

筋萎縮性側索硬化症患者における経皮内視鏡的胃瘻造設術 —呼吸機能と予後との関係—

清水 俊夫^{1)2)*} 林 秀明¹⁾²⁾ 井上 仁³⁾ 今村 和広³⁾ 小柳 清光⁴⁾⁵⁾

要旨：筋萎縮性側索硬化症 (ALS) 患者 35 例において、経皮内視鏡的胃瘻造設 (PEG) 時の呼吸機能と予後との関係を検討した。PEG 時から死亡または呼吸器装着までの期間と、努力肺活量・動脈血二酸化炭素分圧との間に有意な相関がみとめられた。また、PEG 後 6 カ月以内に死亡または呼吸器装着にいたった A 群 (20 例) と、いたらなかった B 群 (15 例) の比較では、努力肺活量・動脈血酸素分圧には差はなかったが、動脈血二酸化炭素分圧は A 群で有意に高値であった (A 群 $47.5 \pm 5.4 \text{ mmHg}$, B 群 $42.2 \pm 5.2 \text{ mmHg}$)。ALS においては呼吸機能の良好な時期、とくに動脈血二酸化炭素分圧の上昇する前に PEG をおこなうことが望ましい。

(臨床神経, 48 : 721—726, 2008)

Key words : 経皮内視鏡的胃瘻造設術, 筋萎縮性側索硬化症, 呼吸機能, 生命予後, 栄養サポート

関係について検討したので報告する。

はじめに

筋萎縮性側索硬化症 (ALS) 患者の療養においては、球麻痺、呼吸筋麻痺は避けてとおることができない問題である。近年、嚥下障害により経口摂取が困難な神経筋疾患患者において、胃瘻による経腸栄養が急速に普及しつつある^{1)~6)}。ALS においても胃瘻造設は、摂食嚥下障害や呼吸障害を持つ患者の Quality of Life (QOL) を維持するために強く推奨されている^{1)~6)}。現在胃瘻はほとんどが内視鏡を使って造設されるが、ここ数年の経皮内視鏡的胃瘻造設術 (percutaneous endoscopic gastrostomy ; PEG) の技術発展はとくに目覚ましく⁷⁾、栄養サポートチーム (nutrition support team ; NST) の普及や経腸栄養剤の改良にも後押しされる形で、PEG は全国的に普及している。

われわれの施設では、1993 年から 2006 年 3 月までプル法により PEG 造設をおこない (その後はダイレクト法に変更した)、神経難病患者における PEG の合併症や予後についての状況を発表した⁸⁾、神経難病患者の PEG 造設は総じて安全におこなわれてきたといえる。ALS 患者においては PEG 造設はできるだけ早期におこなうことが推奨される⁸⁾¹⁾²⁾⁴⁾⁹⁾、PEG 造設の適切なタイミングの詳細な検討は本邦ではまだなされていない。今回は、ALS 患者において、PEG 造設時の呼吸機能や栄養状態と、その後の生命予後や呼吸器装着との

対象および方法

2003 年 5 月から 2006 年 1 月までに当院にて PEG を造設した孤発性 ALS 患者のうち、侵襲的 (tracheostomy positive pressure ventilation ; TPPV) ・非侵襲的陽圧人工呼吸補助 (non-invasive intermittent positive pressure ventilation ; NIPPV) を受けていなかった 35 例 (男性 14 例, 女性 21 例, PEG 造設時年齢 44~84 歳, 平均 66 歳) を対象に、PEG 造設時の呼吸機能および栄養状態とその後の予後との関係を検討した。ALS の診断は改訂 El Escorial 診断基準¹⁰⁾にしたがい、clinically possible 以上の症例を対象とした。

PEG は当院への入院を前提に、隣接の総合病院である東京都立府中病院の外科外来 (内視鏡室) にて施行した。PEG 造設は外科医によっておこなわれ、造設中は全例点滴ルートを確認しながら、酸素飽和度のモニターおよび血圧・脈拍の経時的測定をおこなった。PEG の方法については、2006 年 3 月まではプル法をもちいており、本研究は同法により造設した患者の調査である。PEG 造設時の胃瘻カテーテルはメディコン社製 PEG キット (プルタイプ PEG カテーテル, 20Fr) を使用した。なお PEG に際しては、当院倫理委員会の承認の上、全例神経内科医および外科医が手技とおこりうる合併症につき説明をおこない、書面による同意を患者もしくは家族より

