

侵襲的陽圧補助換気導入後の筋萎縮性側索硬化症における意思伝達能力障害

—Stage 分類の提唱と予後予測因子の検討—

林 健太郎^{1)*} 望月 葉子²⁾³⁾ 中山 優季⁴⁾ 清水 俊夫¹⁾
川田 明広¹⁾ 長尾 雅裕¹⁾ 水谷 俊雄²⁾⁵⁾ 松原 四郎¹⁾

要旨：筋萎縮性側索硬化症 (ALS) 例の意思伝達能力による分類を作成, 検討した。侵襲的陽圧補助換気 (TPPV) 導入した 29 例を, 経過中の意思伝達能力により, stage I: 文章にて意思表出が可能, stage II: 単語のみ表出可能, stage III: yes/no のみ表出可能, stage IV: 残存する随意運動はあるが yes/no の確認が困難なことがある, stage V: 全随意運動が消失して意思伝達不能な状態, に分類。Stage V にいたった例は発症から呼吸器装着までの期間が短く, 家族性ないし遺伝子変異例が多かった。急速に運動障害が進行し早期に TPPV 導入となる例は, その後の進行も早い可能性がある。

(臨床神経 2013;53:98-103)

Key words: 筋萎縮性側索硬化症, 意思伝達能力障害, stage 分類, 侵襲的陽圧補助換気, 完全閉じ込め状態

はじめに

筋萎縮性側索硬化症 (ALS) においては, 外眼運動系は随意運動系の中で障害を受けにくい傾向にあり, 侵襲的陽圧補助換気 (tracheostomy positive pressure ventilation, TPPV) を導入して四肢麻痺が高度になった後には眼球運動が意思伝達手段となることが多い。そして, このような時期の患者とその家族や介護者にとって, 意思伝達の困難さは生活の質 (quality of life, QOL) を左右するもっとも重要な因子の一つである。また, TPPV 導入後に眼球運動が障害され, 外眼筋をふくめた全随意運動筋が麻痺することにより, 今までのコミュニケーション手段を使っても意思伝達できない完全閉じ込め状態 (totally locked-in state, TLS) にいたる症例がある^{1)~5)}。しかし, TLS になる症例は TPPV 導入した全例ではなく, TPPV 導入例のうち 11.4%, TPPV 装着期間が 5 年以上の症例の 13% と報告されている⁶⁾⁷⁾。また, TLS にならなくても, 意思伝達が困難になることも多く, 複数の随意運動筋が保たれながら, 運動の開始スピードの遅延や, 随意運動と情動運動の乖離現象によりコミュニケーションが円滑にとりにくくなった状態が minimal communication state (MCS) として報告されている⁶⁾⁸⁾。川田らは, 経過中のある 6 ヶ月間内に四肢, 橋・延髄 (球), 呼吸器, および外眼運動系の四つの随意運

動系のうち, 二つ以上が麻痺する複数同時麻痺型で TLS になる率が高く (70%), TLS 患者の 70% が TPPV 開始後 5 年以内に TLS となったことを報告している⁷⁾。しかしどのような症例が TPPV 導入後に TLS になるのかについては検討の余地がある。

現在, 重度コミュニケーション障害を呈する ALS 患者の意思伝達を補助するために, 残存する筋力を利用したスイッチ⁹⁾, 光トポグラフィー¹⁰⁾, 事象関連電位¹¹⁾ などの様々な手段が利用されており, 最近では brain machine interface (BMI) の導入が試みられている^{12)~16)}。しかし, TLS になってからの BMI 導入では有効ではない症例もある¹¹⁾。なぜならば意思伝達が高度に障害されてから意思伝達補助手段を導入しても, 機器によって伝えられた意思の正否を患者に確認することが現状では難しく, 患者の意思が本当に伝えられているのか評価することが困難であるからである。したがって, 重度コミュニケーション障害への進展を早めに予測し, 意思伝達補助手段を適切な時期に導入していくことは重要な課題である¹⁵⁾¹⁶⁾。

われわれは, TPPV を導入した ALS 患者において, 意思伝達能力の程度を検討し, その stage 分類を新たに提唱し, 高度の意思伝達障害への進行を臨床的に予測しうる因子があるかどうかを検討した。

