

ALS に対する換気補助療法の予後

祖父江 元¹⁾

横井大知¹⁾、熱田直樹¹⁾、中村亮一¹⁾、藤内玄規¹⁾、伊藤瑞規¹⁾、坪井崇¹⁾、勝野雅央¹⁾、
和泉唯信²⁾、梶龍兒²⁾、谷口彰³⁾、森田光哉⁴⁾、JaCALS

1.名古屋大学神経内科、2.徳島大学神経内科、3.三重大学神経内科
4.自治医科大学神経内科

研究要旨 多施設共同筋萎縮性側索硬化症（ALS）患者前向きコホート JaCALS のデータから、我が国における ALS 患者への換気補助療法の実態と、その予後について検討した。非侵襲的陽圧換気補助（NPPV）療法導入から、死亡もしくは気管切開を伴う陽圧換気補助（TPPV）療法導入に至るまでの期間の中央値は約 12 カ月であり、発症から NPPV 導入までの期間が独立した予後予測因子であった（ <2.58 年：ハザード比 1.81、 $p=0.002$ ）。NPPV 導入 1 年後でも発語や嚥下機能は 40～50%の患者で残存していた。TPPV 導入後の 5 年生存率は 68.3%であり、発症年齢が独立した予後予測因子であった（ <62 歳：ハザード比 3.01、 $p=0.002$ ）。高齢群での TPPV 導入後 5 年生存率は 81.4%、若年群では 51.6%であった（ $p<0.001$ ）。TPPV 導入 1 年後でも上肢機能は約 20%で残存していた。TPPV 導入群は発症からの 5 年生存率が 87.6%と非導入群（46.4%）と比べて大きな違いがみられた（ $p<0.001$ ）。これらは ALS 患者への換気補助療法について、適切なインフォームドコンセント取得や支援体制整備のための重要な基礎情報である。

A. 研究目的

筋萎縮性側索硬化症（ALS）患者の死因は呼吸不全であることが多く、換気補助療法は予後に大きく影響する。しかしながら我が国の ALS 患者に対する非侵襲的陽圧換気補助（NPPV）療法および気管切開を伴う陽圧換気補助（TPPV）療法の実態と、その予後について多施設での検討は十分ではない。今回、多施設共同 ALS 患者前向きコホートである JaCALS (Japanese Consortium for ALS research) のデータから我が国での ALS 患者に対する NPPV/TPPV 療法の実態と、その予後について検討した。

B. 研究方法

2006 年 1 月～2014 年 12 月までに JaCALS に登録された ALS 患者 1008 例のうち、NPPV 療法もしくは TPPV 療法を導入した症例を対象とした。NPPV 療法および TPPV 療法それぞれについて、導入後の予後、発症からの予後に与える影響、

導入群と非導入群の臨床背景の比較、以上の 3 項目について検討した。NPPV 療法の検討では、登録後に NPPV が導入された 167 例を対象とし、NPPV 導入から TPPV 導入もしくは死亡までの期間、NPPV 導入後の機能予後について調査した。性別、発症年齢、導入時の ALSFRS-R 球症状スコア、上肢スコア、下肢・体幹スコア、呼吸症状スコア、発症から NPPV 導入までの期間の 7 項目について Kaplan-Meier 生存解析、Cox 回帰分析を行った。性別以外は中央値で 2 群に分類した。ALSFRS-R は球症状スコア（言語、唾液、嚥下）、上肢スコア（書字、食事、着替え）、下肢・体幹スコア（寝返り、歩行、階段昇降）、呼吸症状スコア（起坐呼吸、呼吸不全）の 4 つのサブスコアで解析した。機能予後について、NPPV 導入後に、運動機能（発語、嚥下、上肢機能、歩行、寝返り）がどのくらい維持されているか 3 か月ごとの ALSFRS-R の電話調査から検討した。そして呼吸症状が出現した例に限定し、NPPV 導入群と非導入群で発症から TPPV 導入もしくは死亡までの

