

Tracheostomy positive pressure ventilation (TPPV) を導入した ALS 患者の totally locked-in state (TLS) の全国実態調査

川田 明広¹⁾ 溝口 功一²⁾ 林 秀明¹⁾

要旨 : TPPV を導入した ALS (TPPV・ALS) 患者の totally locked-in state (TLS) について全国調査をおこなった。調査時点 709 名の TPPV・ALS 患者中 89 名 (13%) が TLS であった。臨床経過が確認された TLS 患者 41 名は、ALS の神経病院分類で、29 名 (70%) が 6 カ月間に四肢、橋・延髄 (球)、呼吸および外眼運動系の 4 つの随意運動系のうち 2 つ以上が麻痺した複数同時麻痺型で、28 名 (70%) は TPPV 開始後 5 年以内に TLS になった。また最後に麻痺した随意運動系は、37 名 (90%) が外眼運動系であった。神経病院 TLS 例の臨床経過の特徴は、全国調査の結果に合致していた。

(臨床神経, 48 : 476—480, 2008)

Key words : 筋萎縮性側索硬化症, totally locked-in state (TLS), tracheostomy positive pressure ventilation (TPPV), 随意運動系, 呼吸運動系麻痺

はじめに

Tracheostomy positive pressure ventilation (TPPV) を導入した筋萎縮性側索硬化症 (以後 TPPV・ALS と略す) 患者の割合は、1982 年の全国調査の 13.3% から 2004 年には 28.4% となり、そのうち在宅呼吸療養の患者数が半数近くになっている¹⁾。私達は 1980 年の都立神経病院 (以後当院と略す) 開設以来、TPPV・ALS 患者のコミュニケーション機能の維持を図るために、随意運動系を四肢運動系、橋・延髄 (球) 運動系、呼吸運動系、外眼運動系の 4 つに分け、それぞれの障害経過と残存運動機能を評価し、個々人のコミュニケーション手段の開発に努めてきた。1987 年には、TPPV・ALS 患者の中に、頻度は少ないが、外眼運動系をふくめて臨床的に随意運動のすべてが麻痺して、コミュニケーションがとれなくなる状態 (totally locked-in state = TLS) をみとめることを報告した²⁾。その後、それらの患者の病理像を検討した結果、発症から呼吸運動系麻痺を越えて TLS へいたる連続した病態が ALS の臨床病理像の全体像と考え³⁾、TPPV 後から TLS にいたるまでの臨床病理像の解析をさらに積み重ねてきた。その結果、TPPV 後のさまざまな重度コミュニケーション障害をもつ患者の臨床病理像は、随意運動系や辺縁 (自律) 運動系に関連した幅広い解剖構造に変性を見とめ、TLS の臨床病理像が、ALS の全体像を現していると報告した⁴⁾。これらの知見から、Charcot 以来の呼吸運動系麻痺までの臨床病理像から考えてきた“今までの ALS 観”を包含し、さらに呼吸運動系麻

痺を越えて TLS までをふくめて ALS の全体像を考えていく“新しい ALS 観”で、ALS の臨床・研究・療養ケアを捉え直していく必要性を提唱してきた⁵⁾⁶⁾。

しかし、欧米では TPPV・ALS 患者数が少ないために、TPPV を導入したすべての ALS 患者が TLS になると報告され⁷⁾⁸⁾、TPPV・ALS 患者が増加している日本でも、必ずしも TPPV 後の TLS を長期的臨床観察による ALS の連続病態として位置づけているとはいえない現状にある。そこで、今回 TLS 患者の全国実態調査をおこない、日本での TLS 患者の臨床実態とその病態の理解を深め、TPPV・ALS 患者・家族への療養ケアに資するとともに、その結果を当院開設以来の TLS 患者の臨床経過の特徴と比較検討した。

