厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
神経変性疾患に関する研究班　（分担）研究報告書

筋萎縮性側索硬化症の発症関連要因の検討
-発症年次による発症年齢・罹病期間の変化について-

分担研究者：近藤　智善（和歌山医科大学神経内科学教授）
報　告　者：紀平為子[1]、梶本賀義[1]、大川真沙江[1]、浜喜和[1]、
吉田宗平[2]　三輪英人[1]
所属：1 和歌山県立医科大学神経内科　2 関西鍼灸大学

「研究趣旨」ALS発症に環境や社会経済的要因など外因の関与が推察されている。本研究では、ALS発症に関連する要因を検討するために和歌山県内ALS症例において発症年次による発症年齢、罹病期間の変化を検討した．対象は1966年から1997年まで同県立医科大学旧神経病研究部で確認された県内ALS患者および1999年以降2005年まで同神経内科で確認したALS患者（外来、入院、難病相談参加者、1999年以降は県内アンケート調査から確認した症例を含む）358例とした．ALSの診断はEl Escorial criteriaに準拠した。発症年齢の1990年前後での比較では、1989年以前の平均発症年齢は53.0±10.5歳に対し、1990年以降は65.1±10.2歳と有意な差を認めた（p<0.0001）．10年毎の平均発症年齢は1960-80年代に比して1990年代の比較(p<0.05)および2000-2005年代との比較(p<0.01)で有意な上昇を認めた．発症から呼吸器装着までの期間（呼吸期間）について発症年齢による差異の検討では、Kaplan-Meryer法にて発症年齢が高齢化するに従いその期間の短縮を認めた（Logrank(Mantel-Cox), $\chi 2$=24.718, p=0.0002)．呼吸期間の発症年次による検討では発症が1989年以前48.2±43.8 ヶ月,1990年以降33.8±31.9 ヶ月(Mean±S.D., P=0.002)であり、1990年以降の症例で有意な短縮が認められた．初発症状との比較では、球症状で発症した例では呼吸期間が短く、下肢症状で発症した例では長い傾向を認めた．また70歳以降のALS例では球症状で発症例が有意に多かった(χ2=5.7, p = 0.017)．

本研究でALSの発症年齢の高齢化と呼吸期間の短縮が認められた．これは社会の高齢化を反映する以外にALS発症に関わる要因の年代的変化が推察された．

A. はじめに

和歌山県では1960年代以来ALSの高い発症率が示されてきた。特に本県南部地域では世界の発症率の100-150倍の高値が示された。その後1980年代の追跡調査では、Guam島でのALS減少と同様に和歌山県でも発症率の低下が示された。我々は1998年以降の和歌山県のALS調査において、和歌山県南部において女性のALS調整発症率の減少、男性での高値持続を確認した。さらに5歳階級年齢別の発症頻度は60-64歳代と80-84歳代にピークを示し発症年齢の高齢化が示唆された。これらよりALS発症に何らかの生活環境要因の関与が推察され、平成16年度と17年度には、頸椎症（CS)、職業、頸椎MRI所見および性差とALS発症との関連を検討した。本年度は同県内ALS症例において発症年次による発症年齢、呼吸器装着までの罹病期間の変化を検討した．

B. 方法

対象は1966年から1997年までに同医科大学旧神経病研究部で実施した県内疫学調査で確認されたALS患者、特定疾患受給者のうち保健所難病相談参加者、外来ALS患者と1999年以降2005年まで同神経内科で確認した県内ALS患者（外来、入院、難病相談参加者、県内アンケート調査、特定疾患受給者票から確認したALS患者を含む）358例とした．ALSの診断は成人発症であること、進行性経過を示すこと、上位・下位運動ニューロン徴候を有しEl Escorial criteriaに準拠するとした。Kii-ALS,家族性ALS,原発性側索硬化症は対象に含み、球脊髄性筋萎縮症は除外した。

C. 結果

症例の発症年次は1951-2005年に渡り、症例数は2峰性の分布を示した。これは1997年以前と1999年以降の調査方法による差と考えられた（図1)。

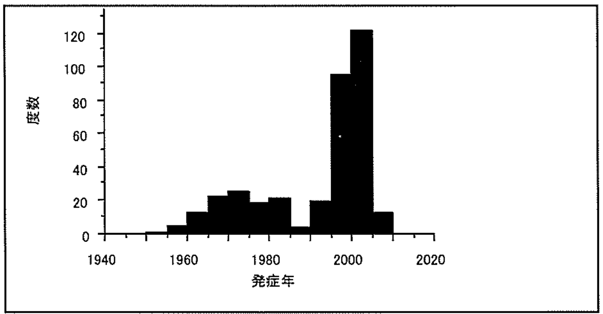


図 1. 発症年による症例数

発症時年齢の1990年前後による累積度数曲線を図2に示したが、平均年齢で約12歳高齢側にシフトを認めた（図2)。　1989年以前のALS症例の平均発症年齢は53.0±10.5歳に対し、1990年以降は65.1±10.2歳であった（p<0.0001)。

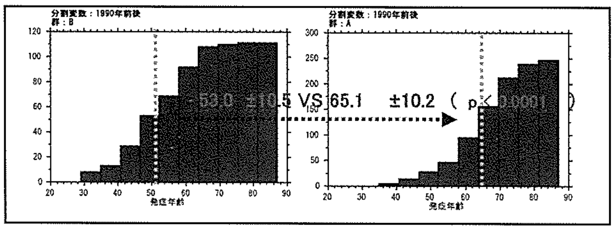


図 2. 発症年齢の累積度数

1950 年から 10 年毎の年代別平均発症年齢の比較では 1960-80 年はほぼ一定でその後 10 年ごとに平均発症年齢の高齢化を認めた。1960 年代と 1990 年代での比較(p<0.05)および 1960 年代と 2000-2005 年代との比較(p<0.01)において有意の差を認めた。県内の一般住民の高齢化率との検討では 1960 年の県内高齢化率（全人口に対する 65 歳以上の人口）7.3%,2000 年は 21.2%であったが、ALS ではそれぞれ 20%, 60%であり社会の高齢化より以上に ALS では高齢者の比率が多いことが認められた。

発症年(year)と呼吸器装着までの期間（呼吸期間）の検討では、発症年が 1951 年から 2005 年になるにつれ呼吸期間が短縮し負の相関を示す傾向が認められた。1989 年以前に発症した ALS 症例と 1990 年以降の ALS 症例との比較では、平均呼吸期間はそれぞれ 48.2±43.8 ヶ月(男性 40.6±33.7, 女性 62.1±55.9), 33.8±31.9（男性 29.7±26.4, 女性 40.7±38.5, Mean±S.D.)であり、1990 年以降の症例で有意な短縮が認められた(P=0.002)。

1990 年前後の呼吸期間に関する累積生存率曲線では、1990 年以降の症例で累積生存率の低下を認めた（Kaplan-Meier 法、Logrank (Mantel-Cox) $\chi 2$ = 10.13, p = 0.0015, 図 3)

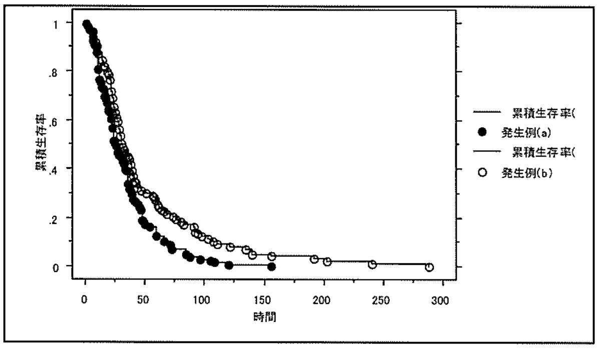


図 3. 1990 年前後の累積生存率曲線
a: 1990 年以降の症例、b: 1990 年以前の症例

1950 年から 10 年次毎の発症者について、各年次別に呼吸器装着までの期間を検討した。Kaplan-Meier 法による年次別累積生存率の比較では、1950-59 年間の発症例では累積生存率が最も高かった。1960-69 年発症者が次に高く、1970-79 年、1980-89 年、1990-99 年発症者ではほぼ一定であった。2000 年以降に発症した例では呼吸期間の短縮が認められた（Logrank <Mantel-Cox>, χ^2=51.7889, p<0.0001)。

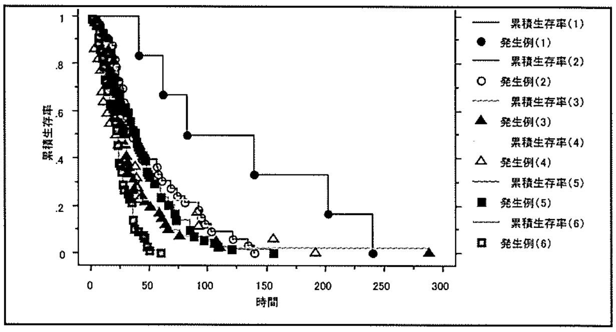


図 4. 10 年階級別の累積生存率曲線
1:1950-59 年発症、2:1960-69 年、3:1970-79 年、4:1980-89 年、5: 1990-99 年、6:2000-2005 年