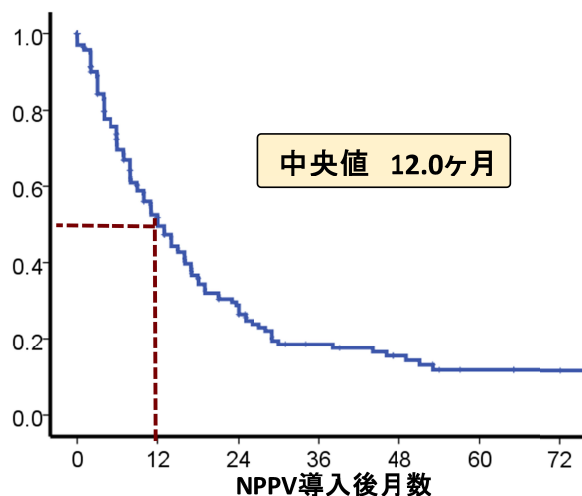
期間について Kaplan-Meier 解析をおこなった。さらに NPPV 導入群と非導入群で臨床背景を t 検定もしくはカイ二乗検定にて比較した。次に TPPV 療法の検討では TPPV 導入日時が確認できた 174 例を対象とし、TPPV 導入後の生存期間および機能予後について調査した。性別、発症年齢、初発症状(上肢筋力低下、下肢筋力低下、球症状)の有無、NPPV 導入の有無、TPPV 導入前の胃瘻造設の有無、登録時のリルゾール内服の有無、発症から TPPV 導入までの期間の 10 項目について、Kaplan-Meier 生存解析、Cox 回帰分析を行った。機能予後について、TPPV 導入後に、運動機能(発語、嚥下、上肢機能、歩行、寝返り)がどのくらい維持されているか 3 か月ごとの ALSFRS-R の電話調査から検討した。そして TPPV 導入群と非導入群で発症から死亡までの期間について Kaplan-Meier 解析をおこなった。さらに TPPV 導入群と非導入群で臨床背景を t 検定もしくはカイ二乗検定にて比較した。

(倫理面への配慮) JaCALS のすべての参加施設において倫理委員会の承認を得ており、患者登録にあたっては全例で文書での同意を得た。

C. 研究結果

NPPV 導入から TPPV 導入もしくは死亡までの期間の中央値は 12 ヶ月であった。

図 1. NPPV 導入から TPPV 導入もしくは死亡までの期間



NPPV 導入後の予後について、Cox 回帰分析より発症から NPPV 導入までの期間が独立した予後予測因子であることが示された(ハザード比 1.81 $p=0.002$)。すなわち発症から NPPV 導入までの期間が短期であると予後が悪かった。機能予後については、NPPV 導入後 1 年経過しても約半数の患者は発語のみでのコミュニケーションおよびわずかな経口摂取が可能であったが、約 90%は独立歩行が不可能となった。NPPV 導入群の発症から TPPV 導入もしくは死亡までの期間の中央値は 5.1 年と非導入群(3.7 年)と比べて長かった。ただし NPPV 導入群(17.4%)は非導入群(28.1%)と比べて球症状で発症した割合が少なく($p=0.002$)、発症年齢も NPPV 導入群は平均 58.1 歳と非導入群(平均 63.0 歳)と比べて有意に若かった($p < 0.001$)。導入群と非導入群の背景が異なるため、NPPV が予後に与える影響はさらなる検証が必要である。

TPPV 導入後の 3 年生存率は 82.5%、5 年生存率は 68.3%であった。Log rank 検定では高齢群(62.0 歳)と若年群に生存曲線の有意差($p < 0.001$)があり、高齢群での TPPV 導入後 5 年生存率は 81.4%、若年群では 51.6%であった。さらに上記の 9 項目での Cox 回帰分析では、発症年齢のみ有意な予後因子であることが示された(ハザード比 3.01 $p = 0.001$)。

図 2 . TPPV 導入後の生存曲線

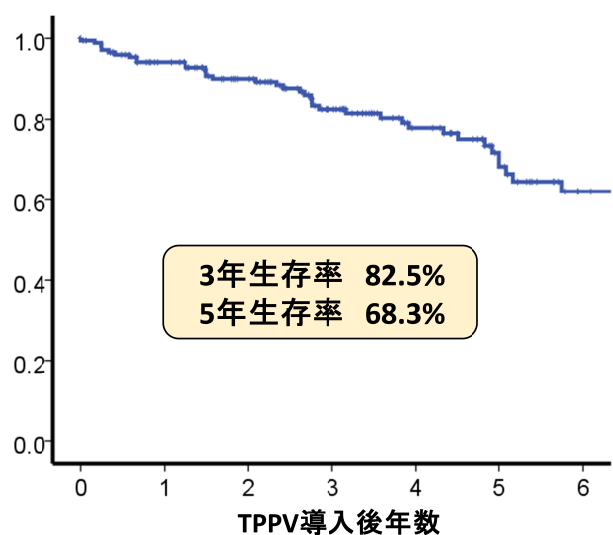
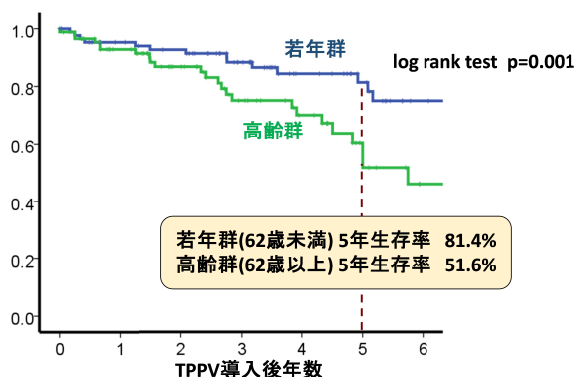


