver.3.0, RC-7 EtD フレームワーク参照の上作成 RCT を SR の対象とし、症例集積研究はあくまで参考とした。

CQ 1: ALS 患者においてリルゾールは推奨されるか	
P	ALS 患者
I	リルゾール内服
C	プラセボ内服
O	ALSFRS-R スコアの低下抑制; 非気管切開生存期間の延長効果; 呼吸機能低下抑制; QOL の改善効果; 重篤な副作用・有害事象の出現

基準 1. 問題: この問題は優先事項か?		
判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<input type="radio"/> いいえ <input type="radio"/> おそらくいいえ <input type="radio"/> おそらくはい <input checked="" type="radio"/> はい <input type="radio"/> さまざま <input type="radio"/> わからない	<p>ALS の病態はいまだ解明されておらず、致死的な進行を呈する疾患であるため有効な治療法の確立に対する要求は非常に大きい。これまでに ALS の病態仮説としてグルタミン酸の過剰放出による運動神経死の誘導が考えられており、病態進行の一因であるとされている。世界各国で ALS の治療薬として承認されているリルゾールはグルタミン酸の放出抑制作用を持ち、疾患の進行抑制に寄与すると考えられている。一方で、臨床において筋萎縮・筋力低下の改善効果を認めず、有害事象のリスクやコストへの配慮も必要である。以上よりこの問題は優先事項であると考えられる。</p>	

基準 2. 望ましい効果: 予想される望ましい効果はどの程度のものか?																	
判断	リサーチエビデンス	追加的考察															
<input type="radio"/> わずか <input checked="" type="radio"/> 小さい <input type="radio"/> 中 <input type="radio"/> 大きい	<p>アウトカムとして ALSFRS-R スコアの低下抑制および非気管切開生存期間の延長効果の 2 点が評価可能であった。非気管切開生存期間の延長効果は RCT 4 編から 18 ヶ月後の生存をアウトカムとして統合解析を行った。結果から、出版バイアスはなく 18 ヶ月時点での HR をもってリルゾール内服の望ましい効果を認めた。また、RCT のなかでバイアスリスクが否定できない Yanagisawa らの研究を除き、エビデンスの確実性が「高」と判断される海外からの 3 編の RCT の統合解析においても出版バイアスは認めず、18 ヶ月後の死亡の HR は 0.92 [98% 信頼区間 0.86 ~ 0.99] となり、その効果はより強固に確認された。ALSFRS-R スコアの低下抑制について RCT の報告はなく、観察研究 2 編のみが参考となるデータであった。観察研究では、それぞれの研究においてそのデザイン、観察期間や母集団の差異によるバイアスリスクが深刻であるため、あくまで参考として提示した。以上よりリルゾールの望ましい効果の程度は小さいと考えられる。</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>項目</th> <th>研究</th> <th>効果指標</th> <th>結果の要約</th> <th>p 値</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">ALSFRS-R スコアの低下抑制 (RCT ではなく参考資料)</td> <td>Mandrioli 2018</td> <td>ALSFRS-R スコアの月ごとの低下値</td> <td>リルゾール非投与 0.83 (± 0.69)</td> <td>罹病期間の 90% 未満のリルゾール投与 0.86 (± 0.85)</td> <td rowspan="2">0.016</td> </tr> <tr> <td>Watanabe 2015</td> <td>ALSFRS-R に対するリルゾールの効果推定値</td> <td>Estimate impact (95% 信頼区間)</td> <td>罹病期間の 90% 以上のリルゾール投与 0.69 (± 0.67)</td> </tr> </tbody> </table>	項目	研究	効果指標	結果の要約	p 値	ALSFRS-R スコアの低下抑制 (RCT ではなく参考資料)	Mandrioli 2018	ALSFRS-R スコアの月ごとの低下値	リルゾール非投与 0.83 (± 0.69)	罹病期間の 90% 未満のリルゾール投与 0.86 (± 0.85)	0.016	Watanabe 2015	ALSFRS-R に対するリルゾールの効果推定値	Estimate impact (95% 信頼区間)	罹病期間の 90% 以上のリルゾール投与 0.69 (± 0.67)	
項目	研究	効果指標	結果の要約	p 値													
ALSFRS-R スコアの低下抑制 (RCT ではなく参考資料)	Mandrioli 2018	ALSFRS-R スコアの月ごとの低下値	リルゾール非投与 0.83 (± 0.69)	罹病期間の 90% 未満のリルゾール投与 0.86 (± 0.85)	0.016												
	Watanabe 2015	ALSFRS-R に対するリルゾールの効果推定値	Estimate impact (95% 信頼区間)	罹病期間の 90% 以上のリルゾール投与 0.69 (± 0.67)													

基準 3. 望ましくない効果: 予想される望ましくない効果はどの程度のものか?		
判断	リサーチエビデンス	備考
<input type="radio"/> 大きい <input type="radio"/> 中 <input checked="" type="radio"/> 小さい <input checked="" type="radio"/> わずか	<p>RCT 4 編にてプラセボと比較したリルゾール内服の有害事象の発生頻度が検討されている。いずれの文献においても有害事象全体の出現頻度にプラセボ群、リルゾール内服群の間に有意差はなく、安全性に問題はないと考えられた。しかし、薬剤内服と関連があると考えられる肝酵素異常の頻度は有意に高いとする報告もあり、薬剤用量依存性に正常値の 3 ~ 5 倍の肝酵素上昇を認め、服薬中止での改善が確認されている。また、本邦の研究では、RCT 1 編から貧血 (リルゾール群 15.3%、プラセボ群 5.2%) が有意差をもって増加し、リルゾール内服群に 1% の間質性肺炎が報告され、本邦からの対照群のない後ろ向き観察研究 1 編からリルゾール内服例の 4% に間質性肺炎の出現が報告された。さらに、本邦における本薬剤 (リルテック®) の使用成績調査において、安全性解析対象症例 1,997 例中、567 例 (28.4%) に何らかの有害事象 (臨床検査値異常を含む) が認められ、主な副作用は ALT (GPT) 上昇 138 例 (6.9%)、AST (GOT) 上昇 132 例 (6.6%)、悪心、γ-GTP 上昇各 75 例 (各 3.8%) などであった。また、18 ヶ月を超えて投与した 485 例において、副作用発現率は、20.2% であった。加えて国内臨床試験、使用成績調査および特別調査の結果を合わせて算出された重大な副作用としてはアナフィラキシー様症状 (頻度不明)、好中球減少 (0.1% 未満)、間質性肺炎 (0.1%)、肝機能障害、黄疸 (0.3%) とされている。概ね忍容性は高かったことが報告されている。以上より予測される有害事象の程度は小さい、あるいはわずかと考えられた。</p>	

基準 4. エビデンスの確実性：効果に関する全体的なエビデンスの確実性はどの程度のものか？													
判断	リサーチエビデンス										追加的考察		
○非常に弱い ○弱 ●中 ○強 ○採用研究なし	確実性評価 (Certainty assessment)							結果の要約 (Summary of findings)		エビデンスの確実性 (Certainty)	重要性		
	項目	研究数	研究デザイン	バイアスリスク	非直接性	非一貫性	不精確性	出版バイアス	患者数			Random effect model Hazard ratio (95%信頼区間)	
									リルゾール内服群				無治療群 (偽薬群または非投与群)
	ALSFRS-Rスコアの低下抑制	(2)	(症例集積研究)										
	非気管切開生存期間の延長効果	4 (7)	RCT (症例集積研究)	軽度	深刻ではない	深刻ではない	深刻ではない	深刻ではない	493	503	0.93 (0.88 ~ 1.00)	中 ⊕⊕⊕○	重要
	呼吸機能の低下抑制	0											
	重大な副作用の出現	4 (1)	RCT (症例集積研究)	軽度	深刻ではない	深刻ではない	深刻ではない	深刻ではない	493	503		中 ⊕⊕⊕○	重要
	QOLの改善効果	0											

基準 6. 効果のバランス：望ましい効果と望ましくない効果のバランスは介入もしくは比較対照を支持するのか？		
判断	リサーチエビデンス	追加的考察
○比較対照が優位 ○比較対照がおそらく優位 ○介入も比較対照もいずれも優位でない ●おそらく介入が優位 ○介入が優位	前述のとおり、リルゾールは非気管切開生存期間の延長効果がRCTで認められており、また、あくまで参考所見ではあるが、ALSFRS-Rスコアの低下抑制も期待される報告もある。一方で、RCTにおいて全般的な忍容性は高いことからALSにおいてリルゾール内服が支持される。ただし、エビデンスの確実性の低い報告となるが、本邦から間質性肺炎などの重篤な望ましくない効果の指摘もあるため注意を要する。以上より「おそらく治療介入が優位」と考えられる。	