発症時年齢による生存率の検討では、Kaplan-Meier 法にて年齢が高齢化するに従い生存率が低下する傾向が認められた(Logrank <Mantel-Cox>, $\chi 2$ = 24.718, p=0.0002, 図 5)。

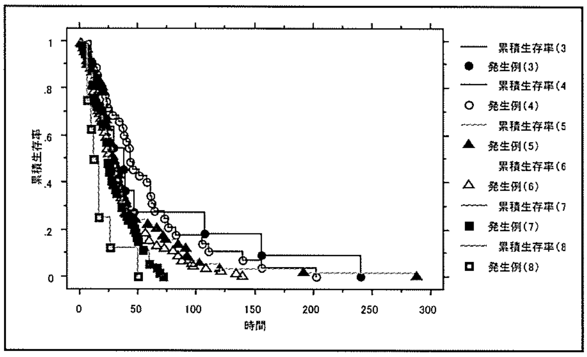


図 5. 発症年齢による累積生存率曲線
3: 40 歳未満発症、4: 40-49 歳, 5: 50-59 歳, 6: 60-69 歳, 7: 70-79 歳, 8: 80-89 歳

初発症状による呼吸装着までの罹病期間の検討では球症状、上肢症状、下肢症状の順に累積生存率の低下傾向を認めた。発症年齢による初発症状の検討では、上肢症状で発症する症例の比率は 40-49 歳 50%, 50-59 歳 45%, 60-69 歳 45%であり、70-79 歳代で 32%, 80 歳以上で 38%と減少した。これに対し球症状で初発する症例の比率は 40-49 歳 7%, 50-59 歳 19%, 60-69 歳 18%であるが、70-79 歳代で 32%, 80 歳以上で 30%と 70 歳以降で増加を認めた。球症状で発症した例を発症年齢 70 歳前後で比較すると 70 歳以上では有意な高値を認めた($\chi 2$ 検定、p = 0.017)。

D. 考察

本研究では 1951 年から 2005 年までの和歌山県内 ALS 症例について発症年を 1990 年前後で比較し、1990 年以前の平均発症年齢 53.0 歳、以後 65.1 歳と約 12 歳高齢化していることを示した。1990 年以降の発症者では呼吸器装着までの期間が短縮していること、70

歳以降の発症者では球麻痺で初発が多いことを示した。我々はこれまでに和歌山県内 ALS 症例について 5 歳階級別の発症頻度を検討し、60-64 歳および 80-84 歳に２峰性のピークを示すことを認め、発症年齢の高齢化を示唆すると報告した[1]. 今回の結果はそれを支持するものと考える。最近、ALS の発症年齢の高齢化が本邦および欧米から報告されている。下畑らは 1965 年から 2003 年の新潟大学神経内科における弧初性 ALS280 名の検討で発症年齢は一年当たり 0.459 歳の高齢化を示し、これは社会の高齢化を上回ること、さらに高齢者では球麻痺で発症する例が多いことを報告した[2]。木村ら[3]は 1980 年から 2000 年までの ALS 100 例について診断時 1990 年前後で発症年齢を比較し、1990 年以前 59.4 歳、以降 62.5 歳と報告した。この 20 年間で 3.1 歳平均年齢の上昇がみられ、本研究と同じ傾向と考えられる。岡本ら[4]は 1995 年から 2001 年の ALS 症例の死亡時年齢の検討を行い、6 年間に 65.7 歳から 67.8 歳に上昇を認めた. 海外においては、イスラエルの 1959 年から 1974 年までの ALS 例の検討で発症年齢が 52.8 歳から 58.6 歳へ上昇したと報告された[4]. Californiaの1970年1月から1986年12月までの MND708 例の検討では 86%が ALS であったが、球症状で発症するリスクと罹病期間の短縮が年齢とともに増加したと報告されている[5]. Scotland における 80 歳以上の ALS/MND 例の検討では発症頻度は 70-79 歳と 80-84 歳で 12.1/100,000 と最も高く、しかも球症状発症が 50%であり[6]、本研究の結果と合致した。

［結論］本研究で、1990 年以降の ALS 症例は以前の症例に比して発症年齢の高齢化と呼吸器装着までの罹病期間の短縮が認められた。高齢者では球麻痺発症が多く呼吸器装着までの罹病期間の短縮が認められた。これは社会の高齢化を反映する以外に ALS 発症に関わる要因の年代的変化が推察された。

E.　まとめ

1966年から2005年までに和歌山県立医科大学旧神経病研究部と同神経内科で確認したALS患者358例を発症年次と発症年齢、初発症状、呼吸器装着までの期間につき検討した. 1990年以前の平均発症年齢は53.0歳、1990年以降は65.1歳と有意な上昇を認めた. 発症から呼吸器装着までの罹病期間は発症年齢が高齢化するに従い短縮し、1990年以降の症例で有意な短縮が認められた. 球症状発症例では呼吸器装着までの罹病期間が短く、70歳以降は球症状発症が有意に多かった.

本研究で ALS の発症年齢の高齢化と呼吸器までの期間の短縮が認められた. これは社会の高齢化を反映する以外に ALS 発症に関わる要因の年代的変化が推察された.

文献

1: Kihira T et al. ALS and other MND 2005; 6: 155-163.
2:下畑享良ら.臨床神経学 2006; 46: 377-380..
3:木村文吾ら.臨床神経学 2003; 43: 385-391.
4:Kahana E, et al. Arch Neurol. 1984; 41: 157-160.
5:Norris F, et al. J Neurol Sci. 1993; 118: 48-55.
6:Forbes RB et al. Age and Ageing 2004; 33: 131-134.

G.　研究発表

1.　論文発表

1-1. 紀平為子，河本純子，広西昌也，三輪英人，近藤智善. 和歌山県における筋萎縮性側索硬化症の疫学調査−従来の調査特に 1989-1993 年調査と 1998-2001 年調査との比較検討−.　神経内科　59,526-523,2003.

1-2.T Kihira, S Yoshida, T Kondo, Y Yase, S Ono. ALS-like skin changes in mice on a chronic low-Ca/Mg high-Al diet. J. Neurol. Sci. 2004; 219:7-14

1-3. T Kihira.Trace Elements and Nervous and Mental Diseases. JMAJ 2004;47:396-401.

1-4. T Kihira, S Yoshida, M Hironishi, K Okamoto, H Miwa, T Kondo. Changes in the incidence of amyotrophic lateral sclerosis in Wakayama prefecture, Japan. ALS and Other motor neuron disorders. 2005; 6: 155-63.

1-5 Kihira T, Utunomiya H, Kondo T. Expression of FKBP12 and ryanodine receptors (RyRs) in the spinal cord of MND patients. Amyotrophic Lateral Scler Other Motor Neuron Disord 2005; 6: 94-99.

1-6. 浜喜和、紀平為子、大川真沙江、梶本賀義、檜皮谷泰寛、森田修平、中西一郎、三輪英人、近藤智善. 筋萎縮性側索硬化症患者における錐体外路症状の臨床的検討. 脳神経、2006; 779-784: 2006.

1-7. Oyanagi K, Kawakami E, Kikuchi-Horie K, Ohara K, Ogata K, Takahama S, Wada M, Kihira T and Yasui M. Magnesium deficiency over generations in rats with special references to the pathogenesis of the parkinsonism-dementia complex and amyotrophic lateral sclerosis of Guam. Neuropathology 2006; 26: 115-128.

2.　学会発表

2-1. Tameko Kihira, MD [1], Kazushi Okamoto, MD [2], Seizi Kanno[1], MD, Hideto Miwa[1], MD, Tomoyoshi Kondo. Evaluation of the role of exogenous risk factors in amyotrophic lateral sclerosis in Wakayama, Japan. World Congress of Neurology 2005, Sydney, Australia.

2-2. 紀平為子[1]、神埜聖治[1]、浜喜和[1]、三輪英人[1]、近藤智善[1]、岡本和士. ALSの発症関連要因に関する疫学的検討. 第47回日本神経学会総会. 2006, 東京.

2-3. 紀平為子、近藤智善、岡本　和士、阪本　尚正、小橋　元、鷲尾　昌一、横山　徹爾、佐々木　敏、稲葉　裕、永井正規. 筋萎縮性側索硬化症の発症関連要

因解明に関する疫学的検討-地域間格差の検討- H18年度厚生労働科学研究難治性疾患克服研究事業　特定疾患の疫学に関する研究班会議　平成18年6月、埼玉.

2-4. 紀平為子，石口宏、近藤智善、入江真行、幸村陽子、榎本紗耶香、吉野孝、西嶋和代. 重症神経難病患者の在宅療養における災害時支援の試み. 第3回日本難病医療ネットワーク研究会、2006, 大阪

2-5. 紀平為子、村田顕也、鈴木愛、久保友美、三輪英人、近藤智善.筋萎縮性側索硬化症脊髄におけるIGF-I, IGF-IR, IGF-IIおよびIGF-IIR免疫染色性について. 第47回日本神経病理学会. 2006, 岡山.