*Corresponding author: 東京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]

¹⁾東京都立神経病院 NST

²⁾同 脳神経内科

³⁾東京都立府中病院外科

⁴⁾東京都神経科学総合研究所神経病理学研究部門

⁵⁾東京都立神経病院検査科病理

(受付日 : 2008 年 6 月 9 日)

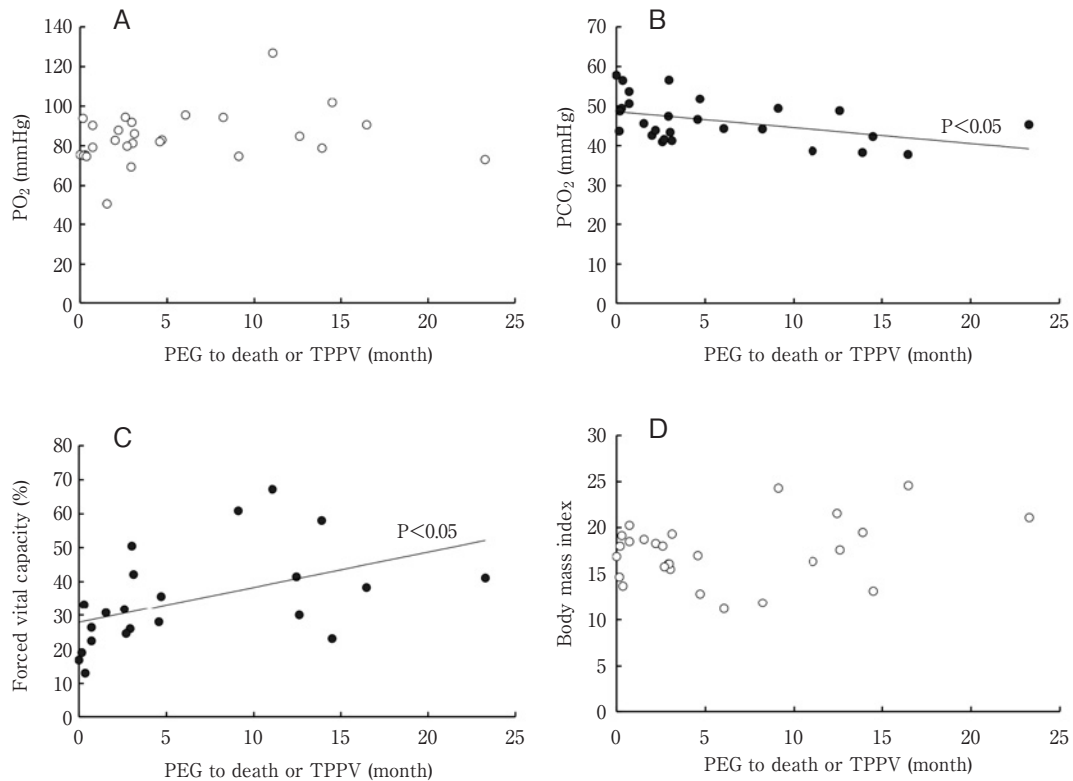


Fig. 1 Relationship between survival length in ALS patients (duration from PEG to death or TPPV initiation) and the respiratory or nutritional parameters at the time of PEG (A; PO₂, B; PCO₂, C; forced vital capacity, and D; body mass index). PCO₂ and forced vital capacity at the time of PEG showed statistically significant correlations to the survival length.