基準 9. 容認性：この選択肢は重要な利害関係者にとって妥当なものか？		
判断	リサーチエビデンス	追加的考察
○いいえ ○おそらくいいえ ○おそらくはい ●はい ○さまざま ○わからない	リルゾールは1回1錠、1日2回（朝および夕食前）、1日量として100mgを連日経口内服する。薬価は先発品で1錠1374.3円、後発品で1錠596.2円（いずれも2022年2月現在）であり費用がかかるが、指定難病による医療費補助の対象疾患である。以上より、リルゾールの使用は妥当な選択肢と考えられる。	

基準 10. 実行可能性：その介入は実行可能か？		
判断	リサーチエビデンス	追加的考察
○いいえ ○おそらくいいえ ○おそらくはい ●はい ○さまざま ○わからない	本治療はALSに対して保険適用となっており、その実施に、特別な医療施設・医療資器材を必要としない。以上よりリルゾールの介入は実行可能と考えられる。	

Clinical Questions 2. ALS に対してエダラボンは推奨されるか

【評価シート】

●アウトカム：ALSFRS-R の低下抑制

メタアナリシスおよび RCT を SR の対象とした。

確実性評価 (Certainty assessment)							結果の要約 (Summary of findings)				エビデンスの 確実性 (Certainty)	重要性
							患者数		効果：ALSFRS-R スコアの 低下 (Mean ± SE)			
研究	研究 デザイン	バイアス リスク	非 直接性	非 一貫性	不 精確性	出版 バイアス	エダラ ボン群	プラセ ボ群	エダラボン 群	プラセボ群		
Abe 2014 Study 16 (MCI 186-16)	RCT	深刻では ない	深刻では ない	深刻では ない	深刻	深刻では ない	100	99	-5.70 ± 0.85	-6.35 ± 0.84	中 ⊕⊕⊕○	重要
Abe 2017 Study 18 (MCI 186-18)	RCT	深刻では ない	深刻では ない				13	12	-6.52 ± 1.78	-6.00 ± 1.83	中 ⊕⊕⊕○	重要
Abe 2017 Study 19 (MCI 186-19)	RCT	深刻では ない	深刻では ない				68	66	-5.01 ± 0.64	-7.50 ± 0.66	中 ⊕⊕⊕○	重要

●アウトカム：非気管切開生存期間の延長

RCT を SR の対象とし、長期間の評価は症例集積研究を参考とした。

確実性評価 (Certainty assessment)							結果の要約 (Summary of findings)		エビデンスの 確実性 (Certainty)	重要性	
							患者数	死亡または 気管切開 オッズ比 (95%信頼区間)			
研究	研究 デザイン	バイアス リスク	非 直接性	非 一貫性	不 精確性	出版 バイアス	エダラボン 群	プラセボ 群			
Abe 2014 Study 16 (MCI 186-16)	RCT	深刻では ない	深刻では ない	深刻では ない	深刻	深刻では ない	104	101	1.47 (0.24 ~ 8.99)	中 ⊕⊕⊕○	重要
Abe 2017 Study 18 (MCI 186-18)	RCT	深刻では ない	深刻では ない				13	12	3.00 (0.11 ~ 80.95)	中 ⊕⊕⊕○	重要
Abe 2017 Study 19 (MCI 186-19)	RCT	深刻では ない	深刻では ない				69	68	3.00 (0.12 ~ 74.94)	中 ⊕⊕⊕○	重要

観察研究

確実性評価 (Certainty assessment)					結果の要約 (Summary of findings)			エビデンスの 確実性 (Certainty)	重要性
研究	研究 デザイン	バイアス リスク	上昇 要因	非 直接性	患者数		死亡数や気管切開を行った患者数 およびそのハザード比 (95%信頼区間) (エダラボン群 vs. 対照群)		
					エダラボ ン群	対照群			
Okada 2018	対照群のある 後ろ向き研究	非常に 深刻	なし	深刻	27	30	HR 0.37 (0.20 ~ 0.74) KM p = 0.0046	非常に低い ⊕○○○	重大
Abraham 2019	対照群のある 前向き研究	非常に 深刻	なし	深刻	22	71	Death: 5人 vs. 10人 (p = 0.20) Baseline to death: 5.3 (5.6) vs. 4.8 (1.8) (p = 0.86)	非常に低い ⊕○○○	重大
Vu 2020	対照群のある 後ろ向き研究	非常に 深刻	なし	深刻	96	424	HR 0.77 (0.43 ~ 1.18) Time to event 340.4 (80.8) vs. 475.5 (201.4)	非常に低い ⊕○○○	重大
Houzen 2021	対照群のある 後ろ向き研究	非常に 深刻	なし	深刻	22	23	Coeff - 1.011 (0.507), p = 0.046, HR 0.36 (0.14 ~ 0.98)	非常に低い ⊕○○○	重大

●アウトカム：呼吸機能の低下抑制

メタアナリシスおよびRCTをSRの対象とした。

確実性評価 (Certainty assessment)							結果の要約 (Summary of findings)			エビデンスの 確実性 (Certainty)	重要性
研究	研究 デザイン	バイアス リスク	非 直接性	非 一貫性	非 精確性	出版 バイアス	患者数		効果		
							エダラ ボン群	プラセ ボ群	% FVCの変化 (Mean ± SE)		
Abe 2014 Study 16 (MCI 186-16)	RCT	深刻では ない	深刻では ない	深刻では ない	深刻	深刻では ない	100	99	- 14.57 ± 2.41 vs. - 17.49 ± 2.39	中 ⊕⊕⊕○	重要
Abe 2017 Study 18 (MCI 186-18)	RCT	深刻では ない	深刻では ない				13	12	- 18.75 ± 4.58 vs. - 15.69 ± 4.58	中 ⊕⊕⊕○	重要
Abe 2017 Study 19 (MCI 186-19)	RCT	深刻では ない	深刻では ない				67	66	- 15.61 ± 2.41 vs. - 20.40 ± 2.48	中 ⊕⊕⊕○	重要

●アウトカム：重大な副作用・有害事象の出現

メタアナリシスおよびRCTをSRの対象とし、症例集積研究も参考とした。

確実性評価 (Certainty assessment)							結果の要約 (Summary of findings)			エビデンスの 確実性 (Certainty)	重要性
研究	研究 デザイン	バイアス リスク	非 直接性	非 一貫性	非 精確性	出版 バイアス	患者数		効果		
							エダラ ボン群	プラセ ボ群	重篤な有害事象 オッズ比 (95%信頼区間)		
Abe 2014 Study 16 (MCI 186-16)	RCT	深刻では ない	深刻では ない	深刻では ない	深刻	深刻では ない	102	104	0.71 (0.36 ~ 1.41)	中 ⊕⊕⊕○	重要
Abe 2017 Study 18 (MCI 186-18)	RCT	深刻では ない	深刻では ない				13	12	1.50 (0.20 ~ 11.00)	中 ⊕⊕⊕○	重要
Abe 2017 Study 19 (MCI 186-19)	RCT	深刻では ない	深刻では ない				69	68	0.62 (0.26 ~ 1.45)	中 ⊕⊕⊕○	重要

観察研究

確実性評価 (Certainty assessment)					結果の要約 (Summary of findings)			エビデンス の確実性 (Certainty)	重要性
研究	研究 デザイン	バイアス リスク	上昇 要因	非 直接性	患者数		重篤な有害事象 オッズ比 (95%信頼区間)		
					エダラ ボン群	対照群			
Okada 2018	対照群のある 後ろ向き研究	非常に深刻	なし	非常に深刻	27	30	推定不可	非常に低い ⊕○○○	重大
Fortuna 2019	対照群のある 後ろ向き研究	非常に深刻	なし	非常に深刻	31	50	推定不可	非常に低い ⊕○○○	重大
Abraham 2019	対照群のある 前向き研究	非常に深刻	なし	非常に深刻	22	71	推定不可	非常に低い ⊕○○○	重大
Vu 2020	対照群のある 後ろ向き研究	非常に深刻	なし	非常に深刻	223	669	推定不可	非常に低い ⊕○○○	重大
Lunetta 2020	対照群のある 前向き研究	非常に深刻	なし	非常に深刻	331	290	推定不可	非常に低い ⊕○○○	重大
Houzen 2021	対照群のある 後ろ向き研究	非常に深刻	なし	深刻	22	23	推定不可	非常に低い ⊕○○○	重大

●アウトカム：QOLの改善効果

メタアナリシスおよびRCTをSRの対象とした。

確実性評価 (Certainty assessment)							結果の要約 (Summary of findings)				エビデンスの 確実性 (Certainty)	重要性
研究	研究 デザイン	バイアス リスク	非 直接性	非 一貫性	非 精確性	出版 バイアス	患者数		効果：ALSAQ-40 スコア の増加 (Mean ± SE)			
							エダラ ボン群	プラセ ボ群	エダラボン 群	プラセボ群		
Abe 2014 Study 16 (MCI 186-16)	RCT	深刻では ない	深刻では ない	深刻では ない	深刻	深刻では ない	95	95	19.60 ± 3.82	19.13 ± 3.79	中 ⊕⊕⊕○	重要
Abe 2017 Study 18 (MCI 186-18)	RCT	深刻では ない	深刻では ない				11	12	20.91 ± 5.71	26.33 ± 5.34	中 ⊕⊕⊕○	重要
Abe 2017 Study 19 (MCI 186-19)	RCT	深刻では ない	深刻では ない				68	64	17.25 ± 3.39	26.04 ± 3.53	中 ⊕⊕⊕○	重要