2-6. 紀平為子、近藤智善、岡本　和士、阪本　尚正、小橋　元、鷲尾　昌一、横山　徹爾、佐々木　敏、稲葉　裕、永井正規.ALS の発症・進行に関連する危険因子の検討-ALS 患者と非多発地住民における生活習慣と栄養摂取に関する比較-H18 年度厚生労働科学研究難治性疾患克服研究事業　特定疾患の疫学に関する研究班会議　平成18年12月、埼玉.

2-7. T Kihira, S Kanno, K Hama, H Miwa, K Okamoto, T Kondo. Evaluation of role of exogenous risk factors in patients with ALS. 17th International Symposium of ALS/MND, Nov. 30-Dec. 2, 2006, Yokohama, Japan.

過去5年間に一側上肢の神経原性筋萎縮を主徴として入院した33例の臨床像とその後の経過について

（分担）研究者:池田修一
研究協力者: 内藤康介、五野貴久、下島吉雄、森田洋、吉田邦弘
信州大学脳神経内科，リウマチ・膠原病内科

要旨：一側上肢の神経原性筋萎縮を来たす疾患には、既存の疾患概念で明瞭化されていない一群が含まれる。われわれの施設では、過去5年間に一側上肢の神経原性筋萎縮症で入院した33症例中、5例がこれに該当した。全例で患肢に触痛覚の低下を認めず、神経生理学的検査にてF波の異常を認めたことから運動優位の神経根～腕神経叢の障害と考えられた。また免疫療法が有効であった可能性があり、その病態に免疫反応の関与が考えられた。これらにより疼痛を伴わない特発性の brachial plexopathy、神経根・腕神経叢に限局した multifocal motor neuropathy などと理解することができると思われた。本群に関して、免疫療法の有効性が期待される点からも、ALS など他の神経疾患から早い段階で鑑別する基準を示すことが重要と思われる。

A.研究目的

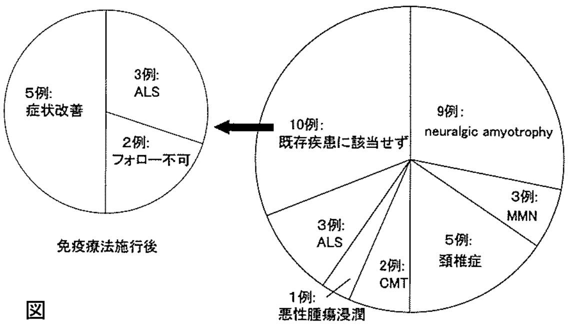
一側上肢の神経原性筋萎縮を来たす疾患として、頚椎症、multifocal motor neuropathy (MMN)[1]、neuralgic amyotrophy[2]、遺伝性ニューロパチー、平山病などが挙げられる。これらが否定された場合に運動ニューロン疾患と診断されていることが多いと思われる。しかしこの中には、増悪や他肢での症状の出現がなく経過するものがある。これらには疼痛を伴わない brachial plexopathy や神経根・腕神経叢に限局した MMN と考えられるもの、頚椎の屈曲に伴う脊髄前角・前根の虚血によるものなどが含まれている可能性がある。我々はこうした既存の疾患概念で明瞭化されていない、神経原性筋萎縮症と考えられる症例について、病態に関する考察を加えて報告する。

B.研究方法

過去5年間に一側上肢の神経原性筋萎縮症で入院した33症例について、その臨床像、画像所見、電気生理学的検査所見、その後の経過を検討した。診断に関して、neuralgic amyotrophy は、疼痛の先行を伴う特発性の brachial plexopathy と判断されるものとし、Kuhlenbaumer らの診断ガイドライン[3]に基づいて行った。MMN の診断に際しては、American Association of Electrodiagnostic Medicine の criteria[4]に基づき CMAP amplitude の 50％以上の reduction をもって conduction block ありと判断した。また症状、所見から予想される segment に一致する頚椎病変が MRI にて明らかなものは頚椎症と診断したが、MCV の低下、conduction block、MRI STIR 法にて神経肥厚がないことは確認した。初回入院時には、Airlie Hous criteria において臨床的確実例とされる、①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、②発症から少なくとも６－１２ヶ月を超えて悪化している、の２つを満たすもののみを ALS と診断した。

C.研究結果

33例中、初診時に9例がneuralgic amyotrophy、3例がMMN、5例が頚椎症、2例がCharcot-Marie-Tooth病、1例が悪性腫瘍浸潤、3例が運動ニューロン疾患と診断された。他の10例に関しては既存の疾患概念では確定診断に至らず(図)、全例で免疫療法 (γ-グロブリン大量静注療法 with/or ステロイドパルス療法) を施行した。このうち3例では、その後進行し運動ニューロン疾患の臨床像を呈した。2例ではフォローが不可能であったが、他の5例に関しては症状の部分回復を得た(図)。これら5例には画像検査による神経肥厚の有無、筋萎縮の分布 に一定の傾向はないが、全例で患肢に触痛覚の低下を認めず、神経生理学的検査にてF波の異常を認めた(表)。



図

年齢 性別	触痛覚 低下	分布	神経肥厚 *1	C.B. *2	F app.↓ *3	F CV↓ *4	治療 *5	ULDS *6
53 F	(-)	近位	未評価	(-)	(+)	(+)	Ivlg	3→2
74 M	(-)	近位	(-)	(-)	(+)	(+)	Ivlg	2→1
75 M	(-)	近位	(-)	(-)	(+)	(+)	Ivlg SP	2→1
57 F	(-)	遠位	(+)	(-)	(+)	(+)	SP	3→2
72 M	(-)	近位	(+)	(-)	(-)	(+)	Ivlg	2→1

*1 MRI *STIR*法による頸, 腕神経叢の肥厚所見の有無(5mm以上)

*2 conduction block : at least 50% reduction of proximal vs distal CMAP amplitude

*3 F波出現率<60% *4 F波 Max.conduction velocity >60m/s. (at Median and ulnar nerve)

*5 IvIg: γ-globlin大量静注療法, SP:ステロイドパルス療法(Methylprednisolone 1g x 3 days)

*6 upper limb disability score; 0:無症状, 1:機能的な問題なし, 2:作業に困難を感じる, 3:作業に介助を要するものがある, 4:全ての作業に介助を要する, 5:完全麻痺 (2-25 平均12.8ヶ月のフォロー)

D.考察

既存の疾患概念に当てはまらず、免疫療法後に症状の回復を得た5例は、その臨床像、電気生理学的検査所見より運動優位の神経根～腕神経叢の障害と考えられる。免疫療法が有効であった可能性からその病態に免疫反応の関与が考えられ、疼痛を伴わない特発性のbrachial plexopathy、神経根・腕神経叢に限局したMMNなどと理解することができると思われた。

E.結論

・一側上肢の筋萎縮を来たし、既存の疾患概念に当てはまらない神経原性筋萎縮症について報告した。

・本群には、その病態に免疫反応が関与したものが含まれていると考えられる。

・免疫療法の有効性が期待される点からも、ALSなど他の神経変性疾患から、本疾患郡を早い段階で鑑別する基準を示すことが重要と思われる。

F.文献

1) E Nobile-Orazio, et al. JNNP. 761-766, 2002

2) Personage MJ, et al. Lancet. 973-978, 1948

3) Gregor Kuhlenbaumer, et al. Neuromuscular Disorders. 515-517, 2000

4) Olney RK, et al. Muscle Nerve. S225-229, 1999

G.健康危険情報

なし

H.学会発表

なし

I. 知的所有権の取得状況

1.特許取得 なし

2.実用新案登録 なし

3.その他 なし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
神経変性疾患に関する調査研究班 （分担）研究報告書

筋萎縮性側索硬化症の診断に至るまで

～新旧診断基準の比較検討～

岩崎泰雄[1]，狩野 修[1]，池田 憲[1]，荒崎 圭介[1,2]
1）東邦大学医療センター大森病院 神経内科
2）相川内科病院

研究要旨 筋萎縮性側索硬化症（ALS）の診断に至るまでの期間，さらに各医療機関受診と当科受診までの期間，医療機関受診から当科で診断に至るまでの期間を分析した．当科でALSと診断した患者160名（男性100名、女性60名）を前・後期群の2群に分け，それぞれ診断基準にEl Escorial初版（前期群）とEl Escorial改訂版（後期群）の新旧診断基準を用いた．結果，針筋電図所見を用いたEl Escorial改訂版の診断基準を用いても，診断に至るまでの期間を短縮することができなかった．また初発症状出現から医療機関受診までが後期群で有意に遅れている傾向にあり，特に内科を経由した患者に，当科受診までの期間と診断の遅れにつながる傾向にあった．ALSを早期診断するには医療機関受診，また専門医紹介への期間を短縮することが重要であると推察された．