取得した。

まず、PEG 造設時の (1) 努力肺活量 (%FVC), (2) 動脈血酸素分圧 (PO₂, mmHg), (3) 動脈血二酸化炭素分圧 (PCO₂, mmHg), (4) body mass index (BMI; 体重 kg ÷ 身長 m ÷ 身長 m, kg/m²) をカルテより調査し、PEG 造設から死亡ないしは TPPV 装着時までの期間 (本稿執筆時点で 29 例) との相関関係を検討した。次に患者を、A 群; PEG 造設後 6 カ月以内に死亡もしくは TPPV 装着にいたった 20 例 (男性 8 例, 女性 12 例, PEG 造設時平均年齢 67 歳), B 群; PEG 造設後 6 カ月以上生存かつ 6 カ月の時点で TPPV 未装着の 15 例 (男性 6 例, 女性 9 例, PEG 造設時平均年齢 65 歳) の 2 群に分類し、PEG 時の上記パラメータに群間で差があるかどうかを検討した。また PEG 造設時の合併症についても検討を行った。統計処理は、相関関係の検定には Spearman's rank correlation test を、2 群間の比較には Mann-Whitney U test をもちい、危険率 5% 以下を統計学的有意差とした。

結 果

PEG 造設時の合併症は、噴門直下粘膜の裂傷・出血 (軽度) が 1 例、PEG 造設中に酸素飽和度が低下し、一時的に酸素吸入をおこなったものが 2 例いたが、いずれも症状は軽度で PEG 終了後酸素吸入は中止された。また PEG 造設日の午後

に呼吸筋麻痺により TPPV が開始された症例が 1 例 (A 群) みとめられた。この症例 (78 歳女性) は、PEG 造設の 1 カ月前にすでに気管切開を施行され、PEG 前日の PCO₂ が 57.8 mmHg と高値であった。PEG 造設自体は合併症なく終了したが、PEG 造設の負荷が呼吸筋疲労を増悪させた可能性は考えられた。

調査時点で、死亡もしくは TPPV 装着にいたっていた 29 例において、各パラメータと PEG 造設から死亡もしくは TPPV 装着までの期間との相関関係を Fig. 1 に示す。PO₂ および BMI とは有意な相関がみとめられなかったが、PCO₂・%FVC とは有意な相関がみとめられ、PEG 造設時の PCO₂ が高く、%FVC が低ければ予後が悪い傾向がみとめられた (P<0.05)。なお PEG 造設時の %FVC は、35.8±14.7% (平均±標準偏差; 13.0~67.2%) と低く、ガイドラインが推奨する 50% 以上であった症例は 6 例のみであった (Fig. 2A)。また PEG 造設時の PCO₂ を 50 mmHg 未満・以上で分けると、50 mmHg 未満の症例の予後 (死亡もしくは TPPV 装着までの期間) は 6.6±6.2 カ月 (0.2~23.3 カ月)、50 mmHg 以上では 1.6±1.8 カ月 (0.0~4.7 カ月) であった (P=0.057)。なお、発症から PEG 造設までの期間と、発症から死亡もしくは TPPV 装着までの期間との間には有意な相関はみとめられなかった。

