

令和3年度厚生労働行政推進調査事業補助金
政策科学総合研究事業(政策科学推進事業)

「入院医療の評価のためのDPCデータの活用及びデータベースの活用に関する研究」
分担研究報告書

重症筋無力症クリーゼによる入院患者においてリハビリテーションがADL回復に与える影響に関する研究

研究分担者 伏見 清秀 東京医科歯科大学大学院 医療政策情報学分野 教授
研究協力者 大高 広道 東京医科歯科大学大学院 医療政策情報学分野 大学院生
研究協力者 谷 拓朗 東京医科歯科大学大学院 医療政策情報学分野 大学院生
研究協力者 今井 志乃ぶ 東京薬科大学 薬学部 医薬品安全管理学教室 准教授

研究要旨:

○研究目的

リハビリテーションはクリーゼにより入院した重症筋無力症(MG)患者の人工呼吸器離脱後のADL回復に寄与するか否かを明らかにする。

○研究方法

2016年4月1日～2020年3月31日の期間にクリーゼにより入院した重症筋無力症患者473例を対象に、DPCデータを使用して人工呼吸器離脱後のリハビリ強度とADL回復との関連を評価した。ADLはHファイルの看護必要度スコアを合計した日毎ADLスコアを用い、当該スコアにおいて障害が認められなくなった時点アウトカムとした。リハビリテーション強度を中央値で2群に分け、その影響をKaplan-Meier法およびCox比例ハザードモデルを用いて評価した。共変量には年齢、性別、Body Mass Index、喫煙歴、Charlson Comorbidity Index、気管切開術、MG治療、hospital volume、人工呼吸器離脱までの日数、およびベースラインADLスコアを加え、評価期間は人工呼吸器離脱から4週間とした。

○研究結果

高強度のリハビリテーションは、Kaplan-Meier分析においてADL回復の遅延と関連していた($p=0.024$, Log-rank検定)。Cox比例ハザードモデルで共変量を調整しても同様の結果が得られた(ハザード比[HR]=0.69, 95%信頼区間[CI]:0.48-0.99, $p=0.043$)。Cox比例ハザードモデルにおいて他に関連が認められた要因は、年齢(65歳以上 vs 65歳未満; HR=0.41, 95%CI:0.28-0.59, $p<0.001$)、喫煙歴(有 vs 無し; HR=2.48; 95%CI:1.56-3.93, $p<0.001$)、気管切開術(HR=0.44, 95%CI:0.27-0.72, $p=0.001$)、ベースラインADLスコア(中央値以上 vs 中央値未満, HR=0.64, 95%CI:0.44-0.93, $p=0.020$)であった。

○結論

本研究では、クリーゼにより入院したMG患者において、高強度のリハビリテーションが人工呼吸器離脱後のADL回復へ寄与していることを確認することはできなかった。

A. 研究目的

重症筋無力症(MG)は神経筋接合部が障害される自己免疫疾患であり、眼筋や四肢の骨格筋の筋力低下、球症状などが認められる。筋力は反復運動により低下し、休息によって回復することが特徴とされている。疾患コースを通じてMG患者の約10-15%がクリーゼと呼ばれる急性症状を経験し、急激な球麻痺症状や呼吸症状の悪化により人工呼吸器管理が必要となる。過去数十年にわたりMG患者の有病率は増加を続けており、特に高齢発症MGの増加が報告されているが、高齢発症MGではより高頻度にクリーゼを発現することが示唆されている。

近年、無作為化比較試験(RCT)を含むいくつかの研究でMG患者に対するリハビリテーションの有用性が報告されている。これらはいずれもサンプルサイズが50例に満たない小規模研究ではあるものの、リハビリテーションによるMG患者の骨格筋力、呼吸機能、疲労症状などの改善が報告されている。RCT2件を含む11件の研究を対象としたシステマティックレビューでは、これらのエビデンスがMG患者に対するリハビリテーションの有益性を支持するものであると述べられている。ただし、リハビリテーション実施に際しては、日内・日差変動するMG症状、および易疲労性に十分注意すること、対象は軽度～中等度のMG患者に限定すべきであることが指摘されている。

