

氏 名	廣 瀬 昂 彦
(ふりがな)	(ひろせ たかひこ)
学位の種類	博士(医学)
学位授与番号	甲 第 号
学位審査年月日	平成30年7月11日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
学位論文題名	Clinical characteristics of long-term survival with non-invasive ventilation and factors affecting the transition to invasive ventilation in ALS (非侵襲的人工呼吸器により長期生存が得られた筋 萎縮性側索硬化症患者の臨床的特徴と侵襲的人工呼 吸器への移行に影響を及ぼす因子についての検討)
論文審査委員	(主) 教授 南 敏 明 教授 佐 浦 隆 一 教授 今 川 彰 久

学 位 論 文 内 容 の 要 旨

《背 景》

筋萎縮性側索硬化症 amyotrophic lateral sclerosis (ALS) は進行性の四肢筋力低下及び球麻痺、呼吸筋麻痺を呈する致死的な神経変性疾患である。呼吸器補助のない状態での平均余命は発症から2-4年程度であり、ALS患者において侵襲的(tracheostomy and invasive ventilation: TIV) 及び非侵襲的人工呼吸器 (Non-invasive ventilation: NIV) 導入の可否は重要な治療方針の一つである。1999年に American Academy of Neurology の治療ガイドラインの出版以後、NIVは呼吸不全時の導入のしやすさ、QOL改善効果より first-line 治療となっているが、本邦でのNIV導入率の推移やNIVからTIVへの移行に関連する因子についての報告はない。

《目 的》

本研究の目的は、NIV 導入率、NIV から TIV への移行率、NIV 後生存期間に影響する因子などについて検討を行うとともに、NIV による延命効果を明らかにし、ALS 患者と家族、医師の治療方針選択の一助となるものを見いだすことである。

《方 法》

大阪医科大学附属病院で1990年から2015年の間に加療されたALS患者284例のうち、自殺者4例、悪性腫瘍合併7例、2015年時点で呼吸症状が出現していない34例、NIVを導入しているが2015年の時点で生存している4例、経過を追い追えなかった35例、インフォームドコンセント（IC）がされる前に緊急挿管となった3例を除いた197例を対象とした。全例 EL Escorial/WFN 診断基準に準じて経過中に probable/definite ALS と診断された。なお、すべての対象者には十分な病状説明がされ、IC が得られている。後ろ向き調査は、大阪医科大学倫理委員会に申請の上、実施した。

検討項目は年齢、性別、初発症状、診断時の進行速度（ Δ FS）、入院もしくは在宅、配偶者の有無、胃瘻の有無、NIV 導入時の栄養状態・呼吸機能・NIV 導入時の残存運動機能・球麻痺の有無などである。

《結 果》

NIV は2000年以後114例中59例（52%）で導入され導入率は増加傾向を示している。一方、TIV は2005年以後減少傾向となっている。

Kaplan-Meier 曲線を用いた生存期間分析では、自然経過、NIV・TIV 導入後の生存期間中央値は32ヶ月、43ヶ月、78ヶ月であり、NIV 導入例では自然経過と比較して11ヶ月間の延命が得られたが、その効果はTIV より低いものであった。

NIV 導入後の生存に関連する因子の検討では、進行速度、球麻痺の有無、NIV 導入時の%FVC で有意な相関が認められた。

59例のNIV導入例のうち、20例（34%）がTIVへ移行した。TIVへの移行率は減少傾向となっている。NIVからTIVへの移行例と非移行例の比較検討では、女性は男性と比較してTIVへの移行を望まない割合が高かった。また、NIV導入から6か月以上経過した症例ではTIV移行率が有意に低下した。

《考察および結論》

TIVの導入率は2004年まで増加がみられたが、2005年以降はNIVの普及に伴いTIVの導入率は減少傾向を示した。NIV導入後の生存期間に影響する独立した因子の検討では進行速度、球麻痺の有無、NIV導入時の呼吸機能（%FVC）の3項目であった。

発症から早期にNIV使用を余儀なくされた患者ではNIV後生存期間が短くなる傾向がみられ、診断時に得られた進行速度はNIV後の生存期間を予想する重要な要素になると考えられる。一方で、TIVでは診断時の進行速度と生存期間に関連は見られなかった。