A 群と B 群の比較では、発症から PEG 造設時までの罹病

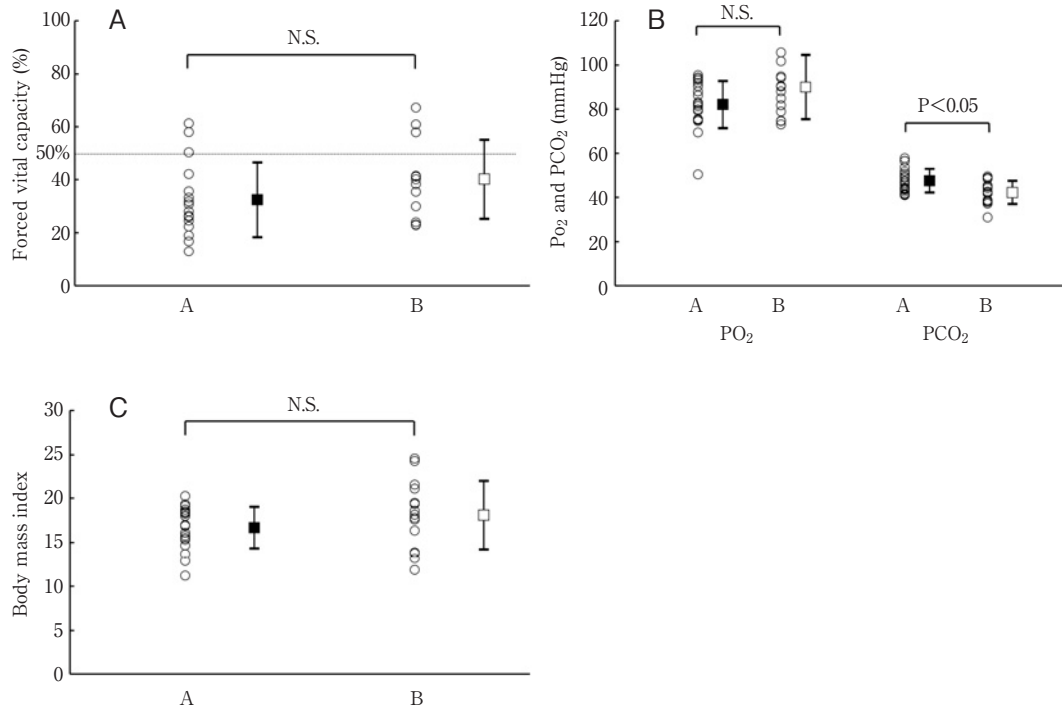


Fig. 2 Comparisons of forced vital capacity (A), PO₂ and PCO₂ (B), and body mass index (C) between the patient group A and B. In Fig. 2B, the left half represent PO₂, and the right half PCO₂, respectively. PCO₂ at PEG showed a statistically significant difference between the two groups. Squares and vertical bars represent mean and S.D., respectively. N.S. represents 'non significant'.

期間は、A群 35.4±27.6 カ月 (10.3~112.7 カ月)、B群 29.3±15.2 カ月 (10.8±62.4 カ月)であり、両群に差はなかった。A群においてTPPVを装着せずに死亡した症例は12例あり、PEGから死亡までの期間は2.7±1.7 カ月 (0.2~6.0 カ月)、TPPV装着にいたった症例は8例 (うち1例は装着の9カ月後に死亡)あり、PEGから装着までの期間は1.6±1.6 カ月 (0.0~4.6 カ月)であった。B群においては、死亡例は7例あり、PEGから死亡までの期間は14.1±4.8 カ月 (8.2~23.3 カ月)、TPPV装着例は2例で、期間はそれぞれ9.1カ月、13.9カ月であった。

各パラメータの比較をFig.2に示す。%FVCは、A群 32.5±14.1%、B群 40.2±14.9%とA群で低かったが統計学的有意差はみとめられなかった。PO₂は、A群 82.1±10.7 mmHg、B群 90.0±14.6mmHgとやはりA群で低下傾向があったが、有意な差ではなかった。一方PCO₂は、A群 47.5±5.4mmHg、B群 42.2±5.2mmHgと有意にA群で高値を示した (P<0.05)。BMIについてはA群 16.7±2.3kg/m²、B群 18.1±3.9kg/m²とやはりA群で低下傾向を示したが有意な差ではなかった。

考 察

本研究において明らかになったことは、次の3点に集約される。ALSにおいて、(1) PEG造設時の呼吸機能 (とくに%FVCとPCO₂)は、PEG造設後の予後を決定する因子で

ある、(2) PEG造設時の%FVCはその多くが50%以下であった、(3) PEG造設自体は安全におこなわれた。

進行性の球麻痺・呼吸筋麻痺を呈するALSにおいて、内視鏡操作をおこなうことはリスクをとまなうことである。だがPEG造設中に酸素吸入が必要になった症例は2例のみで、PEG操作自体が呼吸障害を悪化させる危険性は低いといえる。PEG造設日にTPPV装着となった1例については、結果に記したように呼吸機能が術前からかなり悪かった症例であった。PEG造設が呼吸筋疲労を増悪させた可能性はあるとしても、PEG造設自体はトラブルもなく終了しており、ALSの経過としては自然の経過であったともいえる。PEGの方法は、最近ではプル法に代わり、経鼻内視鏡をもちいたダイレクト法が主流になりつつあるが、ダイレクト法では内視鏡を挿入する操作が1回ですむこと⁷⁾、経鼻挿入によってさらに誤嚥のリスクや創部感染のリスクが低下しており、本研究でのデータよりさらに安全にPEGがおこなわれるようになってきている。