これまでに報告されたリハビリテーション研究はいずれも軽度～中等度のMG患者を対象としており、クリーゼのような急性増悪からの回復に対して、リハビリテーションが寄与するか否かを評価した先行研究はほとんどない。大迫らはQMGスコアや修正Borgスケールをモニタリングしながら慎重にリハビリテーションを実施することにより、overwork weaknessを生じることなく自宅退院に導くことに成功した症例を報告している。一方、別の症例報告では、クリーゼ後早期に歩行訓練を開始したところ、急激なリハビリ強化による呼吸筋疲労を一時来したことが報告されている。クリーゼ患者を対象にリハビリテーションの有用性を評価したコホート試験や無作為化比較試験は行われておらず、過去のMG患者を対象としたリハビリテーションの試験において、クリーゼはむしろ除外基準となっ

ていた。従って、クリーゼ後に実施されるリハビリテーションがMG患者の機能回復に寄与するか否かは現時点で明らかでない。

本研究の目的は、リハビリテーションがクリーゼにより入院した重症筋無力症(MG)患者の人工呼吸器離脱後のADL改善に寄与するか否かを評価することである。

B. 研究方法

本研究は日本の診断群分類データベース(DPC)を用いた後ろ向きコホート研究である。人工呼吸器離脱時点から4週間におけるリハビリテーションのADL回復への影響を評価した。

2016年4月1日～2020年3月31日において入退院が完結している患者を対象とし、入院契機病名と入院期間中に最も医療資源を投入した傷病名がいずれもMG(ICD-10コード:G700)であり、かつ入院中に人工呼吸器管理が行われた症例を組み入れた。胸腺摘出術症例、16歳未満の小児症例、入院目的が「診断・検査のみ」/「教育入院」/「計画された短期入院の繰り返し」であった症例、人工呼吸器離脱時にADL障害が認められなかった症例、および人工呼吸器離脱と同時に退院または死亡した症例は除外した。

アウトカムは「寝返り」、「移乗」、「口腔正常」、「食事摂取」、「衣服の着脱」、「診療・療養上の指示が通じる」、「危険行為」の7項目からなるHファイルの看護必要度スコアを合計した日毎ADLスコア(0~11,高スコアほど高障害度)を用いた。ADLスコアはMG症状の変動性を考慮して3日移動平均を用いた。主要アウトカムは、ADLスコアが0に低下するまでの期間とした。副次アウトカムとして、ADLスコアが1に低下するまでの期間、およびベースライン時ADLスコアの50%に低下するまでの期間をそれぞれ設定した。

リハビリテーションは入院Fファイルにクレームされたデータを用いた。観察期間内に実施されたリハビリテーションの総量を観察日数で除すことによりリハビリ強度(単位/日)を計算し、中央値で2分してカテゴリ変数とした。同様に、観

察期間内のリハビリテーション実施日数を観察日数で除すことによりリハビリ頻度を計算し、中央値で2分してカテゴリ変数とした。

主要アウトカムに対するリハビリテーションの影響は、アウトカム変数に欠損のないデータを用いて Kaplan-Meier 解析と Log-rank 検定により評価した。退院、死亡、日毎 ADL データの途中欠落は打ち切りとして扱った。また、ベースライン ADL スコアを中央値で2分したサブグループごとに、同様に Kaplan-Meier 解析と Log-rank 検定を行った。

多変量解析として、Cox 比例ハザードモデルを用いて調整ハザード比 (HR) を推定した。共変量として、年齢、性別、Body Mass Index、喫煙歴、Charlson Comorbidity Index、気管切開術、MG 治療、hospital volume、人工呼吸器離脱までの日数、およびベースラインADLスコアを投入した。BMI、喫煙歴、ベースライン ADL スコア、およびアウトカム変数には欠測が認められたため、多重代入法により欠損処理を行った。代入モデルには、曝露変数、アウトカム変数、全ての共変量に加えて、入院年度を補助変数として投入した。副次アウトカムも同様の方法で評価した。

主要アウトカムに対する感度分析として、Cox 比例ハザードモデルにおける評価期間を4週間から2週間、6週間、8週間にそれぞれ変更した。また、ADL スコアの移動平均を算出する期間を3日間から1、2、4、5日間にそれぞれ変更した。さらに、曝露変数をリハビリテーション強度からリハビリテーション頻度へ変更した。また、傾向スコアを用いた逆確立重み付け (IPTW) による Cox 比例ハザード解析も行った。