対象および方法

神経学会教育病院と国立病院機構に属する病院等に、一次アンケートで調査時点 (2006 年 8 月～11 月) の TPPV・ALS 患者数と TLS 患者数を調査した。一次アンケートで TLS 患者の存在を回答した施設に、それぞれの TLS 患者が 4 つの随意運動系の麻痺した時点と、TLS になった時点について二次アンケートを送付した。なお TLS は、四肢運動系、橋・延髄 (球) 運動系、呼吸運動系、外眼運動系の 4 つの随意運動系のすべての麻痺により、随意運動を介したコミュニケーションがとれない状態と定義した²⁾。それぞれの随意運動系麻痺の基準は、四肢運動系では各種コミュニケーション手段をもちいるアウトプットとしての四肢の随意的動きの消失時点、呼吸

¹⁾ 都立神経病院脳神経内科 [〒183-0042 東京都府中市武蔵台 2—6—1]

²⁾ 独立行政法人国立病院機構静岡てんかん・神経医療センター神経内科 [〒420-8688 静岡県静岡市葵区漆山 886 番地] (受付日 : 2007 年 12 月 7 日)

運動系ではTPPV導入時点、橋・延髄（球）運動系では経管栄養の導入時点、外眼運動系ではコミュニケーション手段としての眼球の随意運動の消失時点とした。また当院開設以来のTLS患者の臨床経過についても検討した。

呼吸運動系麻痺を越えたTLSをふくむALSの全体像の知見からのALSの臨床分類としては、当院の次の3型に分けて整理した(神経病院分類)⁹⁾。すなわち、発症後上記4つの随意運動系のうち、1つの随意運動系Aが麻痺した時点から6か月間観察し、その間に他のすべてが麻痺にいたらなかったばあいは、A運動系先行麻痺型とし[たとえば、呼吸運動系先行麻痺型(R型)や球運動系先行麻痺型(B型)など]、6か月間に2つ以上の随意運動系が麻痺したばあいは、複数運動系同時麻痺型(C型)とした。なお各随意運動系の麻痺は、TLSの定義の基準をもちいた。

研究結果

400施設に発送した一次アンケートの回答は227施設からあり、回収率は57%であった。調査時点のALS・TPPV患者数は709名(97施設)で、そのうちTLS患者数は89名(47施設)で、13%をしめた。二次アンケートは47施設のうち27施設から回答をえ、回収率は57%であったが、4つの随意運動系麻痺の時点が記載されていたTLS患者数は41名であった。

TLS患者41名の男女比は22:19で、ALSの神経病院分類では、C型29名、R型8名、B型3名、不明1名であった。従来の発症時の症状からのALS臨床病型(従来分類)では、上肢型(古典型)17名、下肢型(偽多発神経炎型)14名、球麻痺型6名、不明4名であった。4つの随意運動系のうち最後に麻痺した運動系は、外眼運動系が37名、延髄運動系が1名、不明が3名であった。呼吸運動系麻痺からTLSまでの期間は、40名中28名が5年以内で、70%を占めた(Fig.1)。

一方当院のTLS患者は、開設以来11名(男5名、女6名)である(Table 1)。3名が家族性発症で、2例がSOD1遺伝子異常であった。11例の臨床経過をFig.2に示した。ALSの神経病院分類では、1例のR型(case 6)を除き、他の10例はすべてC型で、最後に麻痺したのは外眼運動系であった。Case 6は、呼吸運動系麻痺後2年で外眼運動系が麻痺し、2年3か月後に四肢運動系(右足趾の動きが最後に消失)ついで橋運動系の麻痺(左下顎の引きが最後に消失)でTLSとなった。呼吸運動系麻痺からTLSまでの期間は、平均2年9か月(19か月~4年2か月)であった。死亡したTLS患者8名のうち4名が剖検を受け、いずれもすべての随意運動系が麻痺したTLSの臨床像を反映する病理像で、随意運動に関与する広汎な解剖学的な部位に変性像を呈していた³⁾⁴⁾。