【GRADE エビデンス・プロファイル】

RCTをSRの対象とし、長期間の評価は症例集積研究を参考とした。

確実性評価 (Certainty assessment)							結果の要約 (Summary of findings)			エビデ ンスの 確実性 (Certainty)	重要性
研究 の数	研究 デザイン	バイアス リスク	非 直接性	非 一貫性	不 精確性	その他 の検討	患者数		相対 (95%信頼区間)		
							エダラボ ン群	対照群			
ALSFRS-Rスコアの低下抑制											
3	RCT	深刻では ない	深刻では ない	深刻では ない	深刻	不明	181	177	MD 1.63 (0.26, 3.00)	中 ⊕⊕⊕○	重大
非気管切開生存期間の延長効果											
3	RCT	深刻では ない	深刻では ない	深刻では ない	深刻	不明	186	181	OR 1.97 (0.48, 8.03)	中 ⊕⊕⊕○	重大
呼吸機能の低下抑制											
3	RCT	深刻では ない	深刻では ない	深刻では ない	深刻	不明	180	177	MD 2.99 (- 1.46, 7.44)	中 ⊕⊕⊕○	重大
重大な副作用・有害事象の出現											
3	RCT	深刻では ない	深刻では ない	深刻では ない	深刻	不明	184	184	OR 0.71 (0.42, 1.19)	中 ⊕⊕⊕○	重大
QOLの改善効果											
3	RCT	深刻では ない	深刻では ない	深刻では ない	深刻	不明	174	171	MD - 4.74 (- 11.18, 1.70)	中 ⊕⊕⊕○	重大

【定性的システマティックレビュー】

CQ 2：ALS 患者においてエダラボンは推奨されるか	
P	ALS 患者
I	エダラボン投与
C	プラセボ投与
臨床的文脈	筋萎縮性側索硬化症 (amyotrophic lateral sclerosis : ALS) は致死的な疾患であるため、有効な治療法の確立に対する期待は非常に大きい。ALS の病態はいまだ不明な点が多いが、酸化ストレスが病態進行の一因であるとされている。本邦や米国をはじめとして、エダラボンは ALS の治療薬として承認されており、抗酸化作用によって疾患の進行抑制に寄与すると考えられている。一方で、臨床の場において効果の実感が持ちにくく、有害事象の報告もあり、薬価の問題も懸念される。以上より、この問題の優先順位は高いと考えられる。

O1	
非直接性のまとめ	ALSFRS-R スコアの低下抑制 本アウトカムに関する文献として、メタアナリシス 1 編およびメタアナリシスに採用された RCT 3 編を採用した。RCT はすべて本邦からの報告であり、人種を含めて非直接性の問題は深刻ではないと判断した。
バイアスリスクのまとめ	RCT 3 編のバイアスリスクは深刻ではないと判断した。
非一貫性・その他のまとめ	$I^2 = 11\%$ から異質性も低いと考えられ、非一貫性の問題は深刻ではないと判断した。
コメント	エビデンスの確実性は「中 (B)」と判断した。

O2	
非直接性のまとめ	非気管切開生存期間の延長 本アウトカムに関連する RCT は 3 編、参考として RCT よりも長期間フォローアップを行った観察研究は対照群のある前向き研究が 1 編、対照群のある後ろ向き研究が 3 編であった。RCT はすべて本邦からの報告であり、人種を含めて非直接性の問題は深刻ではないと判断。観察研究は研究デザインの特性上、非直接性は深刻と判断した。
バイアスリスクのまとめ	RCT 3 編のバイアスリスクは深刻ではないと判断した。参考とした観察研究のバイアスリスクは非常に深刻と判断した。
非一貫性・その他のまとめ	RCT 3 編でメタアナリシスを行ったところ $I^2 = 0\%$ であり、異質性も低いと考えられ、非一貫性の問題は深刻ではないと判断した。参考とした観察研究はそのデザイン上、非一貫性は非常に深刻と判断した。
コメント	エビデンスの確実性は RCT 3 編は「中 (B)」と判断した。観察研究で得られた知見のエビデンスの確実性は「非常に低い (D)」と判断した。全般的なエビデンスの確実性は RCT 3 編の統合とし「中 (B)」と判断した。

O3	
非直接性のまとめ	呼吸機能の低下抑制 本アウトカムに関連するメタアナリシスは 1 編、RCT は 3 編であった。RCT はすべて本邦からの報告であり、人種を含めて非直接性の問題は深刻ではないと判断した。
バイアスリスクのまとめ	RCT であり、バイアスリスクは深刻ではないと判断した。
非一貫性・その他のまとめ	$I^2 = 0\%$ であり、異質性も低いと考えられ、非一貫性の問題は深刻ではないと判断した。
コメント	エビデンスの確実性は「中 (B)」と判断した。

O4	
非直接性のまとめ	重大な副作用・有害事象の出現 本アウトカムに関連するメタアナリシスは 1 編、RCT は 3 編であった。対照群のある前向き研究 2 編、対照群のある後ろ向き研究 4 編を参考とした。RCT はすべて本邦からの報告であり、人種を含めて非直接性の問題は深刻ではないと判断した。
バイアスリスクのまとめ	RCT であり、バイアスリスクは深刻ではないと判断した。
非一貫性・その他のまとめ	$I^2 = 0\%$ であり、異質性も低いと考えられ、非一貫性の問題は深刻ではないと判断した。
コメント	エビデンスの確実性は「中 (B)」と判断した。

O5	
非直接性のまとめ	QOL の改善効果 本アウトカムに関連するメタアナリシスは 1 編、RCT は 3 編であった。RCT はすべて本邦からの報告であり、人種を含めて非直接性の問題は深刻ではないと判断した。
バイアスリスクのまとめ	RCT であり、バイアスリスクは深刻ではないと判断した。
非一貫性・その他のまとめ	$I^2 = 0\%$ であり、異質性も低いと考えられ、非一貫性の問題は深刻ではないと判断した。
コメント	エビデンスの確実性は「中 (B)」と判断した。

【SRレポートのまとめ】

CQ2の検討は3つのRCTを対象としたメタアナリシスを主軸とし、新たな知見が得られている。CQ2では、①ALSFRS-Rスコアの低下抑制、②非気管切開生存期間の延長効果、③呼吸機能の低下抑制、④重大な副作用・有害事象の出現、⑤QOLの改善効果の5つのアウトカムに関してシステマティックレビュー（SR）を行った。

①ALSFRS-Rスコアの低下抑制

メタアナリシス1編およびメタアナリシスに採用されたRCT3編を採用した。12週間の前観察期におけるALSFRS-Rの低下が-1~-4であった患者において、エダラボン群はプラセボ群に比べ24週間後のALSFRS-Rの低下が抑制されることが示された〔平均差1.63（95%信頼区間：0.26, 3.00）〕。ただし、組み入れられた3つの試験は患者背景に違いがあり、2編は早期ALS患者（ALS重症度分類（厚生省特定疾患神経変性疾患調査研究班1998年）1もしくは2）を、1編は進行期ALS患者（ALS重症度分類3）を対象としていた。各RCT結果をみると、早期を対象とした研究においてエダラボンはALSFRS-Rスコアの低下を抑制していたが、進行期では有意な効果は認められなかった。以上より、エダラボンはより早期において有用であることが示された。

②非気管切開生存期間の延長効果

RCT3編を採用し、より長期間の評価においては対照群のある前向き観察研究1編（Abraham 2019）と対照群のある後ろ向き観察研究3編（Okada 2018, Vu 2020, Houzen 2021）を参考とした。

3編のRCTにおいて24週間の治療期間における死亡者数をオッズ比で評価し、メタアナリシスを作成した。3編すべてにおいて、エダラボン群とプラセボ群における気管切開や死亡の発生率に有意差は認められなかった〔オッズ比1.97（95%信頼区間：0.48, 8.03）〕。

また、2編の対照群のある後ろ向き研究（Okada 2018, Houzen 2021）ではエダラボン群で有意な非気管切開生存期間の延長が示されたが、2編とも発症からの生存期間を計測しており、背景因子の差や不完全なフォローアップが存在する可能性が指摘された。一方、1編の対照群のある前向き研究（Abraham 2019）や1編の対照群のある後ろ向き研究（Vu 2020）ではエダラボン群とその他の治療群で有意差を認めなかったが、両報告ともに交絡の調整が不十分である可能性が指摘された。

③呼吸機能の低下抑制

メタアナリシス1編およびメタアナリシスに採用されたRCT3編を採用した。エダラボン群とプラセボ群で%FVCの低下に有意差はみられなかった〔平均差2.99（95%信頼区間：-1.46, 7.44）〕。組み入れられたRCT3編は患者背景に違いがあり、2編は早期ALS患者（ALS重症度分類1もしくは2）を、1編は進行期ALS患者（ALS重症度分類3）を対象としていた。早期においてエダラボン群で%FVCの低下が抑制される傾向にあったものの、3編ともに有意差はなく、統合した結果も有意ではなかった。

