

## 多施設共同前向きコホートでみた ALS 患者に対する

### 気管切開下陽圧換気療法の予後

研究分担者 祖父江 元  
名古屋大学大学院医学系研究科

共同研究者 林直毅<sup>1</sup>、熱田直樹<sup>1</sup>、中村亮一<sup>1</sup>、藤内元規<sup>1</sup>、勝野雅央<sup>1</sup>

JaCALS

1. 名古屋大学脳神経内科

#### 研究要旨

【目的】筋萎縮性側索硬化症(ALS)は代表的な神経難病であるが、呼吸不全が主な死因のため、気管切開下陽圧換気(TIV)療法により生命予後を大きく改善できる可能性がある。しかし ALS 患者に対する TIV 療法の予後は十分には明らかにされていない。多施設共同前向き ALS 患者コホートを用いて、TIV 療法が導入された ALS 患者の予後と予後に影響する因子を解析した。

【方法】2006年2月から2017年1月に登録された患者のうち、登録後に TIV 療法を導入した群(導入群)と、TIV 療法を導入していない群(非導入群)とを抽出し、背景・生存期間・予後因子などを比較検討した。

【結果および考察】上記期間内に登録された1429名の内、データ不備があった患者や JaCALS 登録以前に TIV 導入した患者などを除き、導入群190名、非導入群1093名を対象とした。この2群では発症年齢、経管栄養の使用率、非侵襲的換気療法(NIV)の使用率、リルゾールの使用率などが異なっていた。そこで、この患者群に対して年齢、性別、発症病型、家族歴の有無、経管栄養の有無、リルゾールの有無、NIVの有無・改訂 El Escorial 診断基準適合度を条件に傾向スコアマッチング(非復元抽出の1:1の最近傍マッチング、caliper=0.2)を行い、導入群184名、非導入群184名を抽出し、比較検討した。マッチング後の背景は、これらのパラメーターすべてで有意差なく、発症年齢は導入群60.41±10.72歳、非導入群60.17±12.44歳だった。導入群の発症からの生存期間中央値は11.33年、非導入群は4.61年で、導入群で有意に長かった(p<0.001)。年齢群別の検討では、発症年齢60歳未満では生存期間中央値：導入群14.58年、非導入群6.00年、60歳以上70歳未満では生存期間中央値：導入群9.25年、非導入群3.67年、70歳以上では生存期間中央値：導入群6.33年、非導入群4.00年と、いずれも導入群で有意に長かった(p<0.01)。続いて導入群に関して TIV を導入してから死亡するまでの期間についてのCox比例ハザードモデルによる多変量解析では、予後不良因子として呼吸筋麻痺型・高齢発症がそれぞれ独立した因子として挙げられた(p<0.01)。観察期間中に TIV 導入群の死亡は62例あり、死因は多い方から肺炎(25.8%)、原因不明(22.6%)、窒息・呼吸不全(16.1%)の順であった。導入後の経過と死因には明らかな傾向はみられなかった。

【結論】TIV 療法の導入で ALS 患者の生存期間は年齢を問わず有意に改善し、特に若年発症では長期の生存を得られる可能性が高い。ただし、高齢発症、呼吸筋麻痺型では TIV を導入しても生存期間は比較的短いことが示された。ALS 患者の TIV 療法に関する世界的にも初のエビデンスである。

## A.研究目的

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）療法は、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、日本の多施設共同ALSレジストリのデータを用いて解析した。

## B.研究方法

我が国の32の医療施設から構成されるALSレジストリ（JaCALS）における前向き臨床情報を解析した。改訂El Escorial診断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、 Kaplan-Meier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。

## C.研究結果

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：患者背景

	対象全患者			傾向スコアマッチング後		
	導入群	未導入群	p 値	導入群	未導入群	p 値
患者数	190	1093		184	184	
性別(男/女)	124/ 66	636/ 457	0.067	119/ 65	123/ 61	0.742
発症年齢	60.1 ± 10.9	62.2 ± 12.2	<0.001	60.4 ± 10.7	60.3 ± 12.4	0.710
家族歴	12(6.3%)	56(5.1%)	0.498	12(6.5%)	7(3.8%)	0.456
発症病型						
上肢	67(35.3%)	424(38.8%)	0.356	66(35.8%)	65(35.3%)	0.913
下肢	56(29.5%)	267(24.4%)	0.139	52(28.3%)	53(28.8%)	0.908
球	45(23.6%)	257(23.5%)	0.959	44(23.9%)	40(21.7%)	0.629
呼吸	4(2.1%)	15(1.4%)	0.307	4(2.2%)	3(1.6%)	0.500
その他(*)	18(9.5%)	130(11.9%)	0.335	18(9.8%)	23(12.5%)	0.407
改訂 El Escorial 診断基準						
Definite	56(29.5%)	242(22.1%)	0.027	54(29.3%)	57(31.0%)	0.733
Probable	63(33.1%)	391(35.7%)	0.487	63(34.2%)	64(34.7%)	0.913
Probable-labo supported	51(26.8%)	304(27.8%)	0.782	51(27.7%)	46(25.0%)	0.554
Possible	9(4.7%)	91(8.3%)	0.089	9(4.9%)	9(4.9%)	1.000
Suspected	7(3.7%)	65(5.9%)	0.932	7(3.8%)	8(4.3%)	0.792
経管栄養	177(93.1%)	371(33.9%)	<0.001	171(92.9%)	171(92.9%)	1.000
リルゾール	167(87.9%)	798(73.0%)	<0.001	162(88.0%)	161(87.5%)	0.874
NIV	96(50.5%)	275(25.2%)	<0.001	94(51.1%)	93(50.5%)	0.917