A．研究目的

ALSの診断に至るまでの期間と臨床所見をEl Escorial初版と筋電図所見を追加したEl Escorial改訂版の新旧診断基準を用いて，何らかの差異が存在するかについて比較検討した．

B．研究方法

1990年1月～2006年7月まで当科で診断したALS患者160名（男性100名、女性60名）を，診療記録をもとに分析した（他院ですでに診断がつけられた症例は除外）．1990年1月～1999年12月までに診断した患者を前期群（117名）とし，診断基準にEl Escorial初版（definite, probable）を用いた．2000年1月～2006年7月までの患者は後期群（43名）とし，診断には針筋電図所見を加えたEl Escorial改訂版（definite, probable, probable-laboratory-supported）を用いた．また両群とも初発部位によりbulbar型とlimb型とに区別した．

・ 観察項目

初発症状出現→医療機関受診→当科受診→当科診断という流れの中で4つの項目を調査した．

① 初症状出現から診断に至るまでの全期間
② 初発症状出現から医療機関受診までの期間
③ 初発症状出現から当科受診するまでの期間
④ 各医療機関受診から診断に至るまでの期間

これらを前期・後期群，bulbar・limb型で比較検討した．

尚，②～④に関してはALS患者160名のうち当科受診までの経路が正確に把握できた93名（男性64名，女性29名）の患者を対象にした．

統計学的検討にはMann-Whitney U検定を使用した．

C．研究結果

① 初発症状出現から診断に至るまでの全期間

全患者160名（男性100名，女性60名）の平均発症年齢（SD）は59.4（11.1）才であった．初発症状別ではbulbar型が39%，limb型が61%であった．

診断に至るまでの平均期間（SD）はトータルでは前期群12.4±8.2ヶ月，後期群14.5±10.5ヶ月と延長

していた（図１）．特にlimb群では前期群14.2±9.7ヶ月から後期群 16.9±11.0 ヶ月と有意に延長していた．

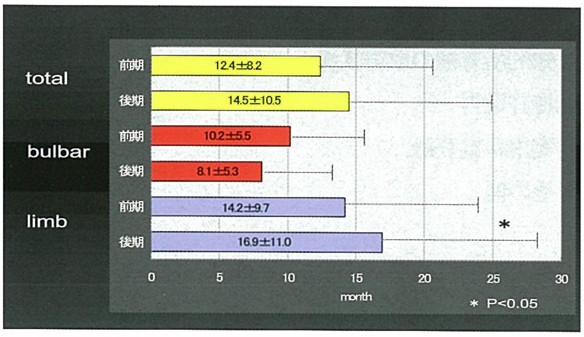


図１　初発症状出現から診断に至るまでの期間

② 初発症状出現から医療機関受診までの期間

当科受診までの経路が正確に判明できた患者 93 名（前期群 50 名，後期群 43 名）を対象とし，平均発症年齢（SD）は61.6（10.3）才であった．

トータルでは前期群の 5.7（5.6）ヶ月に対し，後期群で9.7（9.1）ヶ月と延長していた．特にlimb型では前期群 5.1(5.5)ヶ月，後期群 11.5（9.9）ヶ月と有意に延長していた．期間を半年毎にクラス分けすると両群とも 1 年以内にピークがみられるが，後期群では発症 2 年以降に初めて受診する割合が多くみられた（図２）．

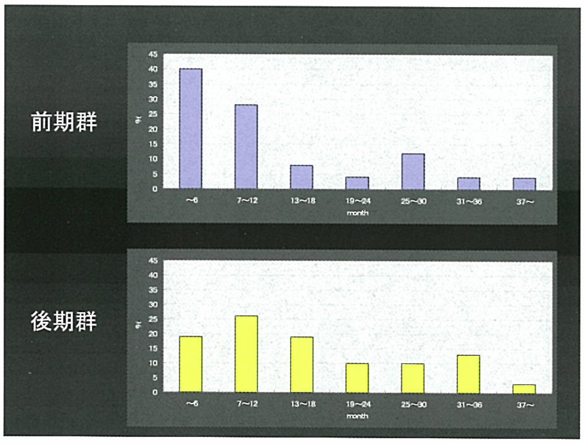


図２　医療機関受診までの期間（limb型）

③ 初発症状出現から当科受診するまでの期間

トータル（SD）で前期群 11.6（9.1）ヶ月，後期群 14.8（10.1）ヶ月と延長していたが，有意差はみられなかった．limb型では前期群 12.9（11.3）ヶ月，後期群 17.1（11.1）ヶ月と有意に延長していた．②の医療機関を受診するまでの期間と比較しても，最終的に当科受診するまでには前後期群とも 5,6 ヶ月を要していた．

また当科受診するまでの期間を各科別経路でまとめたところ，内科経由の患者で有意に当科受診までの期間が前期群と比べ遅れていた（図３）．

また後期群の内科経由の患者は，limb型が前期群の65%に対し 86%と高率であった．

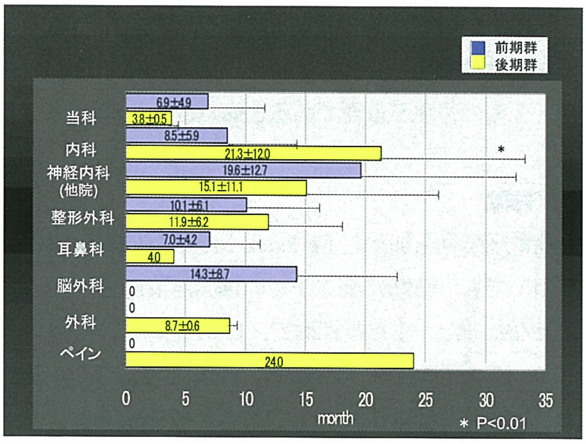


図３　当科受診するまでの期間（各科別経路）

（耳鼻科，脳外科，外科，ペイン科に関しては患者数が少なかったため統計学的検討は行なえなかった）

④ 医療機関受診から診断に至るまでの期間

最初の医療機関受診から当科にて診断に至るまでの平均期間（SD）は前期群4.3（4.9）ヶ月，後期群4.7（6.4）ヶ月と軽度延長していたが有意差はみられなかった．

D．考察

進行が早いALSに対応するべく，診断確実性にグレードをつける試みが世界的に工夫され，2000年には針筋電図所見も加えたEl Escorial 改訂版が発表された[1]．しかしこの改訂版の診断基準を用いても今回の調査では診断に至るまでの期間を早めることができなかった．

後期の患者数が，前期に比し少ない面も影響していると思われるが，ALS自体の進行が以前と比較し遅くなっている可能性も示唆された．2006 年の

Czaplinski ら[2]の報告では1041人のALS患者の生存率と診断に至る期間が共に延長してきているとの報告であった．また Testa ら[3]のイタリアの報告でも同様のことが指摘されていた．
何らかの環境因子により世界的にも ALS の進行が遅くなっている可能性もあり今後の症例の蓄積が重要であると考えた．
また，医療機関受診や当科のような専門機関受診までの期間が以前と比べ遅れていることも今回の調査で判明した．発症年齢の高齢化もあり，自らが高齢化の一部として捉えてしまっている可能性や，内科などでは脳梗塞としてフォローされていることもあり，今後の啓発が重要であると痛感させられた．

E．結論

針筋電図所見を加えた El Escorial 改訂の診断基準を用いても，診断に至るまでの期間が短縮されることはなかった．また後期群で，limb 型患者が内科を経由するとその後の当科受診，診断に至るまでの期間が有意に遅れる傾向にあった．ALS を早期診断するには医療機関受診，また専門医紹介への期間を短縮することが重要であると推察された．

F．文献

1) Brooks BR, et al.： Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord. 2:19-22, 2000
2) Czaplinski A, et al.：Arch Neurol. 63:1139-1143, 2006
3) Testa D, et al.： Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord. 5:208-212, 2004

G. 健康危険情報

H. 研究発表

1．論文発表

1) Iwasaki Y, et al. Neurology 66: 956, 2006
2) Iwasaki Y, et al. Arch Neurol 63: 991, 2006

2．学会発表

1) Ikeda K, et al. 131st Annual Meeting of the ANA, Chicago, 2006.
2) Igarashi O, et al. 10th Intern Cong of PD and Mov Disord. Kyoto, 2006.
3) Ikeda K, et al. 17th Intern Symp ALS/MND, Yokohama, 2006.

I. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得
2. 実用新案登録
3. その他

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
神経変性疾患に関する調査研究班　(分担)研究報告書

臨床調査個人票からみた我が国のALS

祖父江元[1]、熱田直樹[1]、伊藤瑞規[1]、渡邉宏久[1]、千田譲[1]、
中野今治[2]、青木正志[3]、辻省次[4]、高野弘基[5]、湯浅龍彦[6]、林秀明[7]、葛原茂樹[8]

1．名古屋大学神経内科　2．自治医科大学神経内科　3．東北大学病院神経内科
4．東京大学神経内科　5．新潟大学神経内科
6．国立精神神経センター国府台病院神経内科　7．東京都立神経病院
8．三重大学神経内科

研究要旨

臨床調査個人票を用いて、我が国におけるALS患者の横断像描出を行った。従来の報告に比してALSの平均発症年齢は高く、60～70歳代に発症が多いことが示された。約3割（約2000人）がTPPVを施行、その半数が在宅療養している点が特徴的で呼吸筋麻痺後の病像やケアについて我が国独自の取り組み、研究が強く望まれた。全体の傾向として、NIPPVや経管栄養導入時期がガイドライン推奨時期よりも遅い可能性が示された。臨床調査個人票データは横断像解析には有用であるが、進行・予後に関する解析には前向きデータベースの構築が必須であると考えられた。

A.研究目的・背景

我が国おいては、昭和47年度から特定疾患治療研究事業が行われており、現在ALSを含む45疾患が対象となっている。従来、主として特定疾患患者の公的支援中心に行われてきたが、その個人調査票を全国的な疫学的研究など、研究目的にも利用するという流れになっている。平成15年6月、特定疾患新規申請、更新申請のための臨床調査個人票の大幅改訂があり、更新申請の頻度が3年に一回から毎年となった。また平成16年10月には「特定疾患治療研究事業における臨床調査個人票の研究目的利用に関する要綱」が整備され、研究利用への道が開かれた。

以上を踏まえ、ALS臨床調査個人票情報から、我が国におけるALSの病像を描出する試みを行った。

B.研究方法

平成15～17年度の新規用および更新用臨床調査個人票データのうち、研究利用への同意があり、各都道府県でデータベースへの入力が済んでいる総計7463例を解析した。発症年齢や初発症状は新規調査票データを用いて解析を行い、特定年度の横断像解析は、同一年度の新規調査票データと更新調査票データを合わせて、重複を除いて行った。

(倫理面への配慮)

「特定疾患治療研究事業における臨床調査個人票の研究目的利用に関する要綱」に基づいて実施し、疫学研究の倫理指針を遵守した。臨床データはすべて研究利用への同意があり、かつ連結不可能匿名化された状態で提供を受けた。

C.研究結果

平成 15 年度～17 年度の新規登録 1940 例の ALS 患者の概要を Table 1 に示す。

Table 1

男/女 (%)		58.2 / 41.8
発症年齢 (mean ± SD years)		64.6±11.5
家族歴有り (%)		2.4
初発症状 (%)*		
	構音障害	37.3
	嚥下障害	22.3
	上肢筋力低下	48.8
	下肢筋力低下	35.2
	呼吸障害	6.5
	頚部筋力低下	6.9

*重複有り

男女比はほぼ 3 : 2 であり、既報告にほぼ一致する。発症年齢は平均約 65 歳と、各種教科書における記載よりも高齢発症であることが示された。発症年齢ヒストグラム Fig.1 にても、60 歳代から 70 歳代にかけて最も多く発症することが示された。

Fig.1

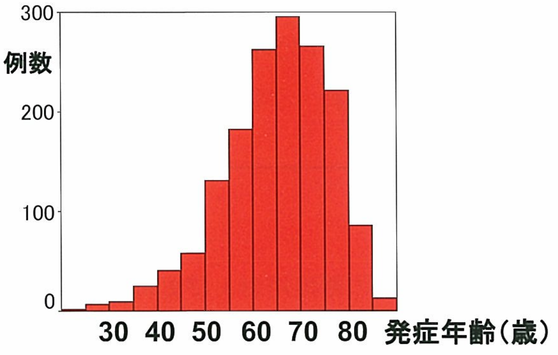


Fig.2 にて平成 15 年度に新規登録された 577 例を初発症状別に ALSFRS-R の各項目点数平均がどのように推移したかを示す。各症状はほぼ平行して悪化しており、最初に最も悪い症状は経過を通して最も悪い。初発症状が病像を規定していることが示唆される。

Fig.2

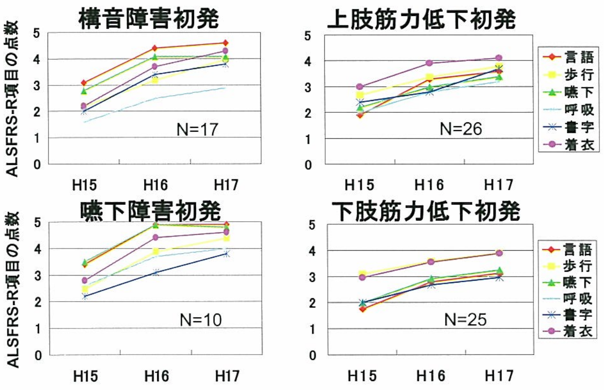


Table 2 にて平成 16 年度横断像として、新規および更新申請された 4190 例のデータを示す。約 8 割の ALS 患者が日常生活に介助を要し、約 3 割の患者が気管切開＋人工呼吸(TPPV)を使用している。

Table 2

			mean ±S.D.
年齢(歳)			64.9 ±10.8
罹病期間(年)			5.4 ±5.3
重症度分類(%)			
1	家事・就労はおおむね可能		6.0
2	家事・就労は困難だが、日常生活はおおむね自立		17.0
3	自力で家事、排泄、移動のいずれか一つ以上ができず、日常生活に介助を要する		26.2
4	呼吸困難・痰の喀出困難、あるいは嚥下障害がある		16.5
5	気管切開、非経口的栄養摂取、人工呼吸器使用		34.4
生活状況 (%)			
就労または就学			6.2
家事労働			5.2
在宅療養			60.7
入院			24.3
入所			2.1
栄養と呼吸補助 (%)			
	経管栄養	胃瘻	28.1
		経鼻胃管	7.6
	NIPPV*	間欠的に使用	1.7
		夜間は継続的に使用	3.2
		一日中使用	2.8
	TPPV**(気管切開＋人工呼吸器装着)		28.4

*non-invasive positive pressure ventilation
**tracheostomy positive pressure ventilation

Table 3 にて平成 14～16 年度に申請された 2054 例の TPPV を使用している ALS 患者データを示す。約半分の TPPV 使用患者が在宅療養していることが分かる。平成 16 年度の特定疾患認定 ALS 患者総数は 7007 名であるので、全国で約 1000 人の ALS 患者が在宅で TPPV を使用している計算になる。

Table 3

男/女 (%)	59.9 / 40.2
年齢 (mean ±SD years)	64.5 ±10.9
発症年齢 (mean ± SD 年)	58.5 ±11.7
罹病期間 (mean ±SD 年)	7.0 ±5.6
TPPV導入からの期間 (mean ±SD 年)	3.9 ±3.6
生活状況 (%)	
在宅療養	50.6*
入院	54.9*
施設入所	2.1

*8.4% が重複

Fig.3 にて発症から経管栄養および TPPV 導入までの期間を示す。それぞれ平均値は 3.2～3.3 年、中央値は 2.2～2.3 年であった。62.9%の例では経管栄養の導入が TPPV 導入よりも後かほぼ同時であった。

Fig.3

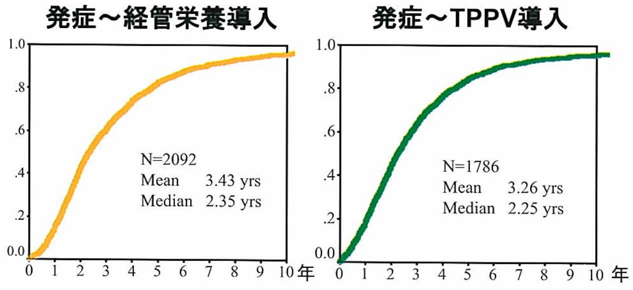


Fig.4 にて NIPPV 導入から TPPV 導入までの期間を示す。41.5%の例では NIPPV 導入から一ヶ月以内に TPPV 導入がなされていた。

Fig.4

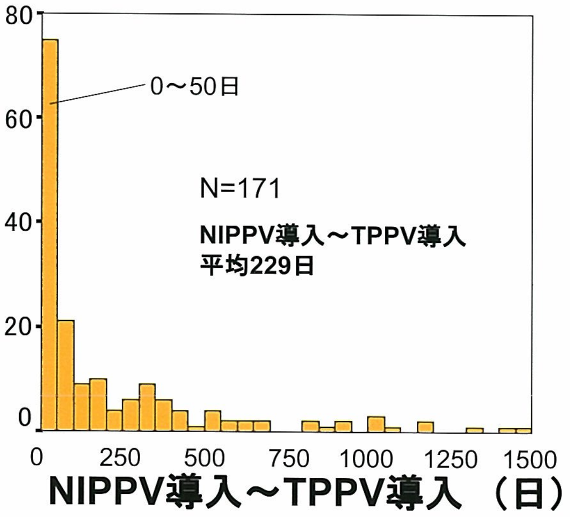


Fig.5 にて発症年齢と発症～侵襲的処置導入までの期間の関係を示す。発症年齢が高齢になるほど侵襲的処置導入までの期間が短くなる傾向があり、有意な相関が示された。