*Corresponding author: 東京都立神経病脳神経内科 [〒 183-0042 東京都府中市武蔵台 2-6-1]

¹⁾ 東京都立神経病脳神経内科

²⁾ 東京都立神経病脳検査科病理診断部門

³⁾ 東京都立北療育医療センター神経内科

⁴⁾ 東京都医学総合研究所運動・感覚システム研究分野難病ケア看護研究室

⁵⁾ 東京都立府中療育センター

(受付日: 2012 年 3 月 14 日)

Table 1 A classification of clinical stages of ALS focusing on the communication ability which include using assisting technology.

Stage I	communicate in sentences
Stage II	communicate with one word answers only
Stage III	communicate with nonverbal yes/no response only
Stage IV	can not communicate occasionally due to uncertain yes/no responses
Stage V	can not communicate by any means

対象および方法

1980年から2011年までの当院剖検症例においてALSと病理診断された全132例中、病初期からの認知症がみとめられた11例、経過中に低酸素脳症をきたした15例を除いた106例のうち、TPPVを導入された29例（男性19例、女性10例）を対象とした。

なお全132例中家族性、もしくは遺伝子変異がある症例は12例（9%）であった。

意思伝達能力の程度は以下の5 stage に定義した。Stage I：文章にて意思表出が可能、stage II：単語のみ表出可能、stage III：yes/noのみ表出可能、stage IV：残存する随意運動はあるがyes/noの確認が困難なことがある、stage V：全随意運動が消失して意思伝達不能状態（TLS）（Table 1）。全29例の診療録を後方視的にしらべ、意思伝達障害の程度により stage 分類した。なお、意思伝達補助手段を導入した症例では、補助手段を利用した状態で評価した。すなわち、書字や、文字盤、パソコンなどをもちいて文章表出が可能であればはい stage I、眼球運動や四肢の運動障害が進行し、文字盤やパソコンをもちいても単語のみしか表出できない状態を stage II、さらに運動障害が進行し、合図かスイッチを利用して yes/no で答える状態を stage III とした。経過中に各 stage の境界で stage が変動するばあいには、悪化前の stage を採用し、病状の進行にともなって変化がなくなった時点で stage 悪化とした。

さらに、性別、発症年齢、罹病期間、家族歴・遺伝子変異の有無、初発部位、発症から眼球運動障害出現までの期間、発症から TPPV 導入までの期間を stage 間で比較した。統計学的解析には、PASW Statistic ver.19.0 (IBM SPSS Statics) をもちい、2群の比較には Mann-Whitney の U 検定、 χ^2 検定をもちいた。また、stage I から V の stage ごとの比較と、意思伝達障害のない stage I、障害があっても意思伝達が可能な stage II～IV、意思伝達不能な stage V の3群の比較では Kruskal-Wallis 検定をもちいた。なお、 $p<0.05$ を統計学的有意差とした。

結 果

全29例の発症年齢は13歳から73歳（平均±標準偏差：52.0±13.9歳）、TPPV導入までの期間は8ヵ月から160ヵ

月（41.9±39.5ヵ月）、罹病期間は31ヵ月から336ヵ月（133.1±93.2ヵ月）であった。各症例の臨床像と意思伝達能力障害 stage の進行、死因について Fig. 1 に示した。治療の中断による死亡はなく、感染症による死亡がもっとも多く、stage による死因の特徴はなかった。また、初発部位は stage による特徴はなかった。stage I では眼球運動障害は2例（18%）のみであったが、stage II 以降の症例は全例に眼球運動障害があり、また書字不能であった。眼球運動は垂直方向から障害され、stage III ではほぼ全方向に障害がおよび、stage IV では眼球運動速度が非常に遅いために yes/no を確認できない時があった。全例経時的に一段階ずつ stage が進行していた。また、stage V の7例は平均79.1ヵ月で stage V になったが、他の stage の症例で79ヵ月の時点で stage I にとどまった症例は9例であり、意思伝達障害が高度となる症例は、stage の進行も早く、呼吸器装着までの期間も短い傾向がみられた。