NIV: Non-invasive ventilation(非侵襲的人工換気)

\* 頭下がり, Brachial amyotrophic diplegia type, 原発性側索硬化症、認知症発症、未分類。

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)。

図 1: TIV 群と未導入群の傾向スコアマッチング後の全生存期間

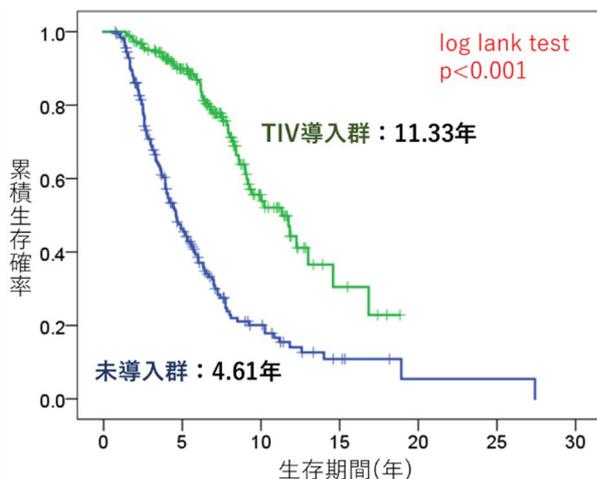


表 2: 各発症年齢群における生存

発症年齢	導入群		未導入群		p 値
	人数	生存期間中央値(年) (四分位範囲)	人数	生存期間中央値(年) (四分位範囲)	
50 歳代	77	14.58(9.00-)	76	6.00(3.42-11.17)	<0.001
60 歳代	76	9.25(6.92-12.25)	70	3.67(2.50-7.08)	<0.001
70 歳以上	31	6.33(5.91-9.09)	38	4.00(2.42-6.00)	0.003
合計	184	11.33(7.83-16.84)	184	4.61(2.59-7.75)	<0.001

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 3 つの群(60 歳未満、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(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、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)。

表 3: 各発症病型と生存期間

発症病型	人数	発症から TIV 導入までの期間中央値(年) (四分位範囲)	TIV 導入後の生存期間中央値(年) (四分位範囲)
上肢	67	2.92 (1.92-4.50)	6.75 (4.83-NC)
下肢	56	3.25 (2.25-4.42)	5.83 (3.92-9.33)
球	45	2.50 (1.51-3.90)	9.67 (2.75-NC)
呼吸	4	2.08 (1.25-3.42)	1.00 (0.33-1.25)
その他(*)	18	2.92 (2.08-4.17)	NC (5.00-NC)

TIV: tracheostomy invasive ventilation(気管切開下陽圧換気)

NC: not calculated

\* 頭下がり, Brachial amyotrophic diplegia type, 原発性側索硬化症、認知症発症、未分類。

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歳)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)。

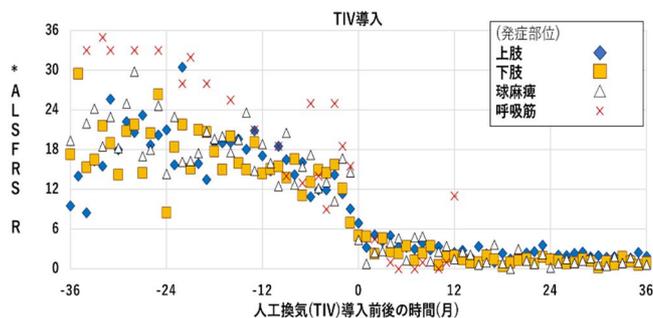
表4: 導入群と未導入群の死因

死因	人数	
	導入群	未導入群
肺炎	16	64
呼吸不全/窒息	10	270
心疾患	8	24
腎不全・多臓器不全	5	10
悪性腫瘍	3(*)	7(***)
その他	6(**)	19(****)
原因不明	14	217
合計	62	611

(\*) 大腸癌・後腹膜腫瘍・胆管癌  
 (\*\*) 肺塞栓・腸管壊死・胆嚢炎・副鼻腔真菌症・事故・肺線維症  
 (\*\*\*) 肝細胞癌2名、子宮体癌2名、胃癌、癌多発転移、前立腺癌  
 (\*\*\*\*) 事故4名、脳卒中3名、イレウス3名、FTLD、低酸素脳症、腸管壊死、肝不全、大動脈解離、肺塞栓症、甲状腺機能障害、熱傷

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2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。

図2: 各病型とTIV療法導入前後の呼吸点数を除いたALSFRS-R



## D.考察

多施設共同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大きくは異なるが、イタリア(生存中央値:TIV47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TIVを導入したALS患者の約13-20%が閉じ込め症候群にな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)が低い状態での生活となり、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、TIV療法を受けた後に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。

#### **E.結論**

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。

#### **F.健康危険情報**

特記なし。

#### **G.研究発表**

##### **1 . 論文発表**

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 Mar;91(3):285-290.

##### **2 . 学会発表**

林直毅、熱田直樹、中村亮一他 多施設共同前向きコホートでみた ALS 患者に対する気管切開下陽圧換気療法の予後 第 59 回日本神経学会学術大会 2018 年 5 月札幌

#### **H.知的所有権の取得状況**

特記なし。