

3. 神経難病・難病

荻野 美恵子*

(*北里大学医学部 神経内科学, 北里大学東病院 神経内科)

はじめに

神経内科の領域には、診断した時から治癒が望めず、さまざまな困難に直面する疾患が少なくない。その多くは難病と呼ばれ、中でも比較的短期間で致命的となる疾患においては、進行の過程や死に至る時までさまざまな苦悩がある。また、神経疾患は身体障害をきたすため、単に医療的対応のみならず、介護や社会的な問題も重要な課題となる。わが国の難病医療はその両者に配慮して制度と共に発展してきており、その点では世界に誇れるものであるが、終末期の苦しみに対する薬物療法の点では欧米諸国と様相が異なっていた。

本稿では、神経難病に対する緩和ケアの薬物療法の変遷について、神経関連学会の取り組みについて報告する。

神経難病における緩和ケアの変遷

近代ホスピスの始まりといわれる英国 St. Christopher's Hospice では、1967 年開設当初から「がん」に限らずすべての疾患が対象であり、患者の 10% は神経難病を含んでいた。しかし、欧米でも緩和ケアの歴史は「がん」が中心であった。その概念が見直されるに連れ、終末期だけのものでも、「がん」だけのものでもないことが認識され、2002 年には WHO (世界保健機関) の緩和ケアの定義も改訂され、すべての疾患が対象と明記された。

わが国における緩和ケアも基本的に「がん (悪性腫瘍) を対象として発展してきたため、各種オピオイドの適応疾患もおもに「がん (がん性疼痛)」であり、ホスピスの診療報酬上の扱いであ

る緩和ケア病棟や緩和ケアチームの対象疾患も「がんまたは AIDS」となっている。

筆者は、神経難病の中でも特に重症である筋萎縮性側索硬化症 (amyotrophic lateral sclerosis ; ALS) 患者を多くみており、少なからずの患者が終末期に呼吸苦を経験することに直面していた。かつては、苦しみが強い時には、睡眠剤やマイナートランキライザーを使用して、意識状態を低下させて対処していた。しかし、2003 年 12 月に初めて参加した International Symposium on ALS/MND (ALS に特化した国際学会) では当たり前のようにオピオイドが使用されていることを目の当たりにし、わが国においても試すべきではないかと考えるようになった。

ALSにおけるオピオイド使用のエビデンス

海外では、1980 年代には ALS の緩和ケアの記載があり、ほぼがんの緩和ケアと並行して行われてきた。エビデンスについては、ALS では約 50% が呼吸苦を自覚し¹⁻⁴⁾ (エビデンスレベル IV b : Minds 診療ガイドラインによる、以下同様)、オピオイドの使用により 81% で緩和されると報告されている¹⁾ (エビデンスレベル IV b)。また、進期には 40~73% が関節の拘縮や筋痙攣、不動による圧迫により痛みを訴える^{1-3,5)} (エビデンスレベル IV b)。

痛みについては WHO のがんにおける痛みのコントロールに準じて治療することが推奨され、55% はオピオイド以外の抗炎症剤や抗痙縮剤などでコントロールでき、80% はオピオイドが有効であったと報告されている¹⁾ (エビデンスレベル IV b)。EBM の概念が確立する以前に使用され、有

効性および安全性が確認された治療であったため RCT（ランダム化比較試験）は行われておらず、エビデンスレベルは決して高くはないが、米国ではアメリカ神経学会（American Academy of Neurology；AAN）が1999年に⁶⁾、欧州では EFNS task force が2005年に⁷⁾ガイドラインを提唱し、終末期のオピオイドの使用について記載しており、少なくとも欧米諸国においてはスタンダードな治療として扱われていた。

わが国においては、ALS に対するオピオイドの使用は1990年代後半頃から先駆的な一部の医療機関で使われ始めた。症例報告としては1996年の根本、今井らによる ALS の疼痛に対する塩酸ブプレノルフィンの使用⁸⁾や、今井、難波らによる緩和ケアの報告⁹⁾などがあるが、系統的な研究は少なかった。わが国においても2002年に日本神経学会から ALS 治療ガイドラインが策定され、その中で緩和ケアとして AAN のガイドラインを一部改変しオピオイドの使用について推奨した。しかし、保険適応が認められていないことから、2002年当時においては「モルヒネの使用に際しては現段階では各施設の倫理委員会を通して対応すべきである」と記載されており、通常の治療としての位置づけにはなっていなかった¹⁰⁾。

当院のオピオイド使用の取り組み

前述した2003年12月の国際学会の参加をきっかけに、実際1年かけて日本の緩和ケア医や欧米の専門家に相談しながらプロトコルをつくり、2005年3月からオピオイドを使い始めてみると意識を落とさずに楽になることが分かり、必要な治療であることを実感した。

使用経験については2005年から2年間で使用した ALS 患者17例中88%で有効であり、副作用は便秘程度で安全に使用できたという結果を報告した¹¹⁾。当時、病院（北里大学東病院）の了承を得て、保険上は症状詳記をして使用開始したが、わが国においては保険適用外の薬剤は使用しづらい仕組みになっているため、なんとか保険適用がとれないか検討を開始した。