Stage I が11例（37.9%）、stage II は3例（10.4%）、stage III は3例（10.4%）、stage IV は5例（17.2%）、stage V は7例（24.1%）であった（Table 2）。発症年齢、罹病期間は stage 間で有意な差はなく、眼球運動障害出現までの期間にも stage 間で有意な差はなかった。

呼吸器装着までの期間について、発症から呼吸器装着までの期間を意思伝達障害のない stage I、障害があっても意思伝達が可能な stage II～IV、意思伝達不能な stage V に分類して比較検討すると、stage I で長く、stage V で短い傾向があり（Fig. 2）、Kruskal-Wallis 検定で3群間に有意な差があった（ $p<0.01$ ）。一方、全罹病期間は、3群間で有意な差はなかった。

Stage V の7例のうち、4例が家族性もしくは家族性 ALS で報告された遺伝子変異が判明した孤発例であった（Case 23: Fused in sarcoma (*FUS*) P525L¹⁷⁾、Case 25: *SOD1* Cys146Arg¹⁸⁾、Case 27: *SOD1* Val 111Leu¹⁹⁾、Case 28: *FUS* 抗体陽性構造が多数存在したが *FUS* 遺伝子変異のない家族性 ALS²⁰⁾）（Fig. 1）。これに対し、stage I～IV の22例のうち、家族性もしくは遺伝子変異が判明したのは2例であった。全例で遺伝子検索をおこなうことはできなかったため、遺伝子変異をとまなう孤発例がふくまれている可能性は否定できないが、stage V の症例は、stage I～IV と比較して有意に家族性、もしくは遺伝子変異例が多かった（ $p<0.01$ ）。なお、stage V の Case 28 では *FUS* 抗体陽性構造が多数みとめられたものの、*FUS* 変異は検出されなかった²⁰⁾。