解析には R ver. 4.1.0 を使用し、両側検定で $p < 0.05$ を有意水準とした。

C. 研究結果

2016年4月1日～2020年3月31日に入院契機病名と医療資源を最も投入した傷病名がともに MG であった症例は 14231 例であった。これらの中で胸腺摘出術が行われずに人工呼吸器管理を伴う症例

が 652 例あり、さらに除外基準を満たす症例を除外した 473 例を解析対象とした。

解析対象症例全体の中央値年齢 (IQR) は 67.0 (51.0-77.0) 歳、女性比率は 59.4%、入院期間の中央値 (IQR) は 53.0 (30.0-91.0) 日であった。91% の患者が評価期間内にリハビリテーションを受けており、リハビリテーション強度の中央値 (IQR) は 1.3 (0.8-2.1) 単位/日 (リハビリテーションを受けなかった症例を含む) であった。高強度リハビリテーション群は低強度群に比べ、年齢がやや高く (中央値, 68.0 vs 66.0 歳)、BMI がやや低く (中央値, 21.2 vs 22.7 kg/m²)、気管切開術 (33.8 vs 17.2%) とステロイドパルス (79.9 vs 63.2%) を受けている患者の割合が高く、hospital volume が小さく (中央値, 9.0 vs 12.0)、ベースライン ADL スコアがやや高く (中央値, 7.0 vs 6.0)、入院から人工呼吸器離脱までの期間が長く (中央値, 20.0 vs 15.0 日)、入院期間が長かった (中央値, 65.0 vs 41.0 日)。

ADL スコアが 0 に低下するまでの期間 (主要アウトカム) は、高強度リハビリテーション群が低強度群に比べ有意に長かった ($p=0.024$)。ベースライン ADL スコアによるサブグループ解析では、ベースライン ADL スコアが低いサブグループでは、リハビリテーション強度と主要アウトカムとの間に有意な関連を認めなかった ($p=0.78$)。一方、ベースライン ADL スコアが高いサブグループでは、有意差は認めなかったものの高強度リハビリテーション群が低強度群に比べて ADL スコア 0 までの期間が長い傾向にあった ($p=0.072$)。

主要アウトカムの Cox 比例ハザードモデルにおいて、高強度リハビリテーションの HR は 0.69 (95%CI: 0.48-0.99, $p=0.043$) であり、単変量解析と同様の結果であった。主要アウトカムと有意な関連を示した他の変数は、年齢 (65歳以上 vs 65歳未満, HR=0.41, 95%CI: 0.28-0.59, $p < 0.001$)、喫煙歴 (あり vs なし, HR=2.48, 95%CI: 1.56-3.93, $p < 0.001$)、気管切開術 (HR=0.44, 95%CI: 0.27-0.72, $p=0.001$)、ベースライン ADL スコア (中央値以上 vs 中央値未満, HR=0.64, 95%CI: 0.44-0.93, $p=0.020$) であった。副次アウトカムでも同様の傾向が認められ、ADL スコアが

1に低下するまでの期間を評価したCox比例ハザードモデルでは高強度リハビリテーションのHRは0.68(95%CI:0.49-0.93, p=0.018)であった。一方、ADLスコアがベースラインの50%に低下するまでの期間を評価したCox比例ハザードモデルでは、効果の方向は同じであったが有意差は認められなかった(HR=0.89, 95%CI:0.67-1.17, p=0.40)。なお、その他共変量の多くは主要アウトカムのモデルと同様の傾向を示した。

感度分析において、評価期間を2~8週間に変更しても、高強度リハビリテーションのHRは一貫して1より低い値(0.61~0.69)を示した。また、移動平均日数を変更(1~5日)しても、効果の方向は変わらなかった(HR:0.69~0.80)。さらに、曝露変数をリハビリテーション強度から頻度に変更しても同様の傾向であった(HR=0.66;95%CI:0.45-0.97)。傾向スコアによるIPTWを用いた重み付けCox比例ハザードモデルでは有意差は認めなかったが、効果の方向は変わらなかった(HR=0.79, 95%CI:0.56-1.12)。

