

氏 名	田 上 宗 芳
(ふ り が な)	(たがみ むねよし)
学 位 の 種 類	博士 (医学)
学 位 授 与 番 号	乙 第 号
学 位 審 査 年 月 日	平成 27 年 1 月 28 日
学 位 授 与 の 要 件	学位規則第 4 条第 2 項該当
学 位 論 文 題 名	Tracheostomy and invasive ventilation in Japanese ALS patients: Decision-making and survival analysis: 1990-2010 (筋萎縮性側索硬化症患者に対する侵襲的人工呼吸 器装着の背景因子と生存率の検討: 1990 年~2010 年 の解析)
論 文 審 査 委 員	(主) 教授 佐 浦 隆 一 教授 南 敏 明 教授 梶 本 宜 永

学 位 論 文 内 容 の 要 旨

《背 景》

筋萎縮性側索硬化症 amyotrophic lateral sclerosis (ALS) は上下肢麻痺および球麻痺の進行に伴い呼吸不全に陥り、死に至る神経変性疾患である。ALS の治療選択肢である気管切開を伴う侵襲的人工呼吸器装着 tracheostomy invasive ventilation (TIV) の導入は気管切開を伴わない非侵襲的人工呼吸器装着 non invasive ventilation (NIV) の導入、あるいは人工呼吸器非装着の選択とあわせて検討されなければならない重要な治療方針の一つである。しかし、TIV の導入については施設間、国家間で大きく考え方が異なり、1999 年に American Academy of Neurology のガイドラインが出版されたが、必ずしもコンセンサスが得られているわけではない。

《目 的》

本研究の目的は、ALS 患者に関して、気管切開なしでの生存期間、または気管切開を伴う人工呼吸器装着までの期間と人工呼吸器装着後の死亡に至るまでの期間などの検討を行うことにより、ALS 患者とその家族、あるいは医師の治療方針に関する意思決定の一助となりうる、TIV という治療法の選択に対する背景因子、TIV に関連する生命予後情報を提供することである。

《方 法》

対象者は 1990 年から 2010 年の間に大阪医科大学附属病院で加療され、診断から呼吸器装着までの経過および人工呼吸器装着後の死亡に至るまでの経過が追跡可能であった ALS 患者 160 例である。全例 Escorial/ World Federation of Neurology 診断基準に準じて、経過中に definite ALS と確定診断された。研究への参加にあたり、すべての対象者には十分な病状説明がなされ、研究開始時にはすべての対象者からインフォームドコンセントが得られている。

転帰は、気管切開なしでの死亡、NIV での死亡、および TIV での死亡とし、発症から気管切開なし、NIV での生存期間を primary outcome、発症から TIV での生存期間を secondary outcome とした。また、1999 年に American Academy of Neurology のガイドラインが出版されたこと、同時期から ALS の標準的な治療的選択肢として NIV および経皮的胃瘻造設 percutaneous endoscopic gastrostomy (PEG) が一般的となったこと、2000 年に公的介護保険が導入されたことなどから、1999 年を境に対象者 160 例を 2 群（グループ I : 1990-1998 年、80 例、グループ II : 1999-2010 年、80 例）に分けて、転帰までの生存分析及び Cox 比例ハザード検定を行った。

検討項目は年齢、性別、初発部位、配偶者の存在、PEG または NIV 導入時期、Amyotrophic Lateral Sclerosis Functional Scale-Reserved Version Score (ALSFRS-R) を用いた残存運動神経機能であり、グループ II の患者については、確定診断時の進行速度 progression rate of functional rating scale (ΔFS) などにも検討した。なお、Secondary outcome である TIV 装着後の死亡情報は、在宅往診医、訪問看護ステーション、公共の保健センターなどから得た。

《結 果》

1999 年以降、グループ II の患者はグループ I の患者に比べて、より早期に神経内科を受診し ALS と診断されていた。1990 年から 2010 年の間に ALS 患者 160 名中 52 名 (33%) が TIV を選択していた。TIV 群は、NIV 群、人工呼吸器非装着群と比較して、生存期間の中央値が長かった (TIV ; 74 ヶ月、NIV ; 48 ヶ月、非装着 ; 32 ヶ月、 $p < 0.001$) が、NIV 群では、TIV に比べて生存期間の延長期間は有意に短かった。TIV 装着割合は、65 歳以下の患者群では、1999 年前後のグループ II、グループ I とともに約半数と有意差を認めなかったが、66 歳以上の患者においては、1999 年以降のグループ II ではグループ I に比較して TIV 装着の割合が増加していた (1999 年以前グループ I ; 10%、1999 年以降グループ II ; 27%、 $p = 0.047$)。TIV の装着率は 65 歳以下の若年群、NIV の使用頻度、配偶者の存在、発症 32 ヶ月 (—人工呼吸器非装着群の生存期間中間値—) 未満で気管切開に至った進行の速い例、発症から診断までの期間が短い例で高かった。また、残存機能の部位別では差異を認めなかったが、何らかの運動機能が残存している患者群では TIV の装着率が有意に高かった。