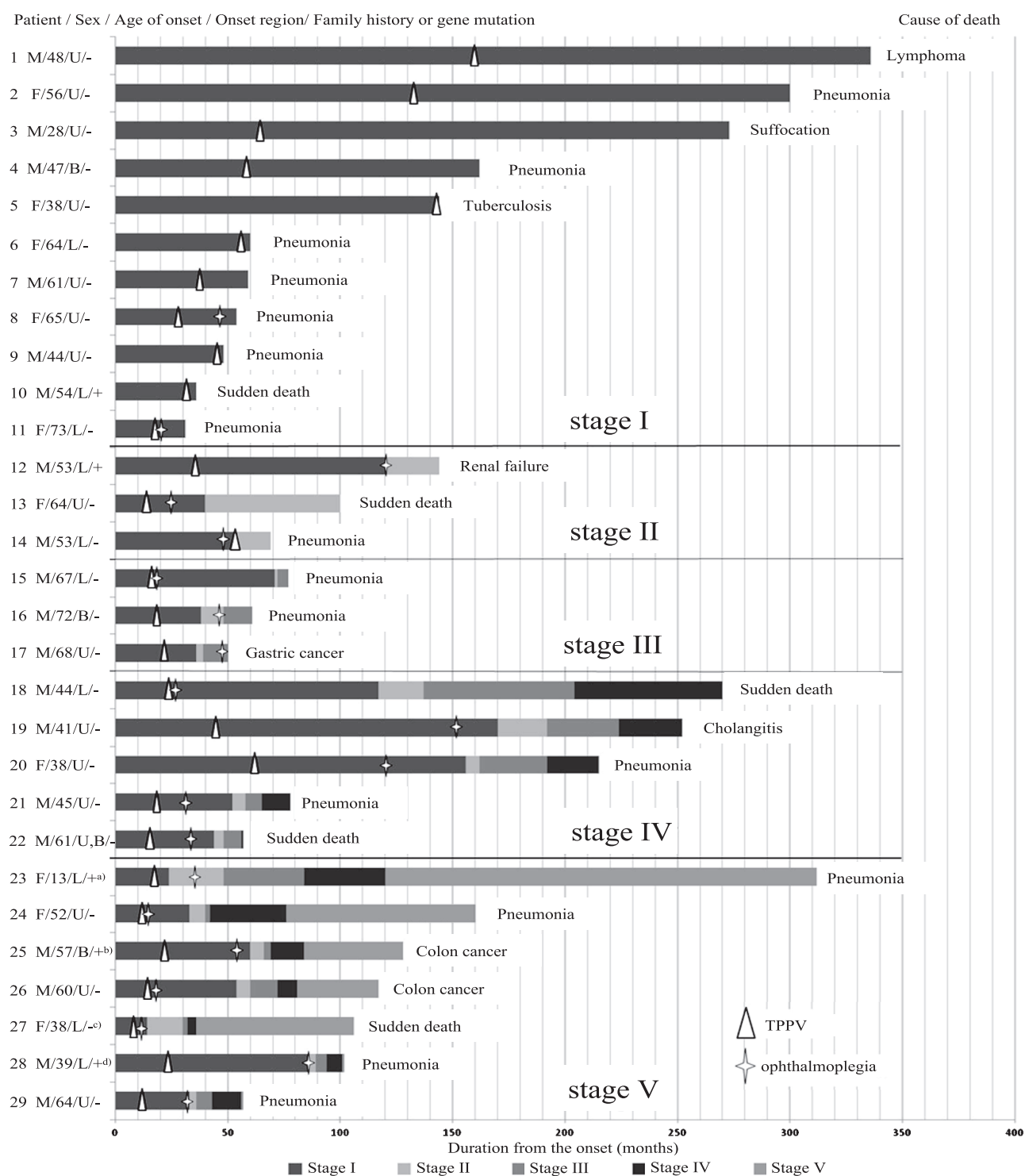


Fig. 1 Clinical characteristics of 29 patients with ALS. Each stage of communication ability was shown by different gray colors.

Open triangles represent the initiation time of TPPV, and stars represent appearance of ophthalmoplegia.

M: male, F: female, U: upper limb, L: lower limb, B: bulbar, a) Fused in sarcoma (FUS) P525L mutation¹⁷⁾, b) Cu/Zn superoxide dismutase (SOD1) Cys146Arg mutation¹⁸⁾, c) SOD1 Val118Leu mutation¹⁹⁾, d) With abundant FUS-immunoreactive pathology without detectable mutation in the FUS gene²⁰⁾.

Table 2 Clinical characteristics of each endpoint stage. (mean $\pm$ standard deviation)

Stage	Stage I	Stage II	Stage III	Stage IV	Stage V
Number of patient	11	3	3	5	7
Age of onset (months)	52.5 $\pm$ 13.1	56.7 $\pm$ 6.4	69.0 $\pm$ 2.6	45.8 $\pm$ 8.9	46.1 $\pm$ 17.7
Disease duration (months)	136.6 $\pm$ 115.6	104.3 $\pm$ 37.7	62.7 $\pm$ 13.6	174.4 $\pm$ 99.9	140.4 $\pm$ 81.8
Duration from the onset to TPPV (months)	70.8 $\pm$ 50.1	34.4 $\pm$ 19.6	19.0 $\pm$ 2.0	33.0 $\pm$ 19.0	15.7 $\pm$ 5.6
Duration from the onset to ophthalmoplegia (months)	—	64.3 $\pm$ 49.6	37.0 $\pm$ 17.3	72.2 $\pm$ 58.9	35.7 $\pm$ 26.4

TPPV: tracheostomy positive pressure ventilation

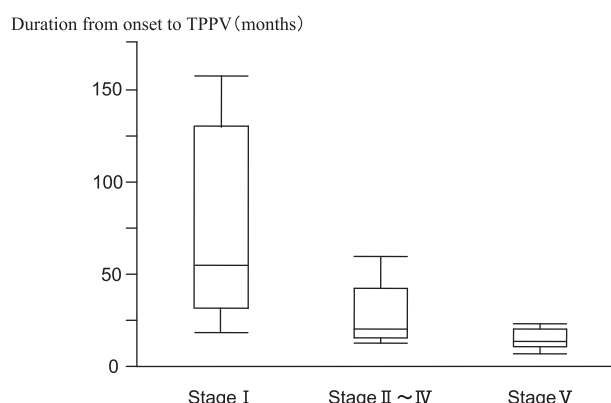


Fig. 2 Box plots of the duration from disease onset to initiation of tracheostomy positive pressure ventilation (TPPV) in three groups classified by our ALS communication stage.