④重大な副作用・有害事象^{注)}の出現

メタアナリシス1編およびメタアナリシスに採用されたRCT3編を採用し、対照群のある前向き研究2編（Abraham 2019, Lunetta 2020）、対照群のある後ろ向き研究4編（Fortuna 2019, Houzen 2021, Okada 2018, Vu 2020）、添付文書情報を参考とした。

RCT3編ともに重大な有害事象の発生率にはエダラボン群とプラセボ群で有意差はみられなかった。RCT3編ともに腎機能障害のない患者を対象としていた点に留意する必要があるが、重

大な安全性の懸念はないことからエダラボンは忍容性が高く、有益性が有害性を大きく上回っていると考察されていた。観察研究ではアナフィラキシーが1例報告されているが、概ね忍容性は高かったことが報告されていた。添付文書情報では重大な副作用として急性腎不全(0.26%)・ネフローゼ症候群(0.02%)・劇性肝炎(頻度不明)・肝機能障害(0.24%)・血小板減少(0.08%)・顆粒球減少(頻度不明)・播種性血管内凝固症候群(0.08%)・急性肺障害(頻度不明)・横紋筋融解症(頻度不明)・ショック/アナフィラキシー(頻度不明)が記載されており、エダラボンが投与された総症例数317例中46件(11.7%)の副作用が報告されている。主な副作用は発疹4件(1.3%)、肝障害4件(1.3%)、高血圧3件(0.9%)、 γ -GTP上昇3件(0.9%)、尿中ブドウ糖陽性3件(0.9%)等であった。

※)：「副作用」は当該薬が直接の原因と考えられる望ましくない事象を指し、「有害事象」は患者に生じた好ましくない医学的事象で、薬剤投与(介入)と時間的に関連が示唆され、投与した薬剤との因果関係は問わないすべての事象を指す。

⑤QOLの改善効果

メタアナリシス1編およびメタアナリシスに採用されたRCT3編を採用した。エダラボン群とプラセボ群で40-item amyotrophic lateral sclerosis assessment questionnaire (ALSAQ-40)の増加に有意差は認められなかった[平均差-4.74(95%信頼区間:-11.18, 1.70)]。組み入れられた3つの試験は患者背景に違いがあり、2編は早期ALS患者(ALS重症度分類1もしくは2)を、1編は進行期ALS患者(ALS重症度分類3)を対象としていた。3編ともに有意差はなく、統合した結果も有意ではなかった。

[Evidence to Decision (EtD) table]

Minds 診療ガイドライン作成マニュアル 2020 ver.3.0, RC-7 EtD フレームワーク参照の上作成。

RCTをSRの対象とし、症例集積研究はあくまで参考とした。

CQ 2：ALS患者においてエダラボンは推奨されるか	
P	ALS患者
I	エダラボン投与
C	プラセボ投与
O	ALSFRS-Rスコアの低下抑制；非気管切開生存期間の延長効果；呼吸機能低下抑制；QOLの改善効果；重大な副作用・有害事象の出現

基準 1. 問題：この問題は優先事項か？		
判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<input type="radio"/> いいえ <input type="radio"/> おそらくいいえ <input type="radio"/> おそらくはい <input checked="" type="radio"/> はい <input type="radio"/> さまざま <input type="radio"/> わからない	ALSは致死的な疾患であるため、有効な治療法の確立に対する期待は非常に大きい。ALSの病態はいまだ不明な点が多いが、酸化ストレスが病態進行の一因であるとされている。本邦や米国をはじめとして、エダラボンはALSの治療薬として承認されており、抗酸化作用によって疾患の進行抑制に寄与すると考えられている。一方で、臨床場において効果の実感が持ちにくく、有害事象の報告もあり、薬価の問題なども懸念される。以上より、この問題は優先事項であると考えられた。	

基準 2. 望ましい効果：予想される望ましい効果はどの程度のものか？																																															
判断	リサーチエビデンス	追加的考察																																													
<input type="radio"/> わずか <input type="radio"/> 小さい <input checked="" type="radio"/> 中 <input type="radio"/> 大きい <input type="radio"/> さまざま <input type="radio"/> わからない	<p>アウトカムとして ALSFRS-R スコアの低下抑制・非気管切開生存期間の延長効果・呼吸機能の低下抑制・QOLの改善効果の4点が評価可能であった。メタアナリシスを用いて有意な結果が得られたものは ALSFRS-R スコアの低下抑制のみであった。12 週間の前観察期における ALSFRS-R スコアの低下が -1 ~ -4 であった患者において、エダラボン群はプラセボ群に比べ 24 週間後の ALSFRS-R スコアの低下が抑制されることが示された (平均差 1.63 (95%信頼区間: 0.26, 3.00))。ただし、組み入れられた 3 つの試験は患者背景に違いがあり、2 編は早期 ALS 患者 (ALS の重症度基準 (厚生省特定疾患神経変性疾患調査研究班 1998 年) 1 もしくは 2) を、1 編は進行期 ALS 患者 (ALS の重症度基準 3) を対象としていた。各 RCT の結果を見ると、早期を対象とした研究においてエダラボンは ALSFRS-R スコアの低下を抑制していたが、進行期では有意な効果は認められなかったことから、エダラボンは早期において有用であることが示された。以上よりエダラボンの望ましい効果の程度は中と考えられた。</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Study or Subgroup</th> <th colspan="2">Experimental</th> <th colspan="2">Control</th> <th colspan="2">Mean Difference</th> </tr> <tr> <th>Mean</th> <th>SD</th> <th>Mean</th> <th>SD</th> <th>IV, Fixed, 95% CI</th> <th>IV, Fixed, 95% CI</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Abe 2014</td> <td>-3.1</td> <td>6.5</td> <td>-6.25</td> <td>8.36</td> <td>99</td> <td>34.4%</td> <td>0.65 [-1.69, 2.99]</td> </tr> <tr> <td>Abe 2017</td> <td>-5.01</td> <td>5.29</td> <td>0.9</td> <td>7.5</td> <td>66</td> <td>50.1%</td> <td>2.49 [0.04, 4.93]</td> </tr> <tr> <td>Abe (Grade 3) 2017</td> <td>-6.52</td> <td>6.42</td> <td>13</td> <td>6.34</td> <td>12</td> <td>7.5%</td> <td>-0.52 [-5.52, 4.48]</td> </tr> <tr> <td>Total (95% CI)</td> <td colspan="2">181</td> <td colspan="2">177</td> <td>100.0%</td> <td></td> <td>1.63 [0.26, 3.00]</td> </tr> </tbody> </table> <p>Heterogeneity: Chi² = 2.26, df = 2 (P = 0.32), I² = 11% Test for overall effect: Z = 2.33 (P = 0.02)</p>	Study or Subgroup	Experimental		Control		Mean Difference		Mean	SD	Mean	SD	IV, Fixed, 95% CI	IV, Fixed, 95% CI	Abe 2014	-3.1	6.5	-6.25	8.36	99	34.4%	0.65 [-1.69, 2.99]	Abe 2017	-5.01	5.29	0.9	7.5	66	50.1%	2.49 [0.04, 4.93]	Abe (Grade 3) 2017	-6.52	6.42	13	6.34	12	7.5%	-0.52 [-5.52, 4.48]	Total (95% CI)	181		177		100.0%		1.63 [0.26, 3.00]	
Study or Subgroup	Experimental		Control		Mean Difference																																										
	Mean	SD	Mean	SD	IV, Fixed, 95% CI	IV, Fixed, 95% CI																																									
Abe 2014	-3.1	6.5	-6.25	8.36	99	34.4%	0.65 [-1.69, 2.99]																																								
Abe 2017	-5.01	5.29	0.9	7.5	66	50.1%	2.49 [0.04, 4.93]																																								
Abe (Grade 3) 2017	-6.52	6.42	13	6.34	12	7.5%	-0.52 [-5.52, 4.48]																																								
Total (95% CI)	181		177		100.0%		1.63 [0.26, 3.00]																																								