TIV 導入後の生存期間では、単変量解析では 65 歳以下の患者、配偶者の存在している患者において生存期間が有意に長く、入院している患者群よりも在宅での療養群の方が、生存期間が長かった。また、Cox 比例ハザード検定による多変量解析では、65 歳以下の患者群において TIV 導入後の生存期間が有意に長かった。

《考察および結論》

1990 年から 2010 年の間でみると ALS 患者の 3 分の 1 に TIV を施行されていたが、NIV が標準的な治療選択肢の一つとなった 1999 年以降に限ると 3 分の 2 の患者が NIV あるいは TIV を選択していた。我々の縦断研究により明らかとなった TIV の装着割合は、本邦における多施設共同の横断研究データとほぼ一致している。ALS の治療選択肢の中でも、TIV は生命維持・管理において最も確実な方法であり、ALS 患者の余命延長に有効であることは疑いないが、TIV 導入に至る考え方は施設間・国家間で大きく異なっている。アジア諸国 (台湾、韓国) では TIV 装着率が高値 (12.7-21%) であるのに比べて、欧米諸国では低く、英国で 0%、ドイツで 3%、米国で 1.4-14%、フランスで 2-5%、カナダで 1.5%、ノルウェーで男性 7%、女性 3.8%などと報告されている。一方、同じ欧米でもイタリアでは 10.6-30%であり、国家間、民族間において TIV 装着率は大きくばらつき、文化的、民族的、宗教的、そして倫理的な価値観の相違に起因する因子が存在する可能性が否定できない。

TIVによる呼吸管理は欧米に比べて本邦では高頻度に行われ、当院でも、検討を行ったこの20年間だけをとってみてもTIV装着率は増大している。

今回の検討で、TIV装着は比較的若い症例で配偶者が存在し、何らかの正常機能が保持されるが、病勢進行の速い症例に多く、また、若年者（65歳以下）ではTIV後の生存期間が有意に長いことが明らかとなった。様々な要因が患者の意思決定に関与していると考えられるが、これまで、TIV装着後の長期経過の報告も殆どなかったので、我々が提示したTIV装着の背景因子と生命予後情報は非常に重要で、治療方針に関するALS患者とその家族、医師の意思決定において一助となるものである。

論文審査結果の要旨

筋萎縮性側索硬化症 amyotrophic lateral sclerosis (ALS)は、上下肢麻痺、球麻痺の進行に伴い呼吸不全に陥り、死に至る神経変性疾患である。終末期まで意識は清明で感覚障害もなく、運動機能のみが進行性に障害される。本疾患では、気管切開を伴う侵襲的人工呼吸器管理 (TIV) の選択は重要な治療方針の一つであるが、必ずしもコンセンサスが得られているわけではない。そして、TIV を導入するか否かを決定するための判断材料として、TIV 導入後の生命予後情報は重要であるが、TIV 導入後の経過に関する詳細な報告は世界的にもほとんど存在しない。

そこで申請者は、TIV の選択に対する背景因子、TIV に関連する生命予後情報を提供するために、ALS 患者のなかで TIV を選択した患者割合、TIV の導入に関連する背景因子、TIV 導入後の予後などを検討した。

そして、TIV の導入は、比較的若い患者で、配偶者が存在し、何らかの正常機能が保持され、経過の速い症例に多いこと、若年者 (65 歳以下) では TIV 導入後の生存期間が有意に長いことを明らかにした。

本研究は、日本における ALS 患者に対する TIV 導入についての最大の縦断研究であり、申請者が明らかにした TIV 装着の背景因子と生命予後情報は、ALS の治療方針に関する患者とその家族、医師の意志決定において一助となるものと考えられる。

以上により、本論文は本学学位規程第 3 条第 2 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)

Journal of the Neurological Sciences 344(1-2): 158-164, 2014