Patients who reached stage V had begun to use the ventilator significantly earlier than patients with the other two groups in the test of Kruskal-Wallis ($p < 0.01$).

考 察

本研究では ALS の意思伝達能力に焦点をあてた新たな分類を提唱した。現在広く使われている ALS の日常活動における機能評価尺度である revised ALS functional rating scale (ALSFRS-R)²¹⁾ では、生命維持装置をつけた状態が最重症であり、TPPV 導入以降の病態を良く反映する機能評価尺度や病期分類は ALSFRS-Extension (ALSFRS-EX)²²⁾ 以外にはない。しかし、ALSFRS-EX は随意運動機能の評価であり、意思伝達能力については十分に検討されていない。また、林らは発症後にどの随意筋が完全に障害されるかという視点で分類を試みたが²³⁾、全国的には同一施設で長期にわたって観察される機会が少ない現状において、障害部位の症状の完成が十分に観察記録されていないことが多く、疾患の進展様式分類としては十分流布していない状態である。今回の検討では、stage II 以降では書字不能に加えて眼球運動障害が出現し、眼球運動の悪化にともなって stage が悪化したので、全身の随意運動障害に加えて眼球運動障害が出現、進行するこ

とが意思伝達を障害することが明らかになった。したがって、われわれが提唱した stage 分類は、意思伝達能力を評価すると同時に TPPV 導入後の ALS の進行度を評価していると考えられた。ただし、Fig. 1 から明らかなように、おもに眼球運動によるコミュニケーションが保たれている症例は、最長 28 年の長期にわたって stage I にとどまっており、すべての症例が長期に経過したばあいに stage V となるわけではない。

本分類は stage 分類をおこなうために特殊な検査や評価手法を必要としないので、医療従事者だけでなく家族や介護者でも利用できる。現在われわれが在宅療養をおこなっている ALS 患者 101 名のうち TPPV を導入されているのは 78 名 (77.2%) であり、TPPV 導入 ALS 例の多くは在宅療養をしている。本報告では、全経過を観察できた症例として剖検例を対象としたので、症例数が少なかった。現在、在宅療養者もふくめて前向き検討もおこなっており、今後、在宅療養者もふくめて多施設で TPPV を導入した ALS 患者の臨床調査をするばあいに、われわれの stage 分類をもちいることにより臨床的評価基準のばらつきをおさえることが可能になると考えられた。

次に、本研究で明らかになったのは、stage V にいたる症例がほかの stage の症例とことなる 2 点である。第一に stage V は TPPV 導入までの時間が全例 24 か月以内であり、とくに 3 例が 1 年以内と短く、疾患の進行が速い。第二に stage V は家族性症例、もしくは ALS で報告されている遺伝子変異がある孤発例が多い。したがって、この 2 点が意思伝達障害の予後予測因子となりうる可能性がある。これまでの ALS の予後予測についての報告では、死亡、もしくは TPPV 導入をエンドポイントとしており^{24)~26)}、TPPV 導入後の予後予測因子は検討されていない。なお、家族性 ALS の原因遺伝子のすべてが解明されているわけではなく²⁷⁾、また本研究で検索しえた遺伝子変異も限られている。剖検例を抽出していることや、急速に進行した例に遺伝子検査をおこなったバイアスの可能性も考えられた。また ALS の遺伝子変異例すべてが意思伝達障害をきたすわけではないため、今後さらに多数例での検討が必要である。しかし、今回対象とした全例の中で家族性、もしくは遺伝子変異がある症例は 9% と、一般的な家族性 ALS 例の頻度と大差がなかったため、stage V の症例に家族性、もしくは遺伝子変異例が多かったことは意

義のある所見ではないかと考えられた。したがって、病歴上家族性、もしくは家族性 ALS の遺伝子変異があり、かつ急速に進行するばあいは、その後の進行も早いという前提に立って、できるだけ早期から意思伝達補助手段を導入することが望ましいのではないかと考えられた。一方、TPPV 導入までの時間が長い症例は stage V となるリスクは低い可能性がある。