基準 3. 望ましくない効果：予想される望ましくない効果はどの程度のものか？		
判断	リサーチエビデンス	備考
<input type="radio"/> 大きい <input type="radio"/> 中 <input checked="" type="radio"/> 小さい <input type="radio"/> わずか <input type="radio"/> さまざま <input type="radio"/> わからない	<p>メタアナリシス 1 編 (Luo 2019) およびメタアナリシスに採用された RCT 3 編 (Abe 2014, Abe 2017, Abe 2017) を採用し、対照群のある前向き研究 2 編 (Abraham 2019, Lunetta 2020)、対照群のある後ろ向き研究 4 編 (Okada 2018, Fortuna 2019, Vu 2020, Houzen 2021)、添付文書情報を参考とした。</p> <p>RCT 3 編ともに重大な有害事象の発生率にはエダラボン群とプラセボ群で有意差はみられなかった。RCT 3 編ともに腎機能障害のない患者を対象としていた点に留意する必要があるが、重大な安全性の懸念はないことからエダラボンは忍容性が高く、有益性が有害性を大きく上回っていると考察されていた。観察研究ではアナフィラキシーが 1 例報告されているが、概ね忍容性は高かったことが報告されていた。添付文書情報では重大な副作用として急性腎不全 (0.26%)・ネフローゼ症候群 (0.02%)・劇性肝炎 (頻度不明)・肝機能障害 (0.24%)・血小板減少 (0.08%)・顆粒球減少 (頻度不明)・播種性血管内凝固症候群 (0.08%)・急性肺障害 (頻度不明)・横紋筋融解症 (頻度不明)・ショック/アナフィラキシー (頻度不明) が記載されており、エダラボンが投与された総症例数 317 例中 46 件 (11.7%) の副作用が報告されている。主な副作用は発疹 4 件 (1.3%)、肝障害 4 件 (1.3%)、高血圧 3 件 (0.9%)、γ-GTP 上昇 3 件 (0.9%)、尿中ブドウ糖陽性 3 件 (0.9%) などであった。以上より予想される望ましくない効果の程度は小さいと考えられた。</p>	

基準 4. エビデンスの確実性：効果に関する全体的なエビデンスの確実性はどの程度のものか？																																																																																																																																										
判断	リサーチエビデンス	追加的考察																																																																																																																																								
<input type="radio"/> 非常に弱い <input type="radio"/> 弱 <input checked="" type="radio"/> 中 <input type="radio"/> 強 <input type="radio"/> 採用研究なし	<table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="7">確実性評価 (Certainty assessment)</th> <th colspan="2">結果の要約 (Summary of findings)</th> <th rowspan="2">エビデンスの確実性 (Certainty)</th> <th rowspan="2">重要性</th> </tr> <tr> <th>研究の数</th> <th>研究デザイン</th> <th>バイアスリスク</th> <th>非直接性</th> <th>非一貫性</th> <th>不精確性</th> <th>その他の検討</th> <th>患者数</th> <th>対照群</th> <th>相対 (95%信頼区間)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="11">ALSFRS-R スコアの低下抑制</td> </tr> <tr> <td>3</td> <td>RCT</td> <td>深刻ではない</td> <td>深刻ではない</td> <td>深刻ではない</td> <td>深刻</td> <td>不明</td> <td>181</td> <td>177</td> <td>MD 1.63 (0.26, 3.00)</td> <td>中 ⊕⊕⊕○</td> <td>重大</td> </tr> <tr> <td colspan="11">非気管切開生存期間の延長効果</td> </tr> <tr> <td>3</td> <td>RCT</td> <td>深刻ではない</td> <td>深刻ではない</td> <td>深刻ではない</td> <td>深刻</td> <td>不明</td> <td>186</td> <td>181</td> <td>OR 1.97 (0.48, 8.03)</td> <td>中 ⊕⊕⊕○</td> <td>重大</td> </tr> <tr> <td colspan="11">呼吸機能の低下抑制</td> </tr> <tr> <td>3</td> <td>RCT</td> <td>深刻ではない</td> <td>深刻ではない</td> <td>深刻ではない</td> <td>深刻</td> <td>不明</td> <td>180</td> <td>177</td> <td>MD 2.99 (-1.46, 7.44)</td> <td>中 ⊕⊕⊕○</td> <td>重大</td> </tr> <tr> <td colspan="11">重大な副作用・有害事象の出現</td> </tr> <tr> <td>3</td> <td>RCT</td> <td>深刻ではない</td> <td>深刻ではない</td> <td>深刻ではない</td> <td>深刻</td> <td>不明</td> <td>184</td> <td>184</td> <td>OR 0.71 (0.42, 1.19)</td> <td>中 ⊕⊕⊕○</td> <td>重大</td> </tr> <tr> <td colspan="11">QOLの改善効果</td> </tr> <tr> <td>3</td> <td>RCT</td> <td>深刻ではない</td> <td>深刻ではない</td> <td>深刻ではない</td> <td>深刻</td> <td>不明</td> <td>174</td> <td>171</td> <td>MD -4.74 (-11.18, 1.70)</td> <td>中 ⊕⊕⊕○</td> <td>重大</td> </tr> </tbody> </table>	確実性評価 (Certainty assessment)							結果の要約 (Summary of findings)		エビデンスの確実性 (Certainty)	重要性	研究の数	研究デザイン	バイアスリスク	非直接性	非一貫性	不精確性	その他の検討	患者数	対照群	相対 (95%信頼区間)	ALSFRS-R スコアの低下抑制											3	RCT	深刻ではない	深刻ではない	深刻ではない	深刻	不明	181	177	MD 1.63 (0.26, 3.00)	中 ⊕⊕⊕○	重大	非気管切開生存期間の延長効果											3	RCT	深刻ではない	深刻ではない	深刻ではない	深刻	不明	186	181	OR 1.97 (0.48, 8.03)	中 ⊕⊕⊕○	重大	呼吸機能の低下抑制											3	RCT	深刻ではない	深刻ではない	深刻ではない	深刻	不明	180	177	MD 2.99 (-1.46, 7.44)	中 ⊕⊕⊕○	重大	重大な副作用・有害事象の出現											3	RCT	深刻ではない	深刻ではない	深刻ではない	深刻	不明	184	184	OR 0.71 (0.42, 1.19)	中 ⊕⊕⊕○	重大	QOLの改善効果											3	RCT	深刻ではない	深刻ではない	深刻ではない	深刻	不明	174	171	MD -4.74 (-11.18, 1.70)	中 ⊕⊕⊕○	重大	
確実性評価 (Certainty assessment)							結果の要約 (Summary of findings)		エビデンスの確実性 (Certainty)	重要性																																																																																																																																
研究の数	研究デザイン	バイアスリスク	非直接性	非一貫性	不精確性	その他の検討	患者数	対照群			相対 (95%信頼区間)																																																																																																																															
ALSFRS-R スコアの低下抑制																																																																																																																																										
3	RCT	深刻ではない	深刻ではない	深刻ではない	深刻	不明	181	177	MD 1.63 (0.26, 3.00)	中 ⊕⊕⊕○	重大																																																																																																																															
非気管切開生存期間の延長効果																																																																																																																																										
3	RCT	深刻ではない	深刻ではない	深刻ではない	深刻	不明	186	181	OR 1.97 (0.48, 8.03)	中 ⊕⊕⊕○	重大																																																																																																																															
呼吸機能の低下抑制																																																																																																																																										
3	RCT	深刻ではない	深刻ではない	深刻ではない	深刻	不明	180	177	MD 2.99 (-1.46, 7.44)	中 ⊕⊕⊕○	重大																																																																																																																															
重大な副作用・有害事象の出現																																																																																																																																										
3	RCT	深刻ではない	深刻ではない	深刻ではない	深刻	不明	184	184	OR 0.71 (0.42, 1.19)	中 ⊕⊕⊕○	重大																																																																																																																															
QOLの改善効果																																																																																																																																										
3	RCT	深刻ではない	深刻ではない	深刻ではない	深刻	不明	174	171	MD -4.74 (-11.18, 1.70)	中 ⊕⊕⊕○	重大																																																																																																																															

基準 6. 効果のバランス：望ましい効果と望ましくない効果のバランスは介入もしくは比較対照を支持するの？		
判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<input type="radio"/> 比較対照が優位 <input type="radio"/> 比較対照がおそらく優位 <input type="radio"/> 介入も比較対照もいずれも優位でない <input checked="" type="radio"/> おそらく介入が優位 <input type="radio"/> 介入が優位	前述のとおり、エダラポンは ALSFRS-R スコアの低下抑制が認められており、また、あくまで参考所見ではあるが、生存期間延長を期待される報告もある。一方で、忍容性は高いことから ALS においてエダラポン投与が支持される。ただし、腎機能障害のない患者を対象にするなど制限もあるため、注意を要する。以上より「おそらく治療介入が優位」と考えられた。	

基準 9. 容認性：この選択肢は重要な利害関係者にとって妥当なものか？		
判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<input type="radio"/> いいえ <input type="radio"/> おそらくいいえ <input type="radio"/> おそらくはい <input checked="" type="radio"/> はい <input type="radio"/> さまざま <input type="radio"/> わからない	エダラポンは 1 日 1 回 60mg を 1 時間で点滴静注する。通常、本剤投与期と休業期を組み合わせた 28 日間を 1 クールとし、これを繰り返す。第 1 クールは 14 日間連日投与する投与期の後 14 日間休業し、第 2 クール以降は 14 日間のうち 10 日間投与する投与期の後 14 日間休業する。1 クール目は必ず専門医の所属する医療施設で投与する。2 クール目以降も医療施設での投与を原則とするが、ALS 専門医（ALS に対する十分な治療経験を有し、ALS の診断が可能である医師）が通院困難と判断した場合、対象となる患者およびその家族に対して、担当医師により予想される副作用について十分な説明を行い、理解を得たうえで、在宅投与を行うことも可能である。在宅投与の際には各クールの投与開始時に、腎機能、肝機能を含む血液検査を実施するとともに、医師が診察して禁忌、慎重投与への該当性を確認することが必要である。また、専門医と連携し、患者の状態に応じて入院などの措置が可能な体制を確保することが求められる。薬価は 60mg あたり 6,896 円（いずれも 2022 年 2 月現在）であり、28 日あたり 1 クール目は 96,544 円、2 クール目以降は 68,960 円であるが、指定難病による医療費助成の対象疾患である。以上より、エダラポンの使用は妥当な選択肢と考えられる。	

