

長野県在住の筋萎縮性側索硬化症患者の 臨床的重症度と療養実態

吉田 邦広^{1)*} 矢彦沢裕之²⁾ 田畑 賢一³⁾
大原 慎司⁴⁾ 羽生 憲直⁵⁾ 池田 修一¹⁾

- 1) 信州大学医学部附属病院脳神経内科, リウマチ・膠原病内科
- 2) 長野赤十字病院神経内科
- 3) 佐久総合病院神経内科
- 4) 国立病院機構中松本病院神経内科
- 5) 飯田市立病院神経内科

Clinical Status and Daily-Life Activity of Patients with Amyotrophic Lateral Sclerosis in Nagano Prefecture

Kunihiro YOSHIDA¹⁾, Hiroyuki YAHIKOZAWA²⁾, Kenichi TABATA³⁾
Shinji OHARA⁴⁾, Norinao HANYU⁵⁾ and Shu-ichi IKEDA¹⁾

- 1) *Department of Medicine (Neurology and Rheumatology), Shinshu University Hospital*
- 2) *Department of Neurology, Nagano Red Cross Hospital*
- 3) *Department of Neurology, Saku General Hospital*
- 4) *Department of Neurology, National Chushin-Matsumoto Hospital*
- 5) *Department of Neurology, Iida Municipal Hospital*

The clinical status and daily-life activity of 136 patients with amyotrophic lateral sclerosis (ALS) living in Nagano prefecture were evaluated. The mean age of the patients was 67.4 ± 10.4 years, and the mean age at onset was 61.0 ± 12.3 years. Thirty-nine patients (29.1 %) developed the disease after 70 years of age. The mean duration of disease was 6.5 years (maximum 41 years), and 26 patients showed a duration of disease of over 10 years. Sixteen of these patients did not need artificial nutritional or respiratory support. Sixty-seven patients (49.3 %) needed total support for dressing and 54 (39.7 %) for walking/moving. Forty-nine (36.3 %) were unable to speak, and 49 (36.0 %) needed tube feeding. Sixty-six (48.5 %) had respiratory difficulties, and 34 needed mechanical ventilation. Only 27 patients (19.9 %) were almost independent. Out of 133 patients, 99 (74.4 %) lived in their own home, with the remainder being hospitalized or institutionalized. Of the 34 patients requiring mechanical ventilation, 19 (55.9 %) lived in their own home, 12 were hospitalized, and 3 were institutionalized.

A tendency of late-onset for ALS patients, which has been recently reported worldwide, was confirmed in Nagano. There were a significant number of ALS patients who had not developed bulbar palsy or respiratory failure regardless of duration of disease. As expected, artificial respiratory support was a major factor in the confinement of ALS patients to hospitals or nursing institutions. *Shinshu Med J 55 : 181-190, 2007*

(Received for publication May 8, 2007; accepted in revised form May 28, 2007)

Key words : amyotrophic lateral sclerosis, age at onset, daily-life activity, bulbar palsy, respiratory failure

筋萎縮性側索硬化症, 発症年齢, 日常生活動作, 球麻痺, 呼吸不全

* 別刷請求先: 吉田 邦広 〒390-8621
松本市旭 3-1-1 信州大学医学部附属病院脳神経内科,
リウマチ・膠原病内科

I はじめに

慢性疾患患者の医療・療養支援においては、医療機関のみならず、市役所など地域の行政機関、保健所、介護施設、訪問看護ステーションなど多施設、多職種との緊密な連携が不可欠である。このような長期にわたる医療・療養を必要とする難病患者および家族に対する支援のための施策として、各都道府県では「重症難病患者入院施設確保事業」、「難病患者等居宅生活支援事業」、「難病患者地域支援対策推進事業」など種々の事業が行われてきた¹⁾。さらに2003年度の厚生労働省難病対策予算の中で、新たな難病対策事業として全国47都道府県すべてにおいて「難病相談・支援センター」が設立されることになった¹⁾。長野県でも2007年6月の開設を目指して現在、着実に準備が進められている。「難病相談・支援センター」事業は医療的な支援より、むしろ就学・就労支援、住宅や公共サービスなどに関する情報提供など、患者の社会的な自立に向けた生活支援を主体とする。ただし上記した既存の支援事業と「難病相談・支援センター」事業は相互に重複した役割を担うことが想定され、それらの有機的な連携や役割分担に関しては、今後十分な議論と検証を行っていく必要がある。