学会における保険適用取得への取り組み

筆者も委員を務めていた日本神経学会と日本神経治療学会の医療保険関係の委員会で提案し、オピオイドの必要性について検討した結果、保険適用に向けて提案するという事になった。

当時、学会から保険適用を働きかけるには3通りの方法があった。①内科系保険連合から厚生労働省に提案（ただし、薬品については正式には検討対象外）、②医師会の疑義解釈委員会にて提案、③厚生労働大臣に直接要望書として提案する方法などがあった。まずは、一番困っていた ALS について保険適用をとるべく、2006年の診療報酬改定の提案書から2年ごとの改訂ごとに要望をし、大臣宛の要望書も提出した。

さらに、2009年にはドラッグラグ解消のために、厚生労働省が新たに立ち上げたばかりであった「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」にも要望書を作成した。当初は諸外国で保険適用になっていることを条件に公知申請（治験を行わなくても保険適応にするという制度）を認めるというものであった。

実際に欧米諸国では ALS に対するオピオイドは保険で用いられていたが、わが国でいう保険適応とは異なり、何かの疾患で保険適応をとっているものは、他の疾患については保険者の許可次第という制度設計であった。そのため、厳密に保険適応をとらなくても、事実上の保険適応になるという国が多かった¹²⁾。保険システムの違いを勘案して検討すべきであると思われたが、われわれの要望はいずれも海外での保険適応が確認できないとして却下された。

しかし、そのような点が認められたためか、2010年からは海外の保険適応だけでなく、ガイドラインなどで標準的治療と認められているという条件も適用されるようになった。そのため、2010年もその点を強調して提出したが、今度は企業の開発意思がないということ、適応ではない他の薬剤を拡大解釈して使用できるのではないかという理由で却下となった。

事前に企業との交渉はしないようにという指導があったため、確認しないまま提案したが、企業

としてはALSのような希少疾患では採算が合わないと判断されたものと想像する。また、要望書には現在わが国で使用できる薬剤を取り扱っている各社を公平に挙げたが、意見を聞かれた企業は先発品を販売している企業のみであった。錠型から実際に使用できる薬剤は後発品であったので、意図が伝わりにくかったと思われる。申請してもヒアリングなどはないため、検討会議の結果としていきなり回答書が提示されるという状況で、議論する余地がないという問題点がある。

日本神経学会員に向けた終末期医療についての意識調査およびシンポジウム

筆者は、2009年に日本神経学会の専門医全員(4,478名)を対象に、ALS終末期ケアに関するアンケート調査を行った。幅広い世代から合計1,495名(33%)の回答を得た。年間ALS症例数は半数以上(53%)が3名以下で、ALSにモルヒネを処方した経験のある医師は21%であったが、そのほとんどが(77%)が経験数は5例以内であった。使用開始も47%が「独学で開始した」と回答し、使用したことがない理由(複数回答)として、「該当症例の経験がない」(65%)、「使用経験がない」(47%)、「保険適応がない」(38%)であったが、今後使用するかどうかについては47%が「保険適用の有無にかかわらず必要であれば処方する」と回答しており、「保険適用になれば使用する」とした38%を上回っていた¹³⁾。

モルヒネの保険適用については、「ALSや筋ジストロフィーのような疾患でも適用となるべき」26%、「すべての疾患の終末期の苦しみに対して適用となるべき」63%と、「現行のがん終末期のみの適用でよい」5%を大きく上回っていた。

本調査の高い回収率は、神経内科医のこの問題に対する関心の高さを表し、モルヒネの使用も2007年の14%(共同通信)に比べ、徐々に増加してきている。そして、これまで以上にALSの呼吸苦に対するモルヒネや、ホスピスの適用拡大を求めている、使用経験が少ない専門医が多いことについては安全な使用方法や適用についての教育・研修が必要と考えた。

この結果を受け、2010年には日本神経学会学術大会にてシンポジウムとして取り上げられ、アンケート結果の報告、ならびに保健活動の状況説明を行った。その後も学会企画の教育講演などで複数回取り上げられ、普及の啓蒙と教育に努めた。

事実上の保険適用を取得「保険上査定しない」

さまざまな方面からの働きかけを行っていたことが奏功したと思われるが、2011年9月26日付けで社会保険診療報酬支払基金審査情報提供事例にて「保険上査定しない」と認められ、9月30日付けで厚生労働省からも「医薬品の適用外使用に係る保険診療上の取り扱いについて」で周知するよう通達が行われた。これにより『原則として、「モルヒネ塩酸塩【内服薬】・【注射薬】・【外用薬】」を「筋萎縮性側索硬化症(ALS)」「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』および『原則として、「モルヒネ硫酸塩【内服薬】」を「筋萎縮性側索硬化症(ALS)」「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』とされた。