基準 10. 実行可能性：その介入は実行可能か？		
判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<input type="radio"/> いいえ <input type="radio"/> おそらくいいえ <input type="radio"/> おそらくはい <input checked="" type="radio"/> はい <input type="radio"/> さまざま <input type="radio"/> わからない	本治療は ALS に対して保険適用となっており、1 クール目は必ず専門医の所属する医療施設で投与する。2 クール目以降も医療施設での投与を原則とするが、ALS 専門医（ALS に対する十分な治療経験を有し、ALS の診断が可能である医師）が通院困難と判断した場合、対象となる患者およびその家族に対して、担当医師により予想される副作用について十分な説明を行い、理解を得たうえで、在宅投与を行うことも可能である。上記以外には実施に特別な医療施設・医療資器材を必要としない。以上よりエダラポンの介入は実行可能と考えられる。	

索引

欧文索引

A

abductor digiti minimi (ADM) 56
abductor pollicis brevis (APB) 56
activities of daily living (ADL) 80, 173, 176
ADI-12 (12-item ALS depression inventory) 108
advance care planing (ACP) 80, 87
ALS-FTD-Q (amyotrophic lateral sclerosis - frontotemporal dementia-questionnaire) 22
ALS-FTSD (amyotrophic lateral sclerosis - frontotemporal spectrum disorder) 106
ALSAQ-40 (40-item amyotrophic lateral sclerosis assessment questionnaire) 8, 178, 274
ALSFRS-R (amyotrophic lateral sclerosis functional rating scale-revised) 2, 6, 18, 20, 90, 101, 103, 186, 254
ALSSQOL-R (amyotrophic lateral sclerosis specific quality of life instrument-revised) 152, 178
ALS 緩和ケアスケール 87
ALS 重症度分類 259
Alzheimer 病 106
American Speech-Language-Hearing Association (ASHA) 188
arterial pressure of carbon dioxide (PaCO₂) 47
augmentative and alternative communication (AAC) 175, 180, 188, 194, 196, 199, 206, 208

B

basal energy expenditure (BEE) 128
behavioral variant frontotemporal dementia (bvFTD) 22, 106
body mass index (BMI) 136
brain computer interface (BCI) 177, 204, 206
brain machine interface (BMI) 177
brief fatigue inventory 114
brief pain inventory (BPI) 115

C

Calgary sleep apnea quality of life index (SAQLI) 152

central motor conduction time (CMCT) 52
Charcot-Marie-Tooth 病 58
chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (CIDP) 58
chronic respiratory questionnaire (CRQ) 152
CO₂ ナルコーシス 117, 153
Columbia muscle cramp scale (CMCS) 115
compound muscle action potential (CMAP) 56
coronavirus disease 2019 (COVID-19) 248
cough peak flow (CPF) 47, 144, 146, 148
creatine kinase (CK) 54
C-reactive protein (CRP) 28

D

DESIGN-R 123
diffusion tensor imaging (DTI) 50
disaster medical assistance team (DMAT) 244

E

Edinburgh cognitive and behavioral amyotrophic lateral sclerosis screen (ECAS) 106
electric vehicle (EV) 246
electrooculography (EOG) 204
end-tidal carbon dioxide (EtCO₂) 47, 145
EuroQol (EQ-5D) 178
expiratory positive airway pressure (EPAP) 157

F

familial amyotrophic lateral sclerosis (FALS) 28, 30
fatigue severity scale (FSS) 114
finger extension weakness and downbeat nystagmus motor neuron disease (FEWDON-MND) 27
first dorsal interosseous (FDI) 56
flail arm 27, 74
flail leg 27, 74
flexor pollicis longus (FPL) 56
forced vital capacity (FVC) 47, 78, 144, 155
FOSMN (facial onset sensory and motor neuronopathy) 症候群 27, 40
fractional anisotropy (FA) 50
frontal assessment battery (FAB) 22, 106, 186
frontal behavioural inventory (FBI) 106

frontotemporal dementia (FTD) 22, 30, 106, 108
 frontotemporal lobar degeneration (FTLD) 22
 functional independence measure (FIM) 186

G

genome-wide association study (GWAS) 31
 Gold Coast 診断基準 34, 38, 43

H

¹H-MR spectroscopy (MRS) 50
 Harris-Benedict 式 128
 hereditary spastic paraplegia (HSP) 30
 high density lipoprotein cholesterol (HDL-C) 126
 high frequency chest wall compression (HFCWC) 149
 high frequency chest wall oscillations (HFCWO) 149
 high frequency oscillations (HFO) 149
 hospital anxiety and depression (HAD) 82

I

information technology (IT) 176, 188, 190, 194, 196, 199, 204
 initiative on rare and undiagnosed diseases (IRUD) 214
 inspiratory muscle training (IMT) 146
 instrumental ADL (IADL) 176
 intermittent positive pressure breathing (IPPB) 149
 International Clinical Trial Registry Platform (ICTRP) 97
 International Society for Stem Cell Research (ISSCR) 103
 internet of things (IoT) 177
 intrapulmonary percussive ventilation (IPV) 149
 intrathecal baclofen therapy (ITB) 119
 IT 機器 176, 188, 190, 194, 196, 199, 204

J

Japan Medical Association Center for Clinical Trials-
 Clinical Trials Registry (JMACCT-CTR) 97
 Japan Pharmaceutical Information Center-Clinical
 Trials Information (JAPIC-CTI) 97
 Japan Registry of Clinical Trials (jRCT) 97

K

King's staging 18

L

light emitting diode (LED) 202
 locked-in state (LIS) 204
 locked-in syndrome 204
 low density lipoprotein cholesterol (LDL-C) 126
 lung insufflation capacity (LIC) 146
 lung volume recruitment training (LVRT) 146

M

magnetic resonance imaging (MRI) 50
 manual muscle testing (MMT) 186
 manually assisted cough (MAC) 146, 149
 maximal expiratory pressure (MEP) 47
 maximal inspiratory pressure (MIP) 47, 144
 McGill QOL questionnaire (MQOL) 178
 mean diffusivity (MD) 50
 mechanical insufflation-exsufflation (MI-E) 149, 163, 164
 mesenchymal stem cell (MSC) 103
 Milano-Torino staging (MiToS) system 18
 Mills 亜型 26
 modified water swallowing test (MWS) 130
 Modified Norris scale 256
 Montreal cognitive assessment (MoCA) 22, 106
 multisystem proteinopathy (MSP) 30

N

NAA/Cho 50
 NAA/Cr 50
 near-infrared spectroscopy (NIRS) 204
 neurofilament heavy chain (NHL) 54
 neurofilament light chain (NFL) 54
 non-invasive ventilation (NIV) 47, 74, 78, 86, 144, 150, 152, 155, 157, 159, 163, 180, 248
 non-profit organization (NPO) 190, 196
 numeric rating scale (NRS) 115
 N-アセチルアスパラギン酸 50
 N-メチル-D-アスパラギン酸 (NMDA) 107

O

occupational therapist (OT) 180
 operating system (OS) 202
 overwork weakness 173

P

palatal lift prosthesis (PLP) 175

pallidonigrolusian degeneration (PNLD) 27
 peak expiratory flow (PEF) 47, 144
 peak inspiratory pressure (PIP) 164
 Penn upper motor neuron score (PUMS) 52
 per-oral image-guided gastrostomy (PIG) 137
 percutaneous endoscopic gastrostomy (PEG) 136
 phosphorylated neurofilament heavy chain (pNFH)
 54
 physical therapist (PT) 180
 plug-in hybrid vehicle (PHV) 246
 positive end-expiratory pressure (PEEP) 157
 positron emission tomography (PET) 50
 pressure-controlled ventilation (PCV) 159
 primary lateral sclerosis (PLS) 26
 progressive muscular atrophy (PMA) 27
 pseudobulbar affect 110

Q

quality of life (QOL) 2, 64, 172, 178, 180, 206

R

radiologically inserted gastrostomy (RIG) 137
 range of motion (ROM) 173, 186
 rapid eye movement (REM) 112
 repetitive saliva swallowing test (RSST) 130
 resting energy expenditure (REE) 128