ALSのガイドラインでは、米国でも日本でも%FVCが50%以上でのPEG造設が推奨されている²⁾³⁾。呼吸機能がよければ、それだけPEGにとまなうリスクは軽減されるのは当然であり、本研究でも%FVC・PCO₂とその後の予後との間に有意な相関がえられたことはそれを裏付けているといえる。ただ、神経難病に特化した当院であっても%FVCが50%以上でのPEG造設症例は少数であった。このことは、以下の二つのことを示唆している。一つは、%FVCが低くてもPEG

は十分安全に施行可能であることである。実際、呼吸機能が悪くても PEG は安全であるという報告はすでにあり、多くの施設でも経験されていることである¹¹⁾¹²⁾。もう一つは、ALS 診療に携わる神経内科医がまだ早期の PEG 造設の必要性を認識していないことである。ALS においては PEG をできるだけ早期に造設することが、その後の栄養状態を維持し、また呼吸補助を開始する際においても全身の消耗や呼吸不全の悪化を軽減する上で重要だと思われるが¹²⁾⁴⁾⁹⁾、嚥下障害・栄養障害がかなり進行するまで PEG 造設に踏み切らない傾向があることは否めない。

近年、厚生労働省「政策医療ネットワークを基盤にした神経疾患の総合的研究」研究班の報告書において、ALS における嚥下・栄養管理のアルゴリズムが提示された¹³⁾。それはアメリカ神経学会のガイドラインに基づくものであるが、このアルゴリズムに則さない患者が実際は多数存在する。とくに、嚥下障害が進行し、経管栄養が必要になった段階 (ALS functional rating scale swallowing part における FRSsw1)¹⁴⁾ではじめて %FVC のデータが登場し、50% 以上であれば PEG を、50% 以下であれば PEG 以外の方法を考慮するよう記されているが、実際は嚥下障害と呼吸障害は同時に進行し、互いに悪循環を形成していくことが多く¹⁵⁾、呼吸筋麻痺が先行することもしばしばみとめられる¹⁶⁾。したがって嚥下障害の増悪のあとに呼吸障害の程度を評価するこのアルゴリズムはすべての症例にあてはまるわけではない。とくに FRSsw1 の時点では、多数の患者が %FVC < 50% であることが多く、この時点での PEG 検討は明らかに遅すぎるといえるだろう。

現在、厚生労働省「特定疾患患者の生活の質 (Quality of Life, QOL) の向上に関する研究」班において、ALS 患者における NPPV のガイドラインが作成されつつある (「筋萎縮性側索硬化症の包括的呼吸ケア指針—呼吸理学療法と非侵襲的陽圧換気療法」)。その中で、PEG 造設の一つの基準として、(1) 嚥下障害の自覚的な症状をみとめるばあい⁴⁾、(2) 急激な体重減少 (病前体重の 10% 以上の減少ないしは body mass index < 18.5 kg/m²) をみとめるばあい^{17)~19)}、または (3) 嚥下造影や嚥下内視鏡検査で明らかな誤嚥があるばあい、が上げられている。食事摂取ができていても、「むせ」が恒常的にあるばあいや、嚥下障害がなくても体重減少がいちじるしいばあいは、PEG 造設を躊躇しないことが必要であり、病初期の informed consent が非常に重要であるといえる。とくに、外来での短時間での観察では、PEG のための入院が先延ばしになってしまう傾向は常にあり、医師側に早期 PEG の必要性の認識がなければ、患者の同意をえるタイミングが遅れる可能性が高い。

本研究では %FVC のみならず、PCO₂ が予後との有意な相関を示した。PCO₂ は PO₂ よりも変動幅が小さく、統計的有意差が出やすいパラメータといえるかもしれない。PEG 造設のための PCO₂ の基準値を本研究から導くのは困難であるが、ALS では PCO₂ が上昇しはじめた時点で、嚥下障害が軽度でも (すなわち FRSsw が良くても) 早急に PEG 造設を考慮すべきことを示唆している。もちろん症例により経過は多様