考 察

ALSの一次障害の進行結果としてのTLSを明確にしておくためには、TPPV後の十分な連続的臨床観察により、低酸素

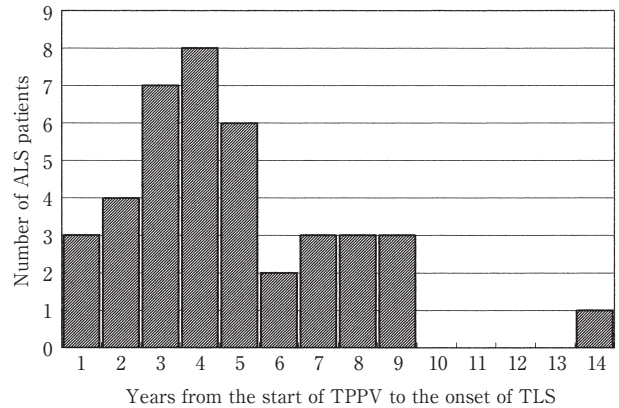


Fig. 1 Distribution of years after the start of tracheostomy positive pressure ventilation (TPPV) to the onset of totally locked-in state (TLS). The vertical axes show the number of ALS patients on TPPV. Twenty-eight patients out of 40 patients (70%) developed TLS within 5 years after the start of TPPV.

血症などによる二次的なコミュニケーション障害の除外が必須である。すなわち、この調査でのTLSは、あくまでも4つの随意運動系障害の経過を追った臨床観察で、これらすべての随意運動系の麻痺によって、患者の随意的意図が目に見えるコミュニケーション手段で表現できなくなった状態と定義される。二次アンケートの回収率の低さには、“すべての随意運動系麻痺によってコミュニケーションができない”というTLSの定義、それぞれの運動系麻痺をどの時点とするかの判断、呼吸運動系麻痺後の他の3つの運動系障害の経過を追った確実な観察記録の重要性が十分には共通認識されずに記載されていないことなどが要因として考えられた。とくに途中から患者を受け持った施設では、連続観察が必須であるTLSの判断ができにくかったことが推定された。

私達はすでに、ALSにおけるTLSの頻度は、1980年から1999年までの当院での観察では、TPPV・ALS患者70名中8名(11.4%)であり、その中でTPPV期間が5年以上の33名では6名(18.2%)であることを報告した¹⁰⁾。今回の全国調査の13%は、当院とほぼ同様の頻度であり、すべてのTPPV・ALS患者が呼吸運動系麻痺後の早期にTLSにはならないことを示している。この事実は、ALS医療にかかわる患者・家族、医療・介護従事者にも認識されるべきと考えられる。

これまで、ALSの神経病院分類は、従来分類と比較してTPPV後の予後判定に有用と報告してきた⁹⁾。当院のTLSについては、C型91%(11名中10名)、TPPV後5年以内のTLS例は91%(11名中10名)と、4つの随意運動系麻痺が短期間に近接しておこる型に頻度が高いが、全国調査の40名でもC型73%(40名中29名)、TPPV後5年以内のTLS例70%(40名中28名)と同様の傾向がみとめられた。また4つの随意運動系の障害のされ方や早さは個々の症例でことなるが、38名のうち37名が外眼運動系が最後に麻痺していた。

Table 1 ALS patients who developed TLS in Tokyo Metropolitan Neurological Hospital

patient	sex	age of onset	age of death	El Escorial	heredity
1	male	59	69	Clin. probable Lab. supported	-
2	female	53	66	Clin. probable Lab. supported	-
3	male	64	69	probable	-
4	female	38	46	Clin. probable Lab. supported	+ (SOD1)
5	male	49	54	probable	-
6	female	56	69	Clin. probable Lab. supported	-
7	female	14	40	Clin. suspected	+
8	male	42	alive	Clin. probable Lab. supported	-
9	female	61	alive	Clin. probable Lab. supported	-
10	male	58	alive	possible	+ (SOD1)
11	female	65	68	probable	-

El Escorial denotes the El Escorial Revised diagnostic criteria for ALS in each patients. Case 4 and 10 had point mutations in the SOD1 gene, Val118Leu and Cys146Arg, respectively, while case 7 had no gene abnormalities in the SOD1 gene.