現在患者の呼吸器装着に関する決定は社会的因子をふくめ様々な因子に影響されている²⁸⁾²⁹⁾。高度意思伝達障害への進行を予測する因子の解明はその決定に変化をもたらす可能性もあるため、今後も慎重な検討が必要ではあるが、さらに多数例の検討を重ねることにより意思伝達補助手段の適切な導入時期と方法についての指針が確立されることが望ましい。

本研究は、科学研究費補助金 基盤研究 (B) 筋萎縮性側索硬化症療養患者の病態生理に基づく革新的な意思伝達手段開発に関する研究 課題番号 22390429、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」(研究代表者 中野今治) の助成によっておこなわれた。

※本論文に関連し、開示すべき COI 状態にある企業、組織、団体はいずれもありません。

文 献

- Hayashi H, Kato S. Total manifestations of amyotrophic lateral sclerosis. ALS in the totally locked-in state. *J Neurol Sci* 1989; 93:19-35.
- Mizutani T, Aki M, Shiozawa R, et al. Development of ophthalmoplegia in amyotrophic lateral sclerosis during long-term use of respirators. *J Neurol Sci* 1990;99:311-319.
- Mizutani T, Sakamaki Y, Tsuchiya N, et al. Amyotrophic lateral sclerosis with ophthalmoplegia and multisystem degeneration in patients on long-term use of respirator. *Acta Neuropathol* 1992;84:372-377.
- Kato S, Oda M, Hayashi H. Neuropathology in amyotrophic lateral sclerosis patients on respirators: uniformity and diversity in 13 cases. *Neuropathology* 1993;13:229-236.
- Nishihara Y, Tan C-F, Toyoshima Y, et al. Sporadic amyotrophic lateral sclerosis: widespread multisystem degeneration with TDP-43 pathology in a patient after long-term survival on a respirator. *Neuropathology* 2009;29:689-696.
- Hayashi H, Oppenheimer EA. ALS patients on TPPV: totally locked-in state, neurologic findings and ethical implications. *Neurology* 2003;61:135-137.
- 川田明広, 溝口功一, 林 秀明. 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. *臨床神経* 2008;48:476-480.
- 中山優季, 小倉朗子, 松田千春. 意思伝達困難時期にある ALS 人工呼吸療養者における対応困難な症状とその対応に関する研究. *日本難看誌* 2010;14:179-193.
- 森 大毅. ALS と意思伝達—スキャン型文字入力における言語的戦略. *Brain Nerve* 2007;59:1155-1162.
- Fuchino Y, Nagao M, Katura T, et al. High cognitive function of an ALS patient in the totally locked-in state. *Neurosci Lett* 2008;435:85-89.
- Kotchoubey B, Lang S, Winter S, et al. Cognitive processing in completely paralyzed patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Eur J Neurol* 2003;10:551-558.
- Kübler A, Kotchoubey B, Hinterberger T, et al. The thought translation device: a neurophysiological approach to communication in total motor paralysis. *Exp Brain Res* 1999;124:223-232.
- Kaneswaran K, Arshak K, Burke E, et al. Towards a brain controlled assistive technology for powered mobility. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc* 2010;2010:4176-4180.
- Gu Y, Farina D, Murguialday AR, et al. Offline identification of imagined speed of wrist movements in paralyzed ALS patients from single-trial EEG. *Front Neurosci* 2009;3:62.
- Beukelman D, Fager S, Nordness A. Communication support for people with ALS. *Neurol Res Int* 2011;2011:714693.
- 間島 慶, 神谷之康. Brain-machine interface の現状と将来の展望. *Brain Nerve* 2011;63:241-246.
- Mochizuki Y, Isozaki E, Takao M, et al. Familial ALS with FUS P525L mutation: two Japanese sisters with multiple systems involvement. *J Neurol Sci* 2012;323:85-92.
- 林健太郎, 小出玲爾, 本間 琢ら. Cu/Zn superoxide dismutase (SOD1) 遺伝子変異 (exon5 Cys146Arg) を伴った家族性筋萎縮性側索硬化症 (FALS) 剖検例 (会). *Neuropathology* 2011;31 (Suppl):93.
- Shimizu T, Kawata A, Kato S, et al. Autonomic failure in ALS with a novel SOD1 gene mutation. *Neurology* 2000;54:1534-1537.
- 望月葉子, 川田明広, 新井 誠ら. 橋核の神経細胞も脱落し, FUS 陽性構造物が広範囲な変性部位に出現したが, FUS/TLS 遺伝子変異が認められなかった家族性 ALS の 1 例 (会). *Neuropathology* 2011;32 (Suppl):155.
- Cedarbaum JM, Stambler N, Malta E, et al. The ALSFRS-R: a revised ALS functional rating scale that incorporates assessments of respiratory function. BDNF ALS Study Group (Phase III). *J Neurol Sci* 1999;169:13-21.
- Wicks P, Massagli MP, Wolf C, et al. Measuring function in advanced ALS: validation of ALSFRS-EX extension items. *Eur J Neurol* 2009;16:353-359.
- 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見た ALS 臨床分類—呼吸運動系先行麻痺型の提唱とその意義—. *Brain Nerve* 1997;49:435-441.
- Czaplinski A, Yen AA, Appel SH. Amyotrophic lateral sclerosis: early predictors of prolonged survival. *J Neurol* 2006;253:1428-1436.
- Atsuta N, Watanabe H, Ito M, et al. Age at onset influences on wide-ranged clinical features of sporadic amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol Sci* 2009;276:163-169.
- Mateen FJ, Carone M, Sorenson EJ. Patients who survive 5 years or more with ALS in Olmsted County, 1925-2004. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2010;81:1144-1146.
- Lill CM, Abel O, Bertram L, et al. Keeping up with genetic discoveries in amyotrophic lateral sclerosis: the ALSod and ALSGene databases. *Amyotroph Lateral Scler* 2011;12:238-249.
- Chiò A, Calvo A, Ghiglione P, et al. Tracheostomy in amyotrophic lateral sclerosis: a 10-year population-based study in Italy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2010;81:1141-1143.
- 松田千春, 飯田苗恵, 小倉朗子ら. 筋萎縮性側索硬化症 (ALS) 療養者の人工呼吸器装着の意思決定過程の分析. *日本難看誌* 2011;15:185-198.