NIV導入時に%FVCが30%以上の患者は30%未満の患者と比較して有意に生存期間中央値が長かった。NIV導入時の残存呼吸機能は予後規定因子と考えられるが、50%以上保たれている早期からの導入が予後を改善させるという結果は得られず、導入が早ければ早いほど予後が良いとの結論は得られなかった。

球麻痺症状の存在がNIV後の予後に影響することは多数報告されているが、詳細に検討されたものはない。NIVの延命効果に球麻痺が関与するならば、おおむね以下の4つの可能性が考えられる。①球麻痺に伴う低栄養状態が病状を悪化させる、②球麻痺の存在が発症から呼吸器症状の出現までの期間を早める、③残存呼吸機能や進行速度が球麻痺の有無により異なる、④球麻痺症状が直接的に予後に影響する、である。

今回の研究結果では球麻痺の有無でNIV導入時の呼吸機能、栄養状態、進行速度、導入までの期間に有意差は認められず、予後の差は舌萎縮や喉頭筋緊張低下・分泌物のクリアランス不足・舌根沈下に伴う上気道閉塞等の球麻痺症状が直接影響していると考えられた。

NIV導入症例の中で、TIV移行例とTIV非移行例の臨床的差異について検討した結果、女性症例では拒否率が有意に高く、NIV導入後6か月以上経過した症例ではTIV非移行例

が多かった。当院では女性群では配偶者がいない率が高いことと球麻痺発症例の割合が多いことが結果に影響を及ぼした可能性も否定はできないが、他の報告例でも同様に男性のほうが TIV、NIV を導入する率が高い傾向が見受けられる。また、長期の NIV 使用は睡眠障害に伴う QOL の低下と痛みの閾値を低下させるとの報告例もあり、患者・介護者に社会的制約や心理的な負担を蓄積させることで NIV から TIV への移行を躊躇させることも原因と考えられた。

今回の検討で、呼吸不全を呈した ALS 患者に対する NIV 適用例の予後に影響する因子が示された。予後に影響する項目について詳細に検討・報告されたものではなく、本研究結果は ALS 症例において NIV 導入の意思決定やその予後予測、患者・家族・医師の治療方針選択の一助になると考える。

(様式 甲 6)

論 文 審 査 結 果 の 要 旨

筋萎縮性側索硬化症 amyotrophic lateral sclerosis (ALS) は進行性の四肢筋力低下及び球麻痺、呼吸筋麻痺を呈する致死的な神経変性疾患である。呼吸器補助のない状態での平均余命は発症から 2-4 年程度であり、ALS 患者において侵襲的 (tracheostomy and invasive ventilation: TIV) 及び非侵襲的人工呼吸器 (Non-invasive ventilation: NIV) 導入の可否は重要な治療方針の一つである。1999 年に American Academy of Neurology の治療ガイドラインの出版以後、NIV は呼吸不全時の導入のしやすさ、QOL 改善効果より first-line 治療となっているが、本邦での NIV 導入率の推移や NIV から TIV への移行に関連する因子についての報告はない。

そこで申請者は、NIV 導入率、NIV から TIV への移行率、NIV 後生存期間に影響する因子などについて検討を行うとともに、NIV による延命効果などを検討した。

そして、NIV の導入率は増加傾向である一方、TIV の導入率は減少傾向であること、NIV 導入により約 11 か月の生存期間中央値の延長が得られること、NIV 導入後の生存に関連する因子として進行速度、球麻痺の有無、NIV 導入時の%FVC で有意な相関が認められること、女性症例と NIV 導入後 6 か月以上経過した症例では TIV への移行率が低いことを明らかにした。

本研究により、呼吸不全を呈した ALS 患者に対する NIV 適用例の予後に影響する因子が示された。予後に影響する項目について詳細に検討・報告されたものはなく、本研究結果は ALS 症例において NIV 導入の意思決定やその予後予測、患者・家族・医師の治療方針選択の一助になると考える。

以上により、本論文は本学大学院学則第 11 条第 1 項に定めるところの博士 (医学) の学位を授与するに値するものと認める。

(主論文公表誌)

Muscle & Nerve

2018, doi: 10.1002/mus.26149 〈オンライン掲載〉