図3. TPPV 導入後の生存曲線 高齢群対若年群の比較



TPPV 導入後の死因は、肺炎が 36.6%、心不全が 17.1%、突然死・詳細不明が 17.1%、癌が 9.8%、肺塞栓症 4.9%、腎不全 4.9%、多臓器不全 4.9%、心筋梗塞 2.4%、事故 2.4%であった。機能予後については、TPPV 導入 1 年後も約 20%の患者はわずかながら経口摂取が可能であり、摂食動作、整容、ペンを握る動作いずれかが少しでも可能であった。さらに約 25%の患者は独力で寝返りも可能であった。ALS 発症時からの生存解析では TPPV 導入群の 5 年生存率は 87.6%であり、非導入群(46.4%)と大きな違いがみられた($p < 0.001$)。TPPV 導入群(20.8%)は非導入群(25.7%)の比較では、球症状で発症した割合が導入群 20.8%、非導入群 25.7% ($p=0.049$)とわずかに導入群で少なかったが、その他の初発症状の割合、年齢、性別に有意な差は認めなかった。

D. 考察

発症から NPPV 導入までの期間が短い例は呼吸筋への症状波及が早い例である可能性があり、その後の予後にも影響していると考えられる。今回の解析において、NPPV 導入群と非導入群について導入から TPPV 導入もしくは死亡までの期間を比較したところ、NPPV 導入群の方が中央値で 1.4 年長かった。ただし、高齢であることや球症状が強いことは NPPV 導入を選択しない誘因と考えられ、導入群と非導入群の臨床背景に大きな差がみられる。そのため、NPPV 導入が ALS 患者の予後に与える影響に

については、あらためての検証が必要である。NPPV 導入後の機能予後については、発語や嚥下といった球症状が比較的保たれている一方で、NPPV 導入 1 年後には約 90%が独立歩行困難となり、ADL も急速に悪化していることがわかる。

TPPV 導入からの生命予後には発症年齢が強く影響をした。高齢群の方が若年群よりも肺炎や心不全等の発症率が高いことが一つの要因として推測される。ALS 患者に対して TPPV を導入すると、発症からの 5 年生存率は約 90%となり、生命予後は決して悪くない疾患となる。機能予後についても、TPPV 導入 1 年経過しても、嚥下や上肢機能がある程度は保たれている患者が約 20%存在する。TPPV 導入により ALS 患者の長期生存が可能である現在において、残存する機能や失われていく機能に対して、どのような治療やサポートを行っていくのか、検討しておく必要がある。

今回の JaCALS のデータによる検討では、比較的観察期間が短い症例も一部含まれている。さらに縦断的な観察を継続し、長期に観察した症例数を増やして、解析の精度を上げていきたい。

E. 結論

我が国の ALS 患者に対する換気補助療法の予後と実態について示した。換気補助療法、特に TPPV 療法は ALS 患者の生存期間に与える影響が大きく、実態を踏まえたインフォームドコンセントと支援体制の整備が必要である。

F. 健康危険情報

特記なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

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;16:230-6.

Tanaka Y, Tsuboi T, Watanabe H, et al. Voice features of Parkinson's disease patients with subthalamic nucleus deep brain stimulation. *J Neurol.* 2015;262:1173-81.

2.学会発表

横井大知、熱田直樹、渡辺はづき、他 孤発性 ALS に対して発症年齢が自然歴に与える影響 第 56 回 日本神経学会学術大会 2015 年 5 月新潟

渡辺はづき、熱田直樹、平川晃弘、他 我が国の ALS 患者に対する換気補助療法の現状と予後：多施設共同 ALS コホートの解析から 第 56 回日本神経学会学術大会 2015 年 5 月新潟

H.知的所有権の取得状況（予定を含む）

特記なし。