D. 考察

本研究では、クリーゼをきたしたMG患者におけるADL回復に対する入院リハビリテーションの影響を後ろ向きに評価した。DPCデータベースから抽出した473例の分析に基づく評価において、高強度リハビリテーション群でADL回復が遅く、クリーゼ患者に対して実施されている高強度リハビリテーションがADL回復に必ずしも寄与していない可能性が示唆された。一連の感度分析でも同様の傾向がみられた。

軽度~中等度のMG患者におけるリハビリテーションの有用性を支持するエビデンスは増えつつあるが、重度あるいは本研究のようにクリーゼをきたしたMG患者に対するリハビリテーションの影響を評価した研究はほとんどない。症例報告を除けば、重症MG(Oserman IV型)患者における呼吸筋トレーニングの有効性を検討した研究が1件報告されているに留まっている。当該研究では、0.5時間/日、6回/週、3か月間の呼吸筋トレーニングによってベースラインからの最大吸気口腔内圧および呼吸筋耐久力の改善が報告されているものの、サンプルサイズが非常に小さく(n=8)、対照群も設けられていない。また組み入れられた

症例の中にクリーゼを来した患者が含まれていたかどうかについては情報がない。

本研究の結果は、高強度のリハビリテーションがクリーゼからのADL回復に必ずしも寄与していない可能性を示唆するものであり、過去にリハビリテーションの有益性を報告した研究と異なる結果となっている。しかし、上述のとおり過去の研究のほとんどは軽度から中等度のMG患者を対象としており、クリーゼをきたした患者は除外されている。また、軽度から中等度のMG患者に対して行われるリハビリプログラムは、重度MG患者に対して適切ではなく、より低負荷の運動が望ましいと指摘している文献もある。さらに、運動によりTNF- α やインターロイキン-1 β などの炎症性サイトカインを誘発することが知られているが、クリーゼをきたしたMG患者においてTNF- α をはじめとする炎症性サイトカインレベルがMG-ADLと相関することが報告されている。クリーゼ後はサイトカインカスケードによる炎症残存状態にあるため、高強度のリハビリテーションによる過負荷が悪影響となる可能性がある。このことは、ベースラインADLスコアが高いサブグループにおいて、高強度リハビリテーションがよりネガティブな傾向を示したことも一致する。本研究では、大多数の患者(91%)が入院中にリハビリテーションを受けていたが、人工呼吸器離脱時に十分な回復が得られない患者に対しては特に慎重にリハビリテーションを行う必要があるのかもしれない。

本研究の強みは、全国規模の大規模データベースを使用したことにある。MG患者を対象としたリハビリテーションの先行研究の多くが50例未満であるのに対し、本研究は400例を超える症例を組み入れ、ベースラインADLスコアを含め多くの共変量を調整した。また、Hファイルの日毎ADLデータを利用することで、ADL回復までの期間や打ち切りを考慮した生存分析が可能となった。さらに、一連の感度分析において結果がおおむね一貫することを確認している。

一方、本研究にはいくつかの限界がある。第一に、MG発症年齢や臨床検査データ(e.g. 自己抗体)など、未測定交絡因子が存在する可能性がある。第二に、本研究では胸腺摘出術が行われた術後クリーゼ患者を除外しているため、これらの患者に結果を一

般化することはできない。第三に、DPCデータベースにはリハビリ量以外の詳細な情報が含まれていないため、リハビリプログラムの内容によるアウトカムへの影響を詳細に検討することは難しい。個別MG患者の症状や疲労度によってリハビリ内容が細かく調整されることも多いが、このような調整による影響を考慮することはできていない。さらに、本研究は入院時リハビリテーションに限定した結果であり、外来や在宅でのリハビリテーションを含めた場合の長期アウトカムに対する影響は不明である。

E. 結論

本研究の結果は、高強度リハビリテーションがクリーゼにより入院したMG患者の人工呼吸器離脱後のADL回復に必ずしも寄与していない可能性を示唆するものであった。多数例を組み入れた前向き試験によるさらなる検証が求められる。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

Hiromichi Otaka, Shinobu Imai, Takuaki Tani, Kiyohide Fushimia

Influence of Inpatient Rehabilitation after Crisis in Patients with Myasthenia Gravis: A Retrospective Cohort Study Using a Nationwide Administrative Database in Japan (Journal of the Neurological Sciences, 投稿中)

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

特になし

2. 実用新案登録

特になし

3. その他

特になし