であるが、換気能力が低下しはじめているということは、それだけエネルギー需要も高く、かつ経口でのカロリー摂取が不十分であることが多いと考えられる。このことから、PCO₂ が上昇しはじめた時点 (少なくとも PCO₂ < 50 mmHg)、もしくは上昇する前に PEG 造設のタイミングを図ることが肝要であり、その旨を患者にあらかじめ説明しておく必要がある。とくに、結果で示したように、PCO₂ が 50 mmHg を越えた患者では PEG 造設後の予後が悪いことを念頭におきながら、治療の選択をしていくことが望ましい。

ALS においては初期の栄養不良は、その後の予後を決定する因子の一つであることはすでに報告されている^{17)~19)}。また ALS においては特異的な hypermetabolism の状態が存在していることもいわれている²⁰⁾。今後は、PEG の早期造設後、どれだけのカロリー投与が必要か^{21)~23)}、また栄養状態の改善がその後の予後および QOL を変えるのかどうか、詳細に検討していく必要がある。

本研究の要旨は、第 23 回日本静脈経腸栄養学会にて発表した。なお本研究は、財団法人東京都医学研究機構平成 19 年度プロジェクト研究「ALS の病態解明と新規治療法・ケア技術開発を目指す集学的研究 (小柳清光代表)」研究費、および平成 19 年度・平成 20 年度厚生労働省難治性疾患克服研究事業「特定疾患患者の生活の質 (Quality of Life, QOL) の向上に関する研究 (中島孝班長・小森哲夫班長)」研究費の助成を受けておこなわれた。

文 献

- 1) Mazzini L, Corra T, Zaccala M, et al: Percutaneous endoscopic gastrostomy and enteral nutrition in amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol* 1995; 242: 695—698
- 2) Miller RG, Rosenberg JA, Gelinas DF, et al: Practice parameter: the care of the patient with amyotrophic lateral sclerosis (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology: ALS Practice Parameters Task Force. *Neurology* 1999; 52: 1311—1323
- 3) 日本神経学会治療ガイドライン: ALS 治療ガイドライン 2002. 呼吸・栄養管理. *臨床神経* 2002; 42: 702—706
- 4) Mitsumoto H, Davidson M, Moore D, et al: Percutaneous endoscopic gastrostomy (PEG) in patients with ALS and bulbar dysfunction. *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord* 2003; 4: 177—185
- 5) Forbes RB, Colville S, Swingler RJ: Frequency, timing and outcome of gastrostomy tubes for amyotrophic lateral sclerosis/motor neurone disease—a record linkage study from the Scottish Motor Neurone Disease Register. *J Neurol* 2004; 251: 813—817
- 6) Heffernan C, Jenkinson C, Holmes T, et al: Nutritional management in MND/ALS patients: an evidence based review. *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord* 2004; 5: 72—83
- 7) 坂本岳史, 井谷智尚, 岡本佳子ら: 経鼻内視鏡を用いた経