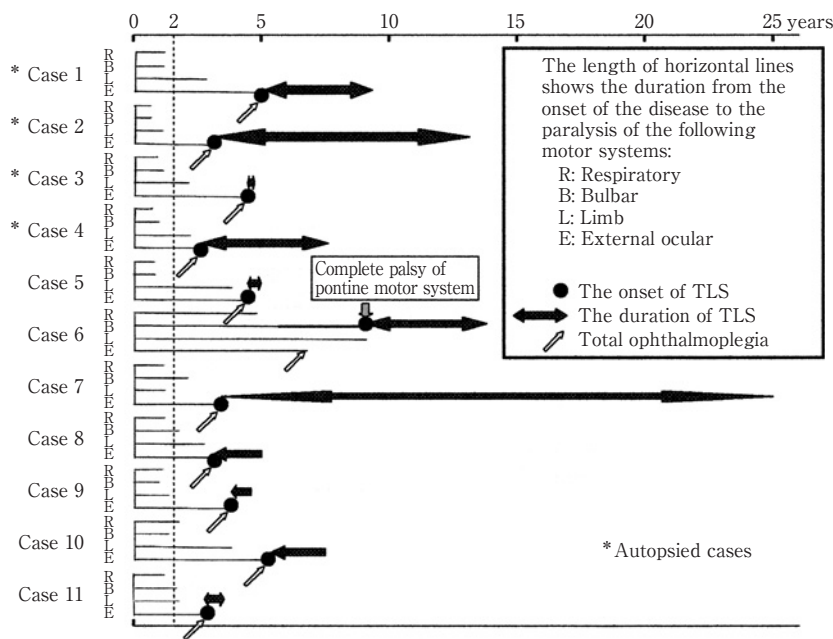


Fig. 2 Developmental patterns of complete palsy of the four motor systems [respiratory, pontine and medullar (bulbar), limb and external ocular motor systems] in the ALS patients who showed TLS. Case numbers are the same as those in Table 1. The length of 4 horizontal lines in each patient indicates the time length from the onset of the disease to the time points when one of 4 motor systems was completely paralyzed. Filled circles shows the onset of TLS, and the horizontal lines with arrows at the both ends reveal the duration of TLS. Ten patients developed TLS when they showed total ophthalmoplegia (indicated by diagonal arrows), while case 6 developed TLS when she showed complete palsy of pontine (bulbar) motor system (disappearance of pulling back movement of the left jaw).

しかし1名では、外眼運動系の麻痺後に四肢運動系でコミュニケーションをおこない、最後に橋・延髄(球)運動系の麻痺でTLSになっている。このことは、ALSの外眼運動系は、他の運動系と同様に独自の運動系として障害されることを示唆

している。さらに個々のTPPV・ALS患者を継続的に臨床観察することは、呼吸運動系麻痺後のALSの各運動ニューロン系障害の脆弱性や選択性の違いを臨床的に明確にし、臨床面からALSの分子レベルでの生物学的障害を解明する糸口に

なると考えられる。

TLSの病態で、その認知機能や随意的意図の脳内での発現プロセス等に障害が加わっているかに関しては、今日まで適切な客観的観察手段がみだされていない。しかし今後TLSをふくめたTPPV・ALS患者の継続的な臨床的観察から、TLS病態においても残存していると考えられる随意運動系以外の辺縁(自律)運動系の機能の障害の程度を解明し、新しいテクノロジーを導入したTLS患者のコミュニケーション手段の開発推進によって、ALSの連続病態としてのTLS患者の療養ケアの向上に取り組んでいくことが大切といえる。

謝辞：このたび、本研究に際して、貴重な情報を提供して下さいました神経学会教育病院と国立病院機構に属する病院の先生方に、心より深謝いたします。本研究は一部、厚生労働科学研究費補助金「神経変性疾患に関する調査研究班」の援助を受けた。

