

主論文の要旨

**Prognosis of amyotrophic lateral sclerosis patients  
undergoing tracheostomy invasive ventilation  
therapy in Japan**

〔日本の筋萎縮性側索硬化症患者に対する侵襲的人工呼吸療法の予後〕

名古屋大学大学院医学系研究科 総合医学専攻  
脳神経病態制御学講座 神経内科学分野

(指導：勝野 雅央 教授)

林 直毅

## 【緒言】

筋萎縮性側索硬化症（ALS）は、上位および下位運動ニューロンが進行性に失われる神経変性疾患である。症状の進行は患者によって大きく異なるが、ほとんどの患者は主に呼吸不全で発症後 3～5 年以内に死亡する。気管切開下陽圧換気（TIV）療方は、ALS 患者の呼吸不全を救い予後を改善する可能性がある。診療現場でのインフォームドコンセントの際に、基礎情報として TIV 療法に関するエビデンスは非常に重要であるが、TIV 療法を導入した ALS 患者の予後に関する報告は、単一施設からのものしかなく十分ではない。日本人 ALS 患者の TIV 療法導入による予後と予後に影響する要因を明らかにするために、日本の多施設 ALS レジストリのデータを用いて解析した。

## 【方法】

我が国の 32 の医療施設から構成される ALS レジストリ（JaCALS）においている前向き臨床情報を解析した。改訂 El Escorial 基準に基づいて診断された ALS 患者は、それぞれの施設で書面によるインフォームドコンセントが得られた後、JaCALS に登録された。登録時に各施設の神経内科医により臨床調査票に患者の背景や登録時の所見が記入された。ALS の発症は、患者が最初に筋力低下、球症状または呼吸障害を認識した時と定義した。発症病型は、疾患の初期段階で主に障害を受けた部位と定義した。臨床研究コーディネーターが 3 か月ごとに電話で身体機能などの調査を行い、また担当医師は身体機能や症候などを毎年調査した。身体機能の尺度として、日本版の ALS 機能評価尺度（ALSFRS-R）を使用した。この電話調査システムの信頼性は以前に熱田らにより検証済である。これらの研究内容は全ての参加施設の倫理委員会で承認されている。

### <患者>

2006 年 2 月から 2018 年 1 月までに登録され、2018 年 9 月まで観察された ALS 患者は 1429 人であった。そのうち、62 人はデータ不足のため除外された。TIV 療法を導入した患者は 274 人であったが、登録前から TIV 療法を導入していた 84 人の患者は除外し、登録後に TIV を開始した 190 人の患者（「導入群」と定義）と、TIV を使用しなかった 1093 人の患者（「未導入群」と定義）を解析対象とした。

### <統計>

発症年齢の比較は Mann-Whitney U 検定を使用し、グループ間のデータの比較はカイ二乗検定を使用した。生存率に関するデータは、カプラン・マイヤー法とログランク検定で評価した。導入群と未導入群の患者背景は多くの項目で異なったため、傾向スコアマッチングを実施して背景を調整した。傾向スコアマッチングの変数は、発症年齢、性別、改訂 El Escorial 診断基準、発症病型、家族歴、リルゾール・非侵襲的換気（NIV）・経管栄養の使用を用いた。傾向スコアは、最近傍マッチング（置換なしの比率 1 : 1）で実行し、caliper は 0.2 倍に設定した。傾向スコアマッチングを実施した後、導入群と未導入群の各年齢群と各発症病型の生存率を調べた。また TIV 導入

後の予後因子について、7つの因子（性別、発症年齢、発症病型、発症から TIV 開始までの期間、NIV・経管栄養・リルゾールの使用）を用いて cox hazard model で解析した。分析は IBM SPSS Statistics 24.0 ソフトウェア（SPSS Inc、シカゴ、イリノイ、米国）を使用した。両側検定における  $p$  値  $< 0.05$  を、統計的に有意と解釈した。

## 【結果】

対象患者の背景を表 1 に示す。傾向スコアマッチングで調整した後、導入群・未導入群ともに 184 人の患者となり、両群の背景に有意差はみられなくなった（表 1）。