「難病相談・支援センター」で対象とする疾患は、主として厚生労働省が定めた123の難治性疾患克服研究事業の対象疾患である¹⁾。この中にはパーキンソン病、脊髄小脳変性症、多発性硬化症、重症筋無力症など神経疾患が数多く含まれる。先行する他の都道府県の実態を見ると、神経疾患の中でも疾患の性格上、「難病相談・支援センター」に対する依存度が最も高い疾患の1つが筋萎縮性側索硬化症 (amyotrophic lateral sclerosis, 以下 ALS と略す) である。

ALS は成人期に発症し、進行性の筋萎縮、筋力低下を主徴とする神経難病である^{1)~3)}。病気の本態は上位・下位運動ニューロン両方の系統的、かつ進行性の変性である。有病率は10万人あたり2-7人とされ¹⁾²⁾、特定疾患医療受給者数から見ると我が国には約7,000人の患者がいると推定される¹⁾。大半が孤発性であるが、一部(5~10%)は遺伝性である^{1)~3)}。本症では四肢筋のみならず、嚥下や発語に関連する諸筋群、呼吸筋群なども障害されるため経管栄養、コミュニケーション機器、人工的な呼吸補助などきめ細かい医療・介護支援が必要になることが多い¹⁾²⁾。また疾患の告知や受容、人工呼吸器の装着に関する意思決定などに

際しての患者本人、家族に対する精神的な支援も欠かすことができない¹⁾²⁾⁴⁾⁵⁾。有効な治療法はいまだ確立されておらず、発症から死亡までの平均生存期間は人工呼吸器を使用しない場合、約2-4年とされる¹⁾³⁾。

今回、長野県において「難病相談・支援センター」が開設されるのを機に、県内在住の ALS 患者の重症度および療養実態を調査した。

II 対象と方法

2006年度に新規に ALS の特定疾患申請を提出した患者、および従来からの申請を更新した患者のうち臨床調査個人票の研究利用について同意の得られた136名(新規14名,更新122名)を対象とした。臨床調査個人票のコピーは長野県衛生部より個人情報を削除した形で送付されたものを利用した。個人情報のうち患者の性別、およびおよその罹病期間を知る上で必要な患者の生年だけは削除せずに情報提供を受けた。ちなみに臨床調査個人票の研究利用に関する同意書が得られなかった患者は10名であった。

臨床調査個人票の諸項目の中から主治医による評価のばらつきが比較的少ないと思われる「生活状況」、「栄養と呼吸」、「現在の日常生活動作 (ADL)」、「重症度分類」の各項目について136名の患者の評価を集計した。また日常生活動作の総合的重症度の評価として、「現在の日常生活動作 (ADL)」の中の6項目の各評価スコアを加算し総合スコアとした。