文 献

- 1) 祖父江元, 熱田直樹, 伊藤瑞規ら：臨床調査個人票からみた我が国のALS. 厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患克服研究事業) 神経変性疾患に関する調査研究班 2006年度研究報告書, 2007, pp 37—40
- 2) Hayashi H, Kato S, Kawata A, et al: Amyotrophic lateral sclerosis: oculomotor function in respirators. *Neurology* 1987; 37: 1431—1432
- 3) Hayashi H, Kato S: Total manifestations of amyotrophic

lateral sclerosis. ALS in the totally locked-in state. *J Neurol Sci* 1989; 93: 19—35

- 4) Kato S, Oda M, Hayashi H: Neuropathology in amyotrophic lateral sclerosis patients on respirators: uniformity and diversity in 13 cases. *Neuropathol* 1993; 13: 229—236
- 5) Hayashi H: Japanese experience. In *Palliative care in amyotrophic lateral sclerosis*, ed by Oliver D, Borasio GD, Walsh D, Oxford university press, London, 2000, pp 152—154
- 6) 林 秀明：ALSの呼吸筋麻痺と呼吸装着—最近の考え方—「今までのALS観」から「新しいALS観」への伸展—。理学療法ジャーナル 2000 ; 34 : 46—48
- 7) Polkey MI, Lyall RA, Moxham J, et al: Respiratory aspects of neurological disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999; 66: 5—15
- 8) Borasio GD, Voltz R: Palliative care in amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol* 1997; 244 Supple 4: S11—S17
- 9) 林 秀明, 加藤修一, 清水俊夫ら：ALSの全運動筋麻痺までの経過からみたALS臨床分類—呼吸運動系先行麻痺型の提唱とその意義—。脳神経 1997 ; 49 : 435—441
- 10) Hayashi H, Oppenheimer EA: ALS patients on TPPV. Totally locked-in state, neurological findings and ethical implications. *Neurology* 2003; 61: 135—137

Abstract**A nationwide survey of ALS patients on tracheostomy positive pressure ventilation (TPPV) who developed a totally locked-in state (TLS) in Japan**Akihiro Kawata, M.D.¹⁾, Kouichi Mizoguchi, M.D.²⁾ and Hideaki Hayashi, M.D.¹⁾¹⁾Department of Neurology, Tokyo Metropolitan Neurological Hospital²⁾Department of Neurology, Shizuoka Institute of Epilepsy and Neurological Disorders

We conducted a nationwide survey of ALS patients on tracheostomy positive pressure ventilation (TPPV) who had developed a totally locked-in state (TLS) during the period from August to November 2006, in Japan. TLS occurred in 89 of 709 (13%) ALS patients on TPPV. On the second investigation, 29 of 41 patients with TLS showed complete palsy of more than two voluntary motor systems out of 4 motor systems [respiratory, pontine and medullar (bulbar), limb and external ocular motor systems] successively during a certain six months. The conventional classification of ALS based on the initial symptoms (bulbar, upper limb and lower limb type) was not found to be useful for predicting the onset of TLS. Seventy percent the patients developed TLS within 5 years after the start of TPPV. Thirty-seven (90%) patients finally developed total ophthalmoplegia at the onset of TLS, while one patient eventually developed complete bulbar palsy. One of 11 ALS patients with TLS, whom we experienced at Tokyo Metropolitan Neurological Hospital, also eventually showed complete palsy of the pontine (bulbar) motor system (inability to pull back the jaw). Due to the fact that TLS is a state of complete palsy of the voluntary motor systems for communication, which may occur during the course of ALS in around 15% of patients, further clinical investigation of TLS including cognition is thus considered to be essential for improving the palliative care of ALS patients on TPPV.

(Clin Neurol, 48: 476—480, 2008)

Key words: amyotrophic lateral sclerosis, totally locked-in state, TPPV, voluntary motor systems, paralysis of the respiratory muscles