生存期間の中央値は導入群 11.33 年（四分位範囲：7.83-16.84）、未導入群 4.61 年（四分位範囲：2.59-7.75）で有意差を認めた（ $p < 0.001$ ）（図 1・表 2）。導入群全例における、TIV 開始後の生存に影響する要因を調べた Cox 回帰分析では、「発症年齢」（ハザード比 1.05、 $p = 0.004$ ）および「呼吸筋発症」（ハザード比 29.86、 $p < 0.001$ ）が有意な因子であった。

患者を発症年齢別に 4 つの群（50 歳未満、50～60 歳、60～70 歳、70 歳以上）に分けて、生存期間、および生存率（5 年および 10 年）を検討した（図 2 および表 2）。全ての年齢群で、導入群と未導入群との間に生命予後の有意差があり、発症年齢がより若いほど生存期間の差は大きかった。

また、発症病型別の生命予後を解析した（表 3）。疾患の発症から TIV 導入までの期間は各発症病型でほぼ同様であったが（図 3a）、TIV 導入後の生存期間は、呼吸筋発症は、他の発症病型よりも有意に短かった（ $p < 0.001$ ）（図 3b）。呼吸筋発症は 4 人（男性 3 名・女性 1 名）で、平均発症年齢は 61.9 歳（範囲：44-73）で、ALS の家族歴はなく、生命予後を悪化させるような既往歴はなかった。追跡期間中に患者全員が死亡し、死因は腎不全、心筋梗塞、肺線維症による呼吸不全、および不明だった。

観察期間中、導入群で 62 人の患者が死亡した。導入群では心疾患や悪性腫瘍などの非呼吸器系の問題が死因の半分以上を占めている一方、未導入群は不明を除きほとんどが肺炎と呼吸不全であった（表 4）。

TIV を開始する前後 3 年の各月における各発症病型別の（呼吸スコアを除く）ALSFRS-R スコアの平均値を図 4 に表した。患者の身体機能は、TIV 導入の前後に急速に悪化し、ほとんどの患者は TIV の開始後に寝たきりであった。

## 【考察】

多施設参加レジストリのデータを用いて、ALS 患者における導入群と未導入群の生存期間に約 7 年の差があることを示した。TIV 未導入の ALS 患者の死因のほとんどは呼吸不全であり、TIV を導入し呼吸不全が改善したことが ALS 患者の生命予後に影響したと考えた。

この研究での TIV 療法による生存期間の延長は、日本の施設からの以前の報告と相違はないが、イタリア（生存中央値：TIV 47 か月・TIV 未導入 31 か月）、デンマーク（生存中央値 NIV + TIV 導入：56.8 か月・TIV 未導入：22.9 か月）の研究と大きく

異なった。この予後の違いについては、今後の研究が必要である。

当研究では TIV 療法開始後の予後不良因子は高齢発症・呼吸筋発症であった。高齢発症は TIV を導入した場合も予後不良であることは、以前も報告されている。生物学的な予備能力の低下が一因として考えられている。TIV を導入した呼吸筋発症の ALS 患者の予後の報告はないが、TIV 未導入の呼吸筋発症の ALS は予後不良との報告がある。その理由として、呼吸障害による代謝の増加と嚥下障害の合併が多く衰弱しやすいためと推測されている。ただ呼吸筋発症の患者は数が非常に少ないため、慎重な解釈が必要である。

また TIV 導入群では、TIV 導入後に身体機能が著しく低下した。日本やドイツの研究では ALS 患者の約 13-20% が閉じ込め症候群であったとの報告がある。実際、TIV 療法を受けた ALS 患者は、日常生活活動度 (ADL) が悪い状態で生活を強いられ、また ADL や身体機能の低下は介護者にとって大きな負担となる。一方、TIV 導入された ALS 患者の多くが TIV 使用の継続に好意的であったとの報告があり、また TIV 療法を受けた ALS 患者で社会活動を維持している患者もいる。今回の研究が、ALS 患者の人工呼吸導入に関する意思決定に貢献できることを望む。

この研究における不備な点として TIV 導入時の緊急性と状態、患者の認知機能、患者の家族の状態、介護者の負担、TIV 患者のコミュニケーションの状態を完全に評価できなかったことが挙げられる。

#### **【結語】**

ALS 患者に対する TIV の導入により、年齢を問わず有意に生命予後の延長を認めただが、呼吸筋発症・高齢発症の場合には、TIV を導入しても予後の延長は比較的少ないことが示された。