S

saturation of percutaneous oxygen (SpO₂) 47
 schedule for the evaluation of individual QOL-direct
 weighting (SEIQoL-DW) 178
 selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI) 108, 110
 serotonin antagonist and reuptake inhibitor (SARI)
 106
 serotonin noradrenaline reuptake inhibitor (SNRI)
 108, 110
 shared decision making (SDM) 80
 short form 36 health survey (SF-36) 152, 178
 short-interval intracortical inhibition (SICI) 52
 sickness impact profile (SIP) 178
 slow vital capacity (SVC) 47
 sniff nasal inspiratory pressure (SNIP) 47
 spastic dysarthria 26
 speech therapist (ST) 180
 spinal muscular atrophy (SMA) 30
 split hand 徴候 56
 steady-state visual evoked potential (SSVEP) 204

susceptibility-weighted imaging (SWI) 50

T

TDP-43 (transactive response DNA-binding protein
 43 kDa) 22, 28
 total energy expenditure (TEE) 128
 totally locked-in state (TLS) 24, 138, 168, 184, 204
 tracheostomy (and) invasive ventilation (TIV) 24,
 74, 76, 78, 84, 86, 112, 117, 128, 138, 150, 163, 164,
 166, 168, 178, 184, 259
 transcranial magnetic stimulation (TMS) 52
 transcutaneous pressure of carbon dioxide (PtcCO₂)
 47
 transdiaphragmatic pressure (Pdi) 47
 triple stimulation technique (TST) 52

U

UMIN 臨床試験登録システム (UMIN-CTR) 97
 updated Awaji 基準 38

V

videoendoscopy (VE) 131
 videofluoroscopy (VF) 131
 visual analogue scale (VAS) 115
 volume-controlled ventilation (VCV) 164
 volume-targeted pressure-controlled ventilation
 (VTPCV) 157, 164
 voxel-based morphometry (VBM) 50

W

World Health Organization (WHO) 97

X

X 染色体連鎖性 (XL) 30

和文索引

あ

圧制御換気 159
 圧電素子式 199
 圧迫 115
 アドヒアランス 159
 アフロクアロン 90

安静時エネルギー消費量 128

い

移行期医療 214
 意思決定 80
 意思疎通支援事業 210
 意思伝達装置 196, 199, 202, 204
 痛み 115
 1日総消費エネルギー量 128
 遺伝カウンセリング 70
 遺伝性 ALS 70
 遺伝性痙性対麻痺 30
 指導管理料 218
 医療処置 76
 医療ソーシャルワーカー 227
 医療的ケアの確保 223
 医療療養型病床 240
 胃瘻造設 64, 76, 78, 129, 134, 136
 インフォームド・コンセント 80

う

うつ 72, 82, 108, 120, 206
 運動皮質内抑制 52
 運動誘発電位 44
 運動療法 173

え

栄養管理 138
 栄養サポートチーム 132
 栄養障害 126
 栄養療法 128, 136
 エタラボン 6, 90, 93, 101, 269
 エディンバラ認知行動筋萎縮性側索硬化症スクリーニング 106
 エネルギー代謝 126
 エベリゾン 90
 遠隔診療 220
 嚥下機能 126, 130
 嚥下造影 131
 嚥下内視鏡 131

お

横隔神経伝導検査 48
 横隔膜超音波検査 48
 オピオイド 90, 95, 115, 117, 122
 音声保存 206
 オンライン診療 218

か

介護医療院 240
 介護支援専門員 227
 介護者支援 223
 介護職員等喀痰吸引指示書料 232
 介護負担 180, 238
 介護保険 225, 236
 介護療養型病床 240
 介護老人保健施設 240
 咳嗽最大流量 47, 144, 146, 148
 改訂 ALS 機能評価尺度 2, 6, 18, 20, 90, 101, 103, 186, 254
 改訂 El Escorial 診断基準 20, 36, 37, 45, 68
 改訂水飲みテスト 130
 解離性手内筋萎縮 56
 核酸医薬 70
 拡散テンソル画像 50
 核磁気共鳴画像 50
 拡大・代替コミュニケーション 175, 180, 188, 194, 196, 199, 206, 208
 画像検査 50
 家族性 ALS 12, 28, 30
 家族歴 14
 合併症 16
 過用性筋力低下 173
 簡易倦怠感尺度 114
 簡易疼痛質問票 115
 眼球運動障害 75
 環境整備 223
 間欠的陽圧呼吸 149
 看護・介護職員連携強化加算 232
 幹細胞 103
 患者会 228
 関節可動域 173, 186
 関節拘縮 119, 173
 完全閉じ込め状態 24, 138, 168, 184, 204
 感染防御体制 248
 眼電図 204
 鑑別すべき疾患 40
 間葉系幹細胞 103

き

気管カニューレ 161
 気管食道吻合術 140
 気管切開 24

気管切開下人工換気 24, 74, 76, 78, 84, 86, 112, 117,
128, 138, 150, 163, 164, 166, 168, 178, 184, 259

基礎代謝推定量 128

気道浄化法 148

機能的自立度評価表 186

キャリブレーション 202

吸気筋トレーニング 146

救急車要請 84

急速眼球運動 112

急変時 84

球麻痺 16, 20, 26, 74, 152, 159, 180

球麻痺型 26, 52, 74, 180

救急救命法 85

強オピオイド 90, 95

協働意思決定 80

筋エコー 58

近赤外光検出 189

近赤外発光ダイオード 202

近赤外分光法 204

く

空間分解能 196

口文字 188, 194

クレアチンキナーゼ 54

クローヌス 119

け

ケア計画 86

ケアマネジャー 227

経横隔膜圧 47

経管栄養 132, 134, 136, 232

経済的保障 223

痙縮 16, 52, 90, 119

経静脈栄養 134

痙性構音障害 26

携帯用会話補助装置 188, 208

経頭蓋磁気刺激 52

経鼻胃管 134

経皮動脈血酸素飽和度 47

経皮内視鏡的胃瘻造設術 136

経皮二酸化炭素分圧 47

経皮夜間連続カプノグラフィー 144

血液検査 54

ゲノムワイド関連解析 31

言語聴覚士 180

倦怠感 16

原発性側索硬化症 26

こ

高エネルギー療法 129

構音障害 26, 175, 184, 186, 229

抗痙縮薬 90, 119

高血糖 24, 166

高周波胸壁圧迫 149

高周波胸壁振動 149

高周波振動 149

拘縮 95, 115, 119, 173

較正 202

厚生労働省臨床研究実施計画・結果概要公開システ
ム 97

高炭酸ガス血症 112

喉頭気管分離術 140

行動障害型前頭側頭型認知症 22, 106

喉頭全摘術 140

喉頭閉鎖術 140

高比重リポ蛋白コレステロール 126

誤嚥防止手術 132, 140, 206

呼気気道陽圧 157

呼気筋力訓練 132

呼気終末陽圧 157

呼吸機能検査 47

呼吸機能障害 144

呼吸器離脱 168

呼吸筋 47, 146

呼吸筋評価 47

呼吸筋麻痺 16, 26, 45, 47, 117

呼吸苦 16, 90, 95, 117

呼吸補助療法 150

呼吸リハビリテーション 231

国際幹細胞学会 103

国際臨床試験登録プラットフォーム 97

孤発性 ALS 28

個別避難計画 243

コミュニケーション機器 176

コミュニケーション障害 24, 159, 184, 186, 204, 206,
208, 229

さ

災害 244

災害支援ネットワーク 251

災害対策委員会 251

災害対策基本法 243

災害対策マニュアル 251

災害派遣医療チーム 244

最高気道内圧 164
 再生医療 103
 最大吸気圧 47, 144
 最大呼気圧 47
 最大呼気流量 47, 144
 在宅重症難病患者一時入院事業 238, 242
 在宅療養 235
 在宅レスパイト事業 238, 242
 サイバニクス技術 204
 材料加算 218, 235
 作業療法士 180
 三環系抗うつ薬 108, 120
 三発刺激法 52

し

視覚アナログスケール 115
 自己決定能力 81
 四肢・球スケール 186
 脂質異常症 126
 シスタチンC 93
 視線 189, 194, 202
 事前ケア計画 80, 87
 視線検出式入力装置 202
 事前指示書 84
 視線入力 202
 自然歴 18
 疾患修飾療法 101
 指定難病 12, 216, 218
 自分の声 140, 188
 脂肪蓄積 126, 138
 社会制度 208, 235
 重度障害者用意思伝達装置 202, 208
 重度訪問介護 231, 232
 終末期 86
 終末期ケア 87
 終末呼気二酸化炭素分圧 47, 145
 終夜睡眠ポリグラフ検査 48
 就労支援 214
 手術 78
 手段的日常生活動作 176
 出産 182
 上位運動ニューロン障害 52
 障害支援区分 236, 241
 障害者 ICT サポート総合推進事業 210
 障害者 IT サポートセンター 210
 障害者総合支援法 210
 小指外転筋 56