Fig.5

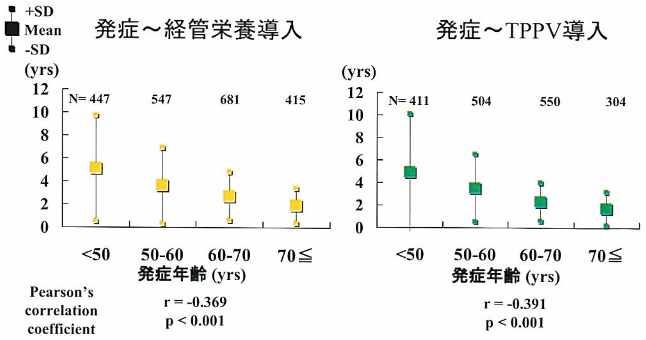
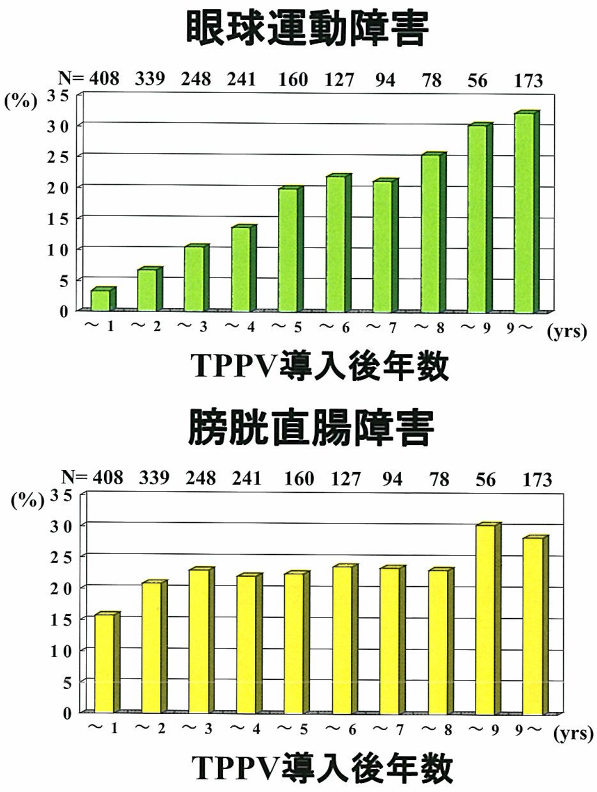


Fig.6 にて TPPV 導入後年数と眼球運動障害、膀胱直腸障害の有無との関係を示す。これらは ALS では通常見られない症状とされるが、TPPV 導入後、経年的に頻度が上昇することが示された。TPPV を導入していない ALS 患者 3819 例においては、眼球運動障害有りは 1.8%、膀胱直腸障害有りは 6.7% のみであった。

Fig.6



D.考察

過去に神経変性班で実施された ALS 全国調査で

のALS平均発症年齢は死亡時1960～1964年で50.2歳（豊倉班）、死亡時1970～1974年で53.2歳（豊倉班）[1]、死亡時1985～1995年で58.8歳（柳澤班）[2]であり、今回の解析では64.6歳としだいに上昇している。我が国の代表的な医学教科書にはALSの発症年齢は50歳代が多いとする記述が一般的であるが、実態は60歳代から70歳代にかけて好発する疾患であることが示された。これからいわゆる団塊の世代がこの年代に入っていくため、我が国におけるALS患者数の増加が予想され、支援体制整備が必要である。

我が国のALS患者の約3割（約2000人）がTPPVを施行しており、2%程度以下とされる諸外国の報告に比して著しく多い。またその約半数、1000人程度が在宅で人工呼吸器を使用している点も特徴的である。呼吸筋麻痺後のALSの病像やケアについて我が国独自の取り組み、研究が強く望まれる。

現在、ALS治療のガイドラインでは%FVC50%をめやすに、早めに経管栄養導入やNIPPV導入を考慮していくことが推奨されている。今回の解析からは、NIPPVや経管栄養導入とTPPV導入時期は近接あるいは相前後しているケースが多く、ガイドライン推奨時期よりも遅い傾向が伺われる。NIPPVや経管栄養についての我が国におけるエビデンスのさらなる蓄積を行い、それらを周知徹底させていく必要がある。

今回の解析から、初発症状と進行様式の関連について一定の示唆が得られた。しかしながら、複数年度にわたって連結できる割合が少なく、得られた情報は前向きの臨床調査により検証される必要がある。また予後に関するデータも十分でなく、縦断像の解析には前向き調査が必要である。

E.結論

臨床調査個人票データから、我が国のALS患者についての大規模な横断像を解析でき、医療・福祉の現場や政策策定等で活用しうる重要な情報が得られる。しかしながら、経時的変化、進行や予後についての情報は不十分であり、QOLや介護についての情報は無い。また患者からの遺伝子などの検体と結びつけた解析も実施できない。

今後も継続して臨床調査個人票データの解析、活用を行うと共に、治療研究発展のためには、前向きの臨床データベースを構築して進行・予後に関する情報収集を行い、掘り下げた臨床情報、患者・家族のＱＯＬ、介護の情報、患者の遺伝子などの検体情報等を結びつけていくことが必要である。

F.文献

1)上林雄史郎ら：臨床神経; 22: 972-979, 1982
2)桃井浩樹ら：神経進歩; 48: 133-144, 2004

H.学会発表

17th international symposium on ALS/MND Yokohama, Japan
Clinical Features of ALS in Japan from the registration system of intractable diseases

ALSデータベース研究第４報：基礎集計と告知内容の検討および今後の方向性

大生定義[1)]、山口拓洋[2)]、斎藤真梨[2)]、大橋靖雄[2)]、森若文雄[3)]、田代邦雄[3)]、鈴鴨よしみ[4)]、福原俊一[5)]、成田有吾[6)]、葛原茂樹[6)]

１）立教大学社会学部、２）東京大学大学院医学系研究科、３）北海道医療大学心理科学部、４）東北大学大学院医学系研究科、５）京都大学大学院医学研究科、６）三重大学医学部神経内科

研究趣旨

2001年より、筋萎縮性側索硬化症(ALS)患者、介護者及びその担当医に対し、アンケート方式で症状や治療内容、告知状況、患者・介護者のQOL、介護負担度などについて調査し、データベース化を行い、参加研究者にデータ提供を行うとともに、各種スケールの妥当性検証や臨床への提言を目的に活動してきた。2006年11月現在までの登録患者数は137人にとどまり、医師の「ガイドラインに沿って説明した状況」と、患者の「診断の進め方に満足だったか」「十分な説明をうけたか」「現在の医療ケアに満足しているか」などには相関を認めなかった。また、告知の充分さと、年齢・罹病期間・患者収入との関連もなかった。この集団では、医師側の対応、治療・告知の内容だけでは大きく患者の満足感を動かす要素にはならないようである。今後は、①フォローアップ調査を医師に対して行う。②フィールドを絞り縦断的な研究を進める。③患者・家族と本疾患の関係性の中で、現在の項目ではうまく描写できない領域が多くあると思われるので、質的研究を組み合わせた、MIX　STUDYを試みる。などを進め、他のデータベース研究に対して貢献・提言できるような、運営を進めたい。

A.研究目的

2001年より、筋萎縮性側索硬化症(ALS)患者、介護者及びその担当医に対し、アンケート方式で症状や治療内容、告知状況、患者・介護者のQOL、介護負担度などについて調査し、データベース化を行い、各種スケールの妥当性検証や臨床への提言を行う。

B.研究方法

2006年11月現在の登録状況について集計した。患者背景と告知・治療の状況、介護者背景と介護負担度、負担度とQOLの関係、及び、介護者と担当医でのADL評価の違いについて検討し、医師の告知・治療の状況と患者の医療に対する満足感と比較分析した。さらにQOLスケールと心理的適応尺度との関連も検討した。

C.研究結果

解析対象：2006年11月現在までの登録患者数は137人にとどまり、患者・介護者・医師三者揃った８９セットを主な解析対象とした。対象の背景を表１，２に示す。

表1　Patient Characteristics and Treatment

		Patients, %
Age	62.7±10.4yrs	
Disease Duration	60.2±45.6ms	
Gender	Male	61
	Female	39
Type	Sporadic	93
	Familial	7
Staging	Classical ALS	48
	Bulbar	19
	Limb	14
	SPMA	13
	Probable ALS	3
	FALS	3

表2　Patient Characteristics and Treatment (cont'd)

		Patients, %
El_Escorial	Suspected	11
	Possible	9
	Probable	8
	Lab-Supported Probable	14
	Definite	59
Type of Medical Care	Outpatient	61
	Hospitalized	19
	Home Care	20
Tracheostomy		39
Rilzol Use		48

データの項目は、ALS　CARE[R]よりも多い、QOLにかなり特化

なお、我々のデータベースの内容は、米国のALSCARE に QOL 関連の項目をさらに加えている。米国のデータとの比較可能という点でも、有用である。

まず、今回は告知状況を集計した（表３）。もれなく全ての項目の告知をうけている人はむしろ少なく、苦痛緩和治療，末期患者としての治療，酸素投与がもれやすい。治療についての説明では、確かに経管栄養や人工呼吸について説明をした方が多いように見える。