Abstract

**Communication disorder in amyotrophic lateral sclerosis after ventilation
—A proposal of staging and a study of predictive factor—**

Kentaro Hayashi, M.D.¹⁾, Yoko Mochizuki, M.D.^{2,3)}, Yuki Nakayama, R.N., Ph.D.⁴⁾, Toshio Shimizu, M.D.¹⁾,
Akihiro Kawata, M.D.¹⁾, Masahiro Nagao, M.D.¹⁾, Toshio Mizutani, M.D.^{2,5)} and Shiro Matsubara, M.D., Ph.D.¹⁾

¹⁾Department of Neurology, Tokyo Metropolitan Neurological Hospital

²⁾Department of Pathology, Tokyo Metropolitan Neurological Hospital

³⁾Department of Neurology, Tokyo Metropolitan Kita Medical and Rehabilitation Center for the Disabled

⁴⁾Laboratory of Nursing Research for Intractable Disease, Tokyo Metropolitan Institute of Medical Science

⁵⁾Fuchu Medical Center for the Disabled

ALS patients supported by a ventilator often suffered from difficulty in communicating with others. We herein proposed a new classification of clinical stages of advanced ALS focusing on the degree of communication disturbance. We analyzed the relationship between clinical findings and the prognosis for communication disturbance. Twenty-nine ALS patients without dementia were enrolled in the study. The proposed classification consisted of five stages. Stage I: communicate in sentences, stage II: communicate with one word answers only, stage III: communicate with nonverbal yes/no response only, stage IV: cannot communicate occasionally due to uncertain yes/no responses, stage V: cannot communicate by any means. Clinical analysis showed that patients who reached stage V had begun to use the ventilator significantly earlier than patients with the final stages of IV or less. In addition, patients in stage V frequently had a family history of ALS. Rapid disease progression before ventilator use in patients with a family history might predict a poor long-term prognosis for communication disorder after using the ventilator.

(Clin Neurol 2013;53:98-103)

Key words: amyotrophic lateral sclerosis, communication ability, clinical staging, tracheostomy positive pressure ventilation (TPPV), totally locked-in state (TLS)