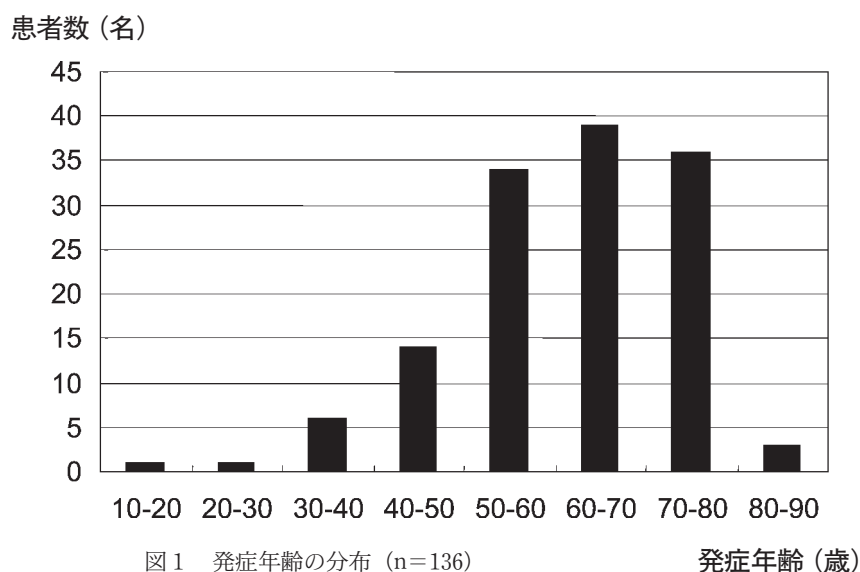
III 結 果

A 患者の背景

136名の内訳は男性76名、女性60名(男女比は約1.3:1)であった。患者の年齢(2006年末の時点での満年齢)は 67.4 ± 10.4 歳(33~87歳)であり(n=136)、発症年齢は 61.0 ± 12.3 歳(15~83歳)であった(n=134,発症年齢の不明な2名を除く)(図1)。このうち発症年齢が70歳以上の高齢発症者は39名(39/134, 29.1%)、40歳未満の若年発症者は8名(8/134, 6.0%)であった。罹病期間は最短で1年未満、最長で約41年間、平均6.5年であった(n=134)。罹病期間が10年以上に及ぶ患者は26名(男性16名,女性10名)であった(26/134, 19.4%)。

B 患者の日常生活動作レベル

ALS 臨床調査個人票によれば、患者の日常生活動作は「言語」、「嚥下」、「書字」、「歩行・移動」、「呼吸困難」、「着衣・身の周りの動作」の6つの項目につき、



それぞれ5段階で評価される(表1)¹⁾。結果は図2に提示する。これらの結果は初発症状や経過年数を考慮に入れたものではないが、書字、着衣など身の周りの動作に不自由を感じている患者が多いことが判る。すなわち66名(66/135, 48.9%)の患者が“ペンが握れない”(「書字」の評価スコア5)と評価され、67名(67/136, 49.3%)の患者が着衣・身の周りの動作が全介助の状態(「着衣・身の周りの動作」の評価スコア5)であった。歩行・移動に関しては、補助具や介助者を必要としない患者(「歩行・移動」の評価スコア1および2)は38名(38/136, 27.9%)であり、54名(39.7%)は歩行・移動が全介助の状態(「歩行・移動」の評価スコア5)であった。

発語による意思伝達が可能(「言語」の評価スコア1~3)な患者は76名(76/135, 56.3%)であり、49名(36.3%)は実用的な発話が不能であり(「言語」の評価スコア5)、発話以外の意思伝達手段を強いられる状態であった。嚥下については、48名(48/136, 35.3%)が何らかの非経口的な栄養摂取を必要としており(「嚥下」の評価スコア4および5)、うち42名(30.9%)が胃瘻・腸瘻を造設されていた。一方、嚥下に全く支障がなく、通常の食事が摂取できる患者(「嚥下」の評価スコア1)は43名(31.6%)であった。

呼吸困難に関しては、“なし”(「呼吸困難」の評価スコア1)が70名(70/136, 51.5%)、何らかの呼吸困難を有する患者(「呼吸困難」の評価スコア2~5)は66名(48.5%)であった。気管切開を施行された患者は39名(39/136, 28.7%)であり、そのうち人

表1 現在の日常生活動作(ADL)

言語	<ol style="list-style-type: none"> 1. 発話正常 2. 発話障害が認められる 3. 繰り返し聞くと意味が分かる 4. 声以外の伝達手段と発話を併用 5. 実用的発話の喪失
嚥下	<ol style="list-style-type: none"> 1. 正常な食事習慣 2. 初期の摂食障害、時に食物をつまらせる 3. 形態をかえて食べる必要有(きざみ食等) 4. 補助的な経管栄養、または点滴を必要とする 5. 全面的に経管栄養か点滴(経口摂取不可能)
書字	<ol style="list-style-type: none"> 1. 正常 2. 遅い、または書きなぐる(全単語が判読可能) 3. 一部の単語が判読不可能 4. ペンは握れるが、字を書けない 5. ペンが握れない
歩行・移動	<ol style="list-style-type: none"> 1. 正常 2. やや歩行が困難 3. 杖などの器物または人による介助歩行 4. 歩行不可能(車椅子などで生活) 5. 足を動かすことができない(全介助移動)
呼吸困難	<ol style="list-style-type: none"> 1. なし 2. 歩行中に起こる 3. 日常動作のいずれかで起こる 4. 座位または臥位いずれかで起こる 5. 極めて強く呼吸補助装置を考慮する
着衣・身の周りの動作	<ol style="list-style-type: none"> 1. 正常にできる 2. 努力して、一人で完全にできる 3. 時折手助け、または代わりの方法が必要 4. しばしば手助けが必要 5. 全面介助である