- 皮内視鏡的胃瘻造設術“Direct法”の有用性. *Gastroenterol Endoscopy* 2006; 48: 2512—2517
- 8) 清水俊夫, 花岡拓哉, 林 秀明ら: 神経難病患者における経皮内視鏡的胃瘻造設術の最近の動向—対象疾患, 合併症, 予後についての検討—. *臨床神経* 2007; 47: 565—570
 - 9) Shaw AS, Ampong MA, Rio A, et al: Survival of patients with ALS following institution of enteral feeding is related to pre-procedure oximetry: a retrospective review of 98 patients in a single centre. *Amyotroph Lateral Scler* 2006; 7: 16—21
 - 10) World Federation of Neurology Research Group on Motor Neuron Diseases: El Escorial Revisited: Revised criteria for the Diagnosis of Amyotrophic Lateral Sclerosis. <http://www.wfnals.org/guidelines/1998elescorial/elescorial1998.htm>
 - 11) Boitano LJ, Jordan T, Benditt JO: Noninvasive ventilation allows gastrostomy tube placement in patients with advanced ALS. *Neurology* 2001; 56: 413—414
 - 12) Gregory S, Siderowf A, Golaszewski AL, et al: Gastrostomy insertion in ALS patients with low vital capacity: respiratory support and survival. *Neurology* 2002; 58: 485—487
 - 13) 市原典子:「政策医療ネットワークを基盤にした神経疾患の総合的研究」総括研究報告書(平成15年度~17年度). ALS嚥下・栄養管理マニュアル, 厚生労働省精神・神経疾患研究委託費, 2006, pp 155—160
 - 14) The ALS CNTF treatment study (ACTS) phase I-II Study Group: The Amyotrophic Lateral Sclerosis Functional Rating Scale. Assessment of activities of daily living in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Arch Neurol* 1996; 53: 141—147
 - 15) 野崎園子, 国富厚宏, 斉藤利雄ら: 筋萎縮性側索硬化症患者の摂食・嚥下障害—嚥下造影と呼吸機能の経時的変化の検討—. *臨床神経* 2003; 43: 77—83
 - 16) 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の臨床分類—呼吸運動系先行麻痺型の提唱とその意義—. *脳と神経* 1997; 49: 435—441
 - 17) Kasarskis EJ, Neville HE: Management of ALS: nutritional care. *Neurology* 1996; 47: S118—S120
 - 18) Desport JC, Preux PM, Truong TC, et al: Nutritional status is a prognostic factor for survival in ALS patients. *Neurology* 1999; 53: 1059—1063
 - 19) Desport JC, Preux PM, Truong CT, et al: Nutritional assessment and survival in ALS patients. *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord* 2000; 1: 91—96
 - 20) Desport JC, Preux PM, Magy L, et al: Factors correlated with hypermetabolism in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Am J Clin Nutr* 2001; 74: 328—334
 - 21) 清水俊夫, 林 秀明, 田邊 等: 呼吸筋補助・経管栄養下のALS患者の必要エネルギー量の検討. *臨床神経* 1991; 31: 255—259
 - 22) Nau KL, Bromberg MB, Forsheve DA, et al: Individuals with amyotrophic lateral sclerosis are in caloric balance despite losses in mass. *J Neurol Sci* 1995; 129 Suppl: 47—49
 - 23) 沖野惣一:「政策医療ネットワークを基盤にした神経疾患の総合的研究」総括研究報告書(平成15年度~17年度). ALSの経管栄養指針, 厚生労働省精神・神経疾患研究委託費, 2006, pp 161—162

Abstract**Percutaneous endoscopic gastrostomy in amyotrophic lateral sclerosis
—Relation of respiratory function at the time of PEG to survival length—**

Toshio Shimizu, M.D.¹⁾²⁾, Hideaki Hayashi, M.D.¹⁾²⁾, Hitoshi Inoue, M.D.³⁾,
Kazuhiro Imamura, M.D.³⁾ and Kiyomitsu Oyanagi, M.D., Ph.D.⁴⁾⁵⁾

¹⁾Nutrition Support Team, Tokyo Metropolitan Neurological Hospital

²⁾Department of Neurology, Tokyo Metropolitan Neurological Hospital

³⁾Department of Surgery, Tokyo Metropolitan Fuchu Hospital

⁴⁾Department of Neuropathology, Tokyo Metropolitan Institute for Neuroscience

⁵⁾Department of Pathology, Tokyo Metropolitan Neurological Hospital

We investigated retrospectively 35 patients with amyotrophic lateral sclerosis who underwent percutaneous endoscopic gastrostomy (PEG), focusing on their respiratory function at the time of PEG. There were statistically significant correlations between the forced vital capacity and arterial carbon dioxide pressure, and the duration from the PEG to death or initiation of ventilatory support. In comparison between the 20 patients who died or was placed on ventilator within 6 months after PEG (group A) and the 15 patients who survived more than 6 months without ventilatory support after PEG (group B), the arterial carbon dioxide pressure showed a significantly high level in the group A (mean $47.5 \pm$ S.D. 5.4 mmHg) than in the group B (42.2 ± 5.2 mmHg) ($P < 0.05$). PEG should be performed in ALS patients while respiratory function is well preserved, especially before arterial carbon dioxide pressure is increased.

(Clin Neurol, 48: 721—726, 2008)

Key words: percutaneous endoscopic gastrostomy, amyotrophic lateral sclerosis, respiratory function, survival, nutritional support