表3　ガイドラインにある項目のうち行った説明数と項目ごとの実施割合

ガイドラインで説明した項目数

説明した項目数	度数	パーセント
1個	10	11.2%
2個	9	10.1%
3個	9	10.1%
4個	10	11.2%
5個	12	13.5%
6個	17	19.1%
7個	7	7.9%
8個	8	9.0%
9個	7	7.9%

告知内訳

N=89	度数	パーセント
告知	78	87.6
対症療法	62	69.7
経管栄養の実施	56	62.9
pegの挿入	58	65.2
苦痛緩和治療	30	33.7
末期患者としての治療	8	9.0
酸素投与	34	38.2
非侵襲的呼吸サポート	39	43.8
人工呼吸	68	76.4

さらに、告知・説明の状況と医師シートの「ガイドラインに沿って説明したもの」と患者シートの「診断の進め方に満足だったか」「十分な説明をうけたか」「現在の医療ケアに満足しているか」を検討した。「告知」「対症療法療」「経管栄養」などの項目別に、説明の有無と、患者シート「診断の進め方に満足だったか」「十分な説明をうけたか」「現在の医療ケアに満足しているか」を比較検討したが、はっきりとした差はなかった。満足の状況と項目数の多寡とは関連がなかった（表４）

表4　満足の状態などと説明項目数の関係

ガイドラインで説明したものの個数と患者満足

		個数	差のp値
診断の方法、進め方について	満足だった	5.1	0.84
		5.0	
	説明が少なすぎた	4.9	0.47
		5.4	
	治る見込みがないという気持ちになった	5.1	0.86
		5.0	
	精神的な配慮が全くなかった	5.1	0.84
		4.9	
	言われたことがよくわからなかった	4.8	0.21
		5.7	
	問13)十分な説明を受けた	5.2	0.15
		4.3	
現在の医療ケアに	不満だ	4.21	
	少しは満足	5.48	
	満足	4.84	
	非常に満足	9	

また、告知の項目数と、年齢・罹病期間・患者収入との関連も認めなかった。単に説明の詳しさだけでは、満足感などにこの集団では結びつかないようであった。

次いで、全般的および疾患特異的 QOL スケール（SF36 および ALSAQ40）と調査票に組み込んでいる「Nottingham Adiustment scale との関連を分析した。NAS は、1991 年にイギリスの A.Dodds らが作成した、視覚障害者の適応を測定しようとする指標である。適応に関連する 7 つの心理的変数を測定し、1)不安・うつ 12 項目(不安やうつ状態の少なさを測定)、2)自尊感情 9 項目(自分を尊重する気持ちの程度を測定)、3)視覚障害者への態度 7 項目(視覚障害者に対して肯定的な態度か否定的な態度かを測定)、4)ローカスオブコントロール 4 項目(リハビリテーションの成否がどの程度自分の行動によって決まると感じているかを測定)、5)障害の受容 9 項目(自分の障害を肯定的に受け止めているかどうかを測定)、6)自己効力感 8 項目(自分には必要なことを実行できる力があると感じる程度を測定)、7)帰属スタイル 6 項目(成功を外的な力ではなく自分の力によるものであると考える程度を測定)、計 55 項目からなる。これを ALS 向けに改変、調査した。Pearson の相関係数をとり、統計的に有意ではないかという結果になったものを濃く塗って示す。

全般的 QOL スケールや疾患特異的 QOL スケールとも相関し易い、すなわち介入し易い心理的側面が示されている。LOC や自己効力感はなかなか変動しにくいようである（表５）。

表5 HRQOLと適応尺度(NAS-J)

		うつ不安	自尊感情	態度	LOC	受容	自己効力	帰属スタイ
ALSAQ（点数が高いほどQOLが低い）	Physical mobility	−0.11	0.03	0.15	−0.19	−0.34	−0.07	0.17
	ADL/independence	−0.29	0.05	0.18	−0.31	−0.39	−0.14	0.03
	Eating & Drinking	−0.29	0.22	0.16	−0.30	−0.33	−0.06	0.11
	Communication	−0.31	0.15	0.10	−0.10	−0.34	−0.04	0.24
	Emotional Functionin	−0.55	0.13	0.32	−0.34	−0.50	−0.08	0.06
標準化SF（点数が高いほどQOLが高い）	Physical Functioning	−0.02	−0.01	−0.09	0.12	0.27	0.17	−0.05
	Role physical	0.06	−0.01	−0.08	0.21	0.25	0.21	0.15
	Role emotional	0.32	−0.10	0.10	0.40	0.40	0.08	0.00
	Social functioning	0.32	−0.27	−0.20	0.25	0.40	0.02	0.06
	Mental Health Index	0.70	−0.18	−0.07	0.39	0.57	0.07	−0.24
	Bodily Pain	0.43	−0.28	0.09	0.08	0.28	0.03	0.01
	Vitality	0.52	−0.17	−0.04	0.20	0.41	0.02	−0.01
	General Health Perc	0.24	−0.10	−0.07	0.20	0.34	0.11	−0.05

D.考察

この調査対象は、専門医の一定程度しっかりしたとしたケアを受けている重装備の集団と思われ、告知の状況や説明の内容では、患者の満足ということに直接的な関係はないようであった。

QOL スコアは疾患の重症度より、心理的適応度が大きく影響することは、パーキンソン病などでは報告はある [1]が、他で述べているように [2)、3)]、ALS でも同じかどうかははっきりしない。しかし、いずれにしても寝たきりになった患者さんには健康関連 QOL では測りきれない QOL の領域があり、決定要素（疾患の状況、人生観・構え、支援の状況など）の状況により、かなり個別的にならざると得ないように思われる。ALS では ALSAQ40 [4] をはじめ、多くの QOL スケールが使われてきたが、個々の関心領域についても対応できるような SEIQOL-DW [5] も使われてきている。これはそれぞれの個人が大切と感じている要素を引き出し、それを評価させるもので、患者が重要と考える要素を５つ nominate させ、これに相対的な重要度で重みづけし、更に各要素の満足

度のレベルをかけて数量化していくものである。原法の、SEIQOL は WHO の 90 年代前半の全般的 QOL スケールのカタログ中にも入っており、SEIQOL-DW はその簡易版であるが、SIP などの健康関連の尺度の低下と違い、患者の実感にあうような QOL の保持を検出できる可能性が次々と報告されてきている。我々はこの指標とともに、症例を選択しながら質的研究の方法もとりいれて行くのが適切ではないかと考えるに至った。質的研究は系統的な分類や、整理することを目的とする方法論で、「X とは何か？」「環境が異なると X は違うのか？」「それはなぜか？」という問いに答え、定量的な研究と相補的関係のあるものと捉えられる。定量的調査方法で概要や全体的な傾向をつかみ、ピンポイントあるいは一定の領域に重点的に質的方法論で深めていくことが重要と考える。ALS については我々の共同研究者 [6])や他の研究者も単独で行っているが、相補的にはまだ、充分に行われていない。

今後は、今までお返事を頂いた患者さんのその後フォローをさせていただくことや、また、程度絞った集団での経時的な観察を行っていくことも計画している。さらに、上述の理由から、QOL については理論的サンプリングを行いながら、質的研究などの併用を倫理的な観点の配慮を充分にして、行っていく方向である。QOL の深いところに触れるようになれば調査の侵襲性も増し、細心の注意が必要と考える。

調査票を利用した研究が始まり、これは確かに大規模で大変有用であるが、これらを補完できるようなものにこのデータベースを位置づけしていくつもりである。

E,結論

スケールの反応性・状況の変化の把握など、縦断的な検討ができるような症例の集積はできなかった。協力医を絞り縦断的な研究を進める。また、患者・家族と本疾患の関係性の中で、現在の項目ではうまく描写できない領域が多くあると思われる。

いづれにしても他の定量的データベース研究に対して貢献・提言できるような、新たな観点や調査方法の工夫や作成が必要と考えている。

※本調査にご協力頂いた先生方に深甚の謝意を表します。

G 健康危険情報

特に該当せず。

F.文献

1)Suzukamo Y, et al: Mov Disord 21:761-6 2006

2)大生定義： Medicina 917-919 2002

3)大生定義: 2001 年度神経変性疾患に関する研究班研究報告書 13-15 2002

4)山口拓洋ら.脳と神経 56 483 - 494 2004

5) 大生定義ほか：厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業「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 年度総括・分担研究報告書 21-23 2006

6)Akiyama-Ohnishi M et al. British Journal of Neuroscience Nursing 2 38-43 2006

7) Atsuta N et al. Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord. 7(Suppl); 100 2006

8) Yamaguchi T et al.Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord. 7(Suppl); 56 2006