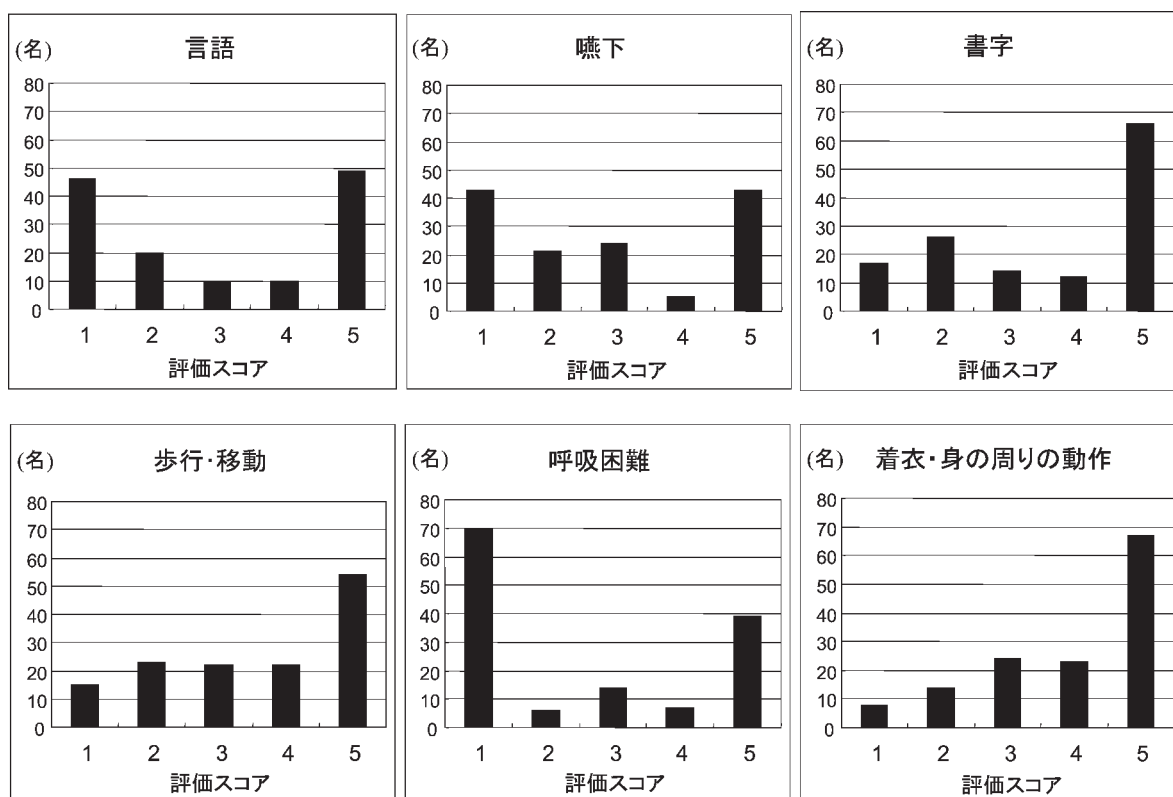


図2 日常生活動作の評価

「言語」(n=135), 「嚥下」(n=136), 「書字」(n=135), 「歩行・移動」(n=136), 「呼吸困難」(n=136), 「着衣・身の周りの動作」(n=136) の6項目について5段階で評価した。それぞれの評価基準は表1を参照。

表2 重症度分類

1. 家事・就労はおおむね可能
2. 家事・就労は困難だが、日常生活(身の回りのこと)はおおむね自立
3. 自力で食事, 排泄, 移動のいずれか一つ以上ができず、日常生活に介助を要する
4. 呼吸困難・痰の咯出困難, あるいは嚥下障害がある
5. 気管切開, 非経口的栄養摂取(経管栄養, 中心静脈栄養など), 人工呼吸器使用