上肢機能評価 186
 常染色体優性(顕性) 30
 常染色体劣性(潜性) 30
 情動調節障害 16, 110
 情動認知能力 22
 情報・意思疎通支援用具 208
 情報通信機器 176
 情報通信技術 176, 188, 190, 194, 196, 199, 204
 ショートステイ 238
 褥瘡 123
 自律神経障害 166
 侵害受容性疼痛 115
 新型コロナウイルス感染症 248
 新型コロナウイルスワクチン 249
 神経筋エコー検査 58
 神経障害性疼痛 115
 神経伝導検査 43
 神経難病ネットワーク長 251
 神経難病リエゾン 251
 進行性球麻痺 26
 進行性筋萎縮症 27
 身体機能評価 186
 診断 34
 診断が確定していない場合 68
 診断基準 36
 心理ケア・サポート 82, 117
 心理ケアニーズ 83
 心理的課題 227
 診療情報提供書 84
 心理療法 82

す

遂行機能障害 184
 スイッチ 199
 スイッチ交換 199
 睡眠時低換気 112
 睡眠時無呼吸 112
 睡眠障害 16
 睡眠ポリグラフ検査 112
 数値評価スケール 115
 スキャン 196

せ

生活の質 2, 64, 178, 180, 206
 性行動 182
 生体现象 204
 性別 14

生命予後 18, 74
 世界保健機関 97
 脊髄性筋萎縮症 30
 脊髄発症型 26, 74
 脊椎症 78
 摂食嚥下障害 130, 132
 接点式 199
 舌肥大 126, 138, 166
 セロトニン遮断再取り込み阻害薬 106
 セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬
 108, 110
 線維束性収縮 42
 全身麻酔 78, 140
 選択的セロトニン再取り込み阻害薬 108, 110
 前頭側頭葉機能 16, 22
 前頭側頭型認知症 20, 22, 30, 40, 72, 106, 108
 前頭側頭葉変性症 22
 前頭葉機能障害 106, 168
 前頭葉性行動質問紙 106

そ

補装具費支給制度 208
 走査入力 196, 202
 総消費エネルギー量 128
 相談支援専門員 227

た

第1背側骨間筋 56
 第三号研修 232
 代謝障害 126
 体重減少 20, 126, 128, 136
 代替機器 246
 代替療法 99
 耐糖能異常 126, 166
 代理意思決定者 73, 81
 多系統蛋白質症 30
 多職種連携診療 62, 64, 83, 108
 多職種連携チーム 180
 多巣性運動ニューロパチー 58
 短期入所生活介護 238
 痰吸引 232
 胆石症 166
 ダントリウム 90
 短母指外転筋 56

ち

地域生活支援事業 210

チーム医療の推進 234
 治験情報 97
 チザニジン 90
 着脱式バッテリー 246
 中枢運動伝導時間 52
 中枢神経磁気刺激 44
 長母指屈筋 56
 聴力障害 184

つ

疲れやすさ 114

て

低圧持続吸引器 120
 低換気 112, 144
 デイサービス 231
 定常的視覚誘発電位 204
 低体温症 166
 低代謝状態 138
 停電 246
 低比重リポ蛋白コレステロール 126
 電気自動車 246
 電気生理学的検査 43

と

疼痛 16
 動脈血二酸化炭素分圧 47
 透明文字盤 188, 194
 特定医療費 218, 225
 特定行為 232
 特定疾病 225
 閉じ込め症候群 204
 閉じ込め状態 204
 徒手筋力検査 186
 徒手的咳嗽補助 146, 149
 突然死 75, 153
 トフェルセン 101
 努力肺活量 47, 78, 144, 155

な

内視鏡的胃瘻造設術 136
 内部バッテリー 246
 軟口蓋挙上装置 175
 難病医療協力病院 214
 難病医療支援ネットワーク 214
 難病患者就職サポーター 228
 難病指定医 215, 225

難病診療カウンセラー 228
 難病診療分野別拠点病院 214, 228
 難病診療連携拠点病院 214, 228, 238
 難病診療連携コーディネーター 228
 難病相談支援センター 214, 227
 難病対策地域協議会 214
 難病の患者に対する医療等に関する法律 214
 難病法 218

に

日常生活障害 229
 日常生活動作 80, 173, 176
 日常生活用具給付事業 208, 229
 日本医師会治験促進センター臨床試験登録システム
 97
 日本医薬情報センター臨床試験情報 97
 入力装置 196, 199
 ニューロフィラメント軽鎖 54
 ニューロフィラメント重鎖 54
 尿路結石 166
 妊娠 182
 認知機能障害 22
 認知機能低下 16
 認知行動療法 82
 認知症 72, 106

ね

年齢 14

の

脳・コンピューター・インターフェイス 177, 204,
 206
 脳脊髄液検査 54
 脳脊髄液総蛋白 54

は

発声訓練 175
 バイオマーカー 54, 58
 排痰方法 148
 排痰補助装置 149, 163, 164
 肺内パーカッシブ換気 149
 排尿困難 166
 肺容量リクルートメント・トレーニング 146
 バクロフェン 90
 バクロフェン髄腔内投与療法 119
 パソコンボランティア養成・派遣事業 210
 バターナリズム 80

発症リスク 14
 発症率 12
 発動発電機 246
 針筋電図 43, 45
 ハローワーク 228
 反復唾液飲みテスト 130

ひ

ピアサポート 228
 非運動症状 16, 166
 非営利団体 190, 196
 鼻腔吸気圧 47
 非侵襲的人工換気 47, 74, 78, 86, 144, 150, 152, 155,
 157, 159, 163, 180, 248
 筆談 189, 194
 避難行動要支援者名簿 243
 避難所 244
 肥満度指数 136
 病状説明 65, 72, 74, 190
 ビリーブメントケア 88
 疲労 114

ふ

不安 82, 108
 複合筋活動電位 56
 複合災害 248
 副作用 3
 福祉機器 176, 223
 福祉避難所 244
 父権主義 80
 不動 115, 123, 173
 不眠 112
 プラグインハイブリッド車 246
 フリック式 194
 ブレイン・マシン・インターフェース 177

へ

平面分解能 196
 便秘 16, 122

ほ

訪問指導事業 209
 訪問診療 218
 訪問リハビリテーション 223, 229
 ポータブルスプリングバランス 229
 保健師 227
 保健所 227

補助具 176, 229

補装具 229

補装具費支給制度 202

ポリソムノグラフィー 144

ま

マインドフルネス 82, 83

末梢神経エコー 58

末梢性 μ オピオイド受容体拮抗薬 122

慢性炎症性脱髄性多発根神経炎 58

み

未診断疾患イニシアチブ 214

め

メチルコバラミン 101

も

文字盤 75, 194

モノのインターネット 177

モルヒネ 90

モルヒネ 95

モントリオール認知評価 106

や

夜間連続パルスオキシメトリー 144

薬物治療 90

ゆ

有害事象 3

有痛性筋痙攣 16, 112, 115

有病率 12

指文字 189

よ

陽電子放出断層撮影 50

要配慮者 243

容量制御換気 164

容量保証圧制御換気 157, 164

抑うつ 16

抑うつ尺度 82

予後 20

呼び鈴 202

り

理学療法士 180

リハビリテーション医療 146, 172, 173, 175

リハビリテーション職 209, 232

流涎 16, 120

療養介護事業 241

リルゾール 2, 90, 92, 101, 182, 262

リン酸化ニューロフィラメント重鎖 54

臨床研究情報ポータルサイト 97

臨床試験 97

臨床調査個人票 225

倫理コンサルテーション 73

れ

レストレス・レッグス症候群 112

レスパイト入院 238

ろ

老人ホーム 241

筋萎縮性側索硬化症 (ALS) 診療ガイドライン 2023

2023 年 5 月 30 日 発行

監修者 日本神経学会

発行者 小立健太

発行所 株式会社 南江堂

〒113-8410 東京都文京区本郷三丁目42番6号

☎(出版)03-3811-7236 (営業)03-3811-7239

ホームページ <https://www.nankodo.co.jp/>

印刷・製本 真興社

装丁 葛巻知世 (Amazing Cloud Inc.)

Practical Guideline for Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS) 2023

© Societas Neurologica Japonica, 2023

定価は表紙に表示してあります。

落丁・乱丁の場合はお取り替えいたします。

ご意見・お問い合わせはホームページまでお寄せください。

Printed and Bound in Japan

ISBN978-4-524-20455-7

本書の無断複製を禁じます。

JCOPY (出版者著作権管理機構 委託出版物)

本書の無断複製は、著作権法上での例外を除き禁じられています。複製される場合は、そのつど事前に、出版者著作権管理機構 (TEL 03-5244-5088, FAX 03-5244-5089, e-mail: info@jcopy.or.jp) の許諾を得てください。

本書の複製 (複写、スキャン、デジタルデータ化等) を無許諾で行う行為は、著作権法上での限られた例外 (「私的使用のための複製」等) を除き禁じられています。大学、病院、企業等の内部において、業務上使用する目的で上記の行為を行うことは私的使用には該当せず違法です。また私的使用であっても、代行業者等の第三者に依頼して上記の行為を行うことは違法です。