本制度は診療報酬上保険で使用できるが、医師の責任のもと使用するという扱いであり、保険適用とは異なる。しかし、足掛け6年かかったが、公に認められた治療となったことで、使用しやすくなった。これを受け、学会として保険上の扱いの変更点をメーリングリストなどで学会員に周知を行った。

2009年と同様の調査を2012年3月(保険の取り扱いの変化はまだ出ていないと思われる時期)に行ったが、モルヒネ使用経験者は32%に増加していた。今後、保険上の扱いの変化で普及率がどのように変化するかについて、数年ごとに調査を行う予定である。

教育・研修について

前述のように複数の学会(日本神経学会、日本

神経治療学会, 日本緩和医療学会, 日本緩和医療薬学会, 日本在宅医学会, 日本難病医療ネットワーク学会, 日本難病看護学会など)で講演の機会を得ていることのほか, 著書¹⁴⁾や総説など多数の原稿にて啓蒙・教育を行っている。また, 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等克服研究事業(難治性疾患克服研究事業)『希少性難治性疾患患者に関する医療の向上及び患者支援のあり方に関する研究』班の事業として難病緩和ケア研修研究会を2011~2013年度に開催し, 自己啓発的な緩和ケア教育方法の研究を行うと同時に, 各地で難病緩和ケア教育のリーダーとなる人材の養成に努めた。

新 ALS 診療ガイドラインについて

日本神経学会として10年ぶりにガイドラインを改正することとなり, その中にも ALS 終末期ケアのスタンダードとしてモルヒネなどオピオイドの適正使用について記載をした¹⁵⁾。まだ2013年12月に発行されたばかりのため, 今後普及に寄与すると思われる。

おわりに

がん以外の緩和ケアにおいては, オピオイドの有効性や安全性について高いエビデンスが少ないため, 保険適用取得が非常に難しいのが現状である。われわれは学会を上げて社会的コンセンサスを得る努力をし, 保険行政に精力的に働きかけた結果, 6年の歳月はかかったものの, 変化を起こすことができた。まだ不十分な点もあり, 今後も継続的な運動, 啓蒙, 教育が必要である。

文 献

- 1) O'Brien T, Kelly M, Saunders C: Motor neurone disease—a hospice perspective. *BMJ* 304: 471-473, 1992
- 2) Oliver D: Ethical issues in palliative care—an overview. *Palliat Med* 7 (Suppl 4): 15-20, 1993

- 3) Saunders C, Walsh TE, Smith M: Hospice care in motor neuron disease. In: Saunders C, Summers DH, Teller N eds: *Hospice—The Living Idea*. Edward Arnold, London, p.126-147, 1981
- 4) Voltz R, Borasio G: Palliative therapy in the terminal stage of neurological disease. *J Neurology* 244 (Suppl 4): S2-S10, 1997
- 5) Newrick PG, Langton-Hewer R: Pain in motor neuron disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 48: 838-840, 1985
- 6) Miller RG, Rosenberg JA, Gelinas DF, et al: Practice parameter—the care of the patients with amyotrophic lateral sclerosis (an evidence-based review)—report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology—ALS Practice Parameters Task Force. *Neurology* 52: 1311-1323, 1999
- 7) Andersen PM, Borasio GD, Dengler R, et al: EFNS task force on management of amyotrophic lateral sclerosis—guideline for diagnosing and clinical care of patients and relatives. *Eur J Neurol* 12: 921-938, 2005
- 8) 根本有子, 今井尚志, 青墳章代, 他: 筋萎縮性側索硬化症患者の緩和ケア—痛みに対する塩酸ブプレノルフィンの効果(会議録). *臨神経* 36: 1457, 1996
- 9) 今井尚志, 難波玲子, 高橋桂一: 筋萎縮性側索硬化症(ALS)の緩和ケアの現状—全国国立療養所神経内科のアンケートから(会議録). *臨神経* 37: 1333, 1997
- 10) 日本神経学会治療ガイドライン Ad Hoc 委員会: ALS 治療ガイドライン2002. *臨神経* 42: 669-719, 2002
- 11) 荻野 裕, 荻野美恵子, 飯ヶ谷美峰, 他: ALSにおけるモルヒネの有用性について(第2報). *臨神経* 47: 1160, 2007
- 12) Sykes N: End of life care. In: Oliver D, Borasio G, Walsh D eds. *Palliative Care in Amyotrophic Lateral Sclerosis: from Diagnosis to Bereavement*. 2nd ed, Oxford University Press, Oxford, p.287-300, 2006
- 13) 荻野美恵子. 神経内科領域における終末期の倫理的問題—ALS 終末期ケアに関するアンケート調査結果. *神経内科* 74: 170-175, 2011
- 14) 難波玲子, 高橋貴美子, 荻野美恵子, 他 著, 成田有吾 編: 神経難病在宅療養ハンドブック—よりよい緩和ケア提供のために. p.71-78, メディカルビュー社, 2011
- 15) 日本神経学会 監, 「筋萎縮性側索硬化症診療ガイドライン」作成委員会 編: 筋萎縮性側索硬化症診療ガイドライン2013. p.46-74, 南江堂, 2013