H,学会発表

このデータベースについては、2006 年 11 月 30 日－12 月 2 日横浜で開かれた 17thInternational symposium on ALS/MND の session 9B で山口によって口演された [8]。

I,知的所有権の取得状況

特に該当せず。

筋萎縮性側索硬化症に対する緩和医療～当院での経験と国立病院機構29施設77名の神経内科医師へのアンケート調査結果から

班員　湯浅龍彦[1)]
共同研究者　土井静樹[2)]　輿水修一[2)]　南尚哉[2)]　藤木直人[2)]　菊地誠志[2)]　島功二[2)]
所属　1)国立精神・神経センター国府台病院神経内科所属
　　2)独立行政法人国立病院機構札幌南病院神経内科班員

研究要旨

筋萎縮性側索硬化症（以下ALS）では疼痛や不安などの苦痛が強いことが知られているが、それらに対する標準化された治療法は確立されていない。　我々は、国立札幌南病院にて人工呼吸器を装着せずに死亡したALS患者18名に対して行った緩和医療を検討するとともに、国立病院機構に勤務する神経内科医にたいしアンケート調査を行なった。

ALSに対する疼痛・苦痛緩和治療としては、酸素、非ステロイド系消炎鎮痛剤、抗不安剤、睡眠剤、坑うつ剤、向精神剤、経口・経皮的オピオイド投与、経静脈的オピオイド投与の8項目について検討した。　全例で何らかの治療を行なわれ、平均4項目の治療が施行されていた。　酸素投与が14例と最も多く、1年を越える長期にわたり投与された例もあった。　オピオイドは経口･経皮的には5例に、経静脈的には2例に投与され呼吸困難感の軽減に有効であった。

アンケート調査は上記の項目に対しの使用に関する意見と実際の使用経験の有無について質問し、29施設・77名から回答が寄せられた。　酸素、非ステロイド系消炎鎮痛剤、坑不安薬に関しては肯定的意見･実際の使用経験とも90%を越えていた。　オピオイドでは経口･経皮的では肯定的意見は78%であったが、実際に使用経験があるのは40%であり、経静脈的ではさらに少なかった。　またこれらの薬剤投与に賛成する割合は以前の同様のアンケート調査に比較して増加していた。

A.研究目的

筋萎縮性側索硬化症（以下ALS）では、不安・疼痛・呼吸困難感などの苦痛が病状の進行に伴い強くなるが、それに対する標準的治療手段は確立しておらず[1)]各医療機関がそれぞれ対応しているのが現況である。　われわれは国立札幌南病院（以下当院）におけるALSでの苦痛に対する緩和医療の状況について検討するとともに国立病院機構に所属する神経内科医師に対しアンケート調査を行ったので報告する。

B.研究方法1

2000年4月から2006年9月の間に当院を受診したALS患者83例のうち人工呼吸器を装着せず死亡した患者18例に行った緩和医療について使用薬剤・投与期間・効果などについて検討した。

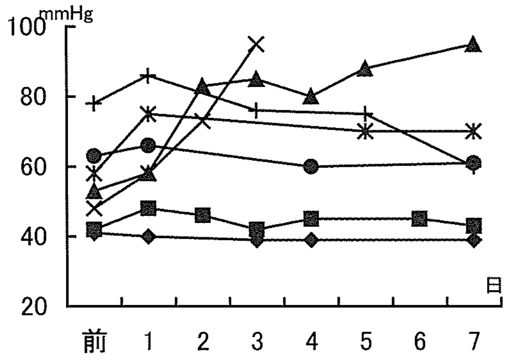
研究方法2　精神・神経疾患研究委託費「政策医療ネットワークを基盤にした神経疾患の総合的研究」（15指-3）班に所属する国立病院機構およびナショナルセンターに所属する37施設の神経内科医師に対して、ALSの緩和医療に関する各種薬剤の使用に対する意見と実際の使用経験についてのアンケート調査を行った。

C.研究結果1

酸素は14例に対し1日から1年以上の期間にわたり投与され0.2L/分程度の少量投与で開始され呼吸困難感が改善される例が多かった。　動脈血二酸化炭素分圧は酸素投与後も安定している例が多かったが急速に呼吸不全を呈した例では上昇することがあった。(図1)
非ステロイド系消炎鎮痛剤は9例、抗不安剤は

10例、睡眠剤も10例、抗うつ剤は6例に対しいずれも数日から1年以上にわたり投与されていた。 これらの薬剤は徐々に増量される傾向があったが、それに起因する呼吸抑制を呈することはなかった。 向精神剤は不安・焦燥が強い6例に対し3日から30日と前記薬剤に比較し短期間の投与され上記の症状に有効性を認めた。 オピオイドは経口に5例、経静脈的に2例に投与され、呼吸困難感の軽減に有効であった。 比較的長期間の投与を行った例では、リン酸コデインなどの弱オピオイドから塩酸モルフィンなどの強オピオイドに変更した。 また、オピオイドに直接起因すると考えられる呼吸抑制を呈した例はなかった。 これらの薬剤の投与は18例中17例で行われ1例あたり平均3.4種類の緩和的治療が行われた。(表1)

酸素投与後のPCO2の推移(図1)



人工呼吸器を選択しなかったＡＬＳ患者18名に対する苦痛緩和処置(表1)

内容	件数	投与期間
酸素投与	14	4日～1年以上
非ステロイド系鎮痛剤	9	4日～1年以上
抗不安剤	10	6日～1年以上
睡眠剤	10	16日～1年以上
抗うつ剤	6	12日～1年以上
抗精神剤	6	3日～20日
経口オピオイド	5	1日～30日
経静脈オピオイド	2	7日以内

研究結果2

29施設77名よりアンケートの回答があり施設回答率は 78%だった。 酸素投与についての意見としては賛成 95%、実際の使用経験は経験ありが 88%であった。 非ステロイド系消炎鎮痛剤に関しては、賛成 96%、実際の使用経験は経験ありが 84%で、抗不安薬の使用については、賛成 96%、実際の使用経験は経験ありが 90%、睡眠薬については、賛成 80%、実際の使用経験は経験ありが 86%だった。 向精神薬では、賛成80%、実際の使用経験は経験ありが71%であった。 また、オピオイドの経口・経皮投与では、賛成78%で、実際の使用経験は経験ありが40%で、オピオイドの経静脈投与については、賛成49%で、実際の使用経験は経験ありが 13%であった。

D.考案

ALS の医療では、その疼痛・苦痛に関連して緩和ケアを必要としていると考えられるが本邦での実態については明らかではない。 今回国立札幌南病院での検討では18例中17例で先に示した何らかの緩和ケアのための処置が行われ、平均3.4種類の薬剤が用いられていることが示された。 また国立病院機構に所属する神経内科医に対するアンケート調査からも薬剤による緩和ケアに対し肯定的意見があり、実際に経験している医師が多いことが明らかとなった。

2000年に難波[2]は神経内科医に対するアンケート調査の結果で、ALS 患者に対する抗不安薬の使用については81%が賛成で92%が使用経験ありとするも、酸素投与に関しては半数が「どちらともいえない」と答え、オピオイドについては使用に賛成が42%、使用経験ありが15%だったと報告した。 今回のアンケート調査ではそれに比較すると、酸素に対しては肯定的な意見が極めて多く、オピオイドについても賛成意見・使用頻度とも高率となったことが判明した。 ALS の緩和ケアの標準化についての報告はあまりなく、各医療機関がそれぞれ取り組んでいるのが現状であり、この問題については、オピオイドの使用を含めて理解を深めるとともに ALS の緩和ケア

における標準的方法について検討する必要があると考えた。

E.結論

国立札幌南病院にて人工呼吸器を装着せず死亡したＡＬＳ15 例に対する苦痛緩和のケアについて検討し、多くの治療手段による緩和ケアが行われたことがわかった。

「政策医療ネットワークを基盤にした神経疾患の総合的研究」に所属する神経内科医師に対して **ALS** の苦痛緩和に関するケアついての意見と実際の使用経験についてアンケート調査を行い、酸素投与や抗不安薬などについては肯定的で実際に使用されていることとオピオイド使用については肯定的意見が多いが実際の使用経験は比較的少ないことが分かった。

F.文献

1)難波玲子:ALS 患者終末期医療の現状と問題点. 医療 59:383-388,2005

2)難波玲子:筋萎縮性側索硬化症(ALS)の緩和ケアに関する研究—終末期の対症療法の有効性と課題—. 平成 12 年度 QOL 研究班報告書. (2001)

H.学会発表

1) ALS 患者の疼痛対策:適応基準をどうすべきか。政策医療ネットワークを基盤にした神経疾患の総合的研究」(15 指-3)班平成 17 年度夏季ワークショップ、2005
2) 筋萎縮性側索硬化症に対する緩和医療;当院における経験と国立病院機構神経内科医師に対するアンケート調査から。 第 79 回日本神経学会北海道地方会、2006
3) 筋萎縮性側索硬化症に対する緩和医療;当院における経験と国立病院機構神経内科医師に対するアンケート調査から。 第 60 回国立病院総合医学会、2006