工呼吸器装着の患者は34名, 気管切開は施行されているものの人工呼吸器未装着の患者は5名であった。また気管切開は未施行で間歇的ないしは持続的に非侵襲的陽圧換気を受けている患者は7名(7/136, 5.1%)であった。したがって何らかの呼吸困難を有していても気管切開, 人工呼吸器, 非侵襲的陽圧換気のいずれも受けていない患者は20名であった。

これら6項目の評価を踏まえた総合的な重症度分類は表2に示すように5段階で評価されている¹⁾。日常生活が自立~ほぼ自立している(重症度分類の1および2)患者は27名(27/136, 19.9%)であり, 過半数の患者が何らかの介助を要する状態であった。この中で重症度分類5, かつ日常生活動作の6項目の評価スコアがすべて5である患者は27名(27/136, 19.9%)

を占めた。すなわちこれらの27名は現在の臨床調査個人票における評価では最重症群に属する患者である。この27名のうち認知症を有する患者は4名, 眼球運動障害を有する患者は6名であり, これらの評価が不能とされた患者もそれぞれ4名と2名見られた。評価不能とされた患者のうち2名は明らかな低酸素, あるいは無酸素脳症による意識障害の併発が記載されていた。27名のうち眼球運動を含めた全随意筋麻痺により「完全な閉じ込め状態(totally locked-in state, TLS)」⁶⁾, ないしはそれに準じる状態と判断される患者は6名(6/136, 4.4%)であった。この6名の罹病期間は3~12年, 平均7.8年であった。

また総合的な重症度の評価として上記6項目の評価スコアを合計した総合スコア(最重症のスコアは30)と

罹病期間との関連を示したのが図3である。日常生活動作を総合的に評価した場合は罹病期間と重症度の相関は乏しく、個々の患者ごとに相当のばらつきが見られた。

C 患者の社会活動と療養状況

無回答の3名を除く133名の患者の社会活動に関しては、就学0名、就労6名、家事労働8名、在宅療養85名、入院22名、入所12名であった。すなわち就労、家事労働、在宅療養を合わせた在宅率は99/133 (74.4%) であり、入院・入所率は34/133 (25.6%) であった。上述の重症度分類4および5の患者群(65名)に限定すれば、就学・就労、家事労働はいずれも0名、在宅療養41名、入院17名、入所7名となり、在宅率は63.1% (41/65) に低下し、入院・入所率は36.9% (24/65) に増加した。気管切開+人工呼吸器装着患者34名に限ってみると、19名が在宅療養であり(在宅率55.9%)、12名が入院、3名が入所していた(入院・入所率44.1%)。ちなみにTLS、ないしはそれに準じる状態と判断される患者6名の療養形態は在宅2名、入院3名、入所1名であった。

D 高齢発症群と非高齢発症群

発症年齢が不明な2名を除く134名につき、便宜的に70歳以上を高齢発症群、70歳未満を非高齢発症群とすると、前者は39名、後者は95名であった。平均発症

年齢は高齢発症群で74.1±3.3歳、非高齢発症群では55.6±10.4歳であった。また平均罹病期間は高齢発症群で3.8±3.1年、非高齢発症群では7.6±7.6年であった。日常生活動作に関する評価は図4に示したように6項目すべてにおいて高齢発症群では平均重症度スコアが低く、重症度分類でも高齢発症群が平均3.2、非高齢発症群が3.7と前者で低かった。具体的には経管栄養が必要な患者は高齢発症群では39名中7名(17.9%)、非高齢発症群では94名中(記載のない1名を除く)40名(42.6%)であった。また気管切開患者、人工呼吸器装着患者は高齢発症群では39名中それぞれ5名ずつ(12.8%)であるのに対して、非高齢発症群では95名中それぞれ34名(35.8%)、31名(32.6%)であった。また前記のTLS、ないしはそれに準じる状態と判断される6名はいずれも非高齢発症群であり、その平均発症年齢は57.7歳であった。

E 呼吸補助群と呼吸非補助群

呼吸に関して、人工的な処置や補助(非侵襲的陽圧換気、気管切開、人工呼吸器)を受けていない患者(呼吸非補助群)90名(年齢67.4±11.1歳)に限れば、発症年齢は61.1±13.0歳、罹病期間は最短で1年未満、最長で約41年間、平均6.4年であった。なお呼吸非補助群の中で10年以上の罹病期間を有する患者が16名見られた。一方、呼吸補助を受けている患者(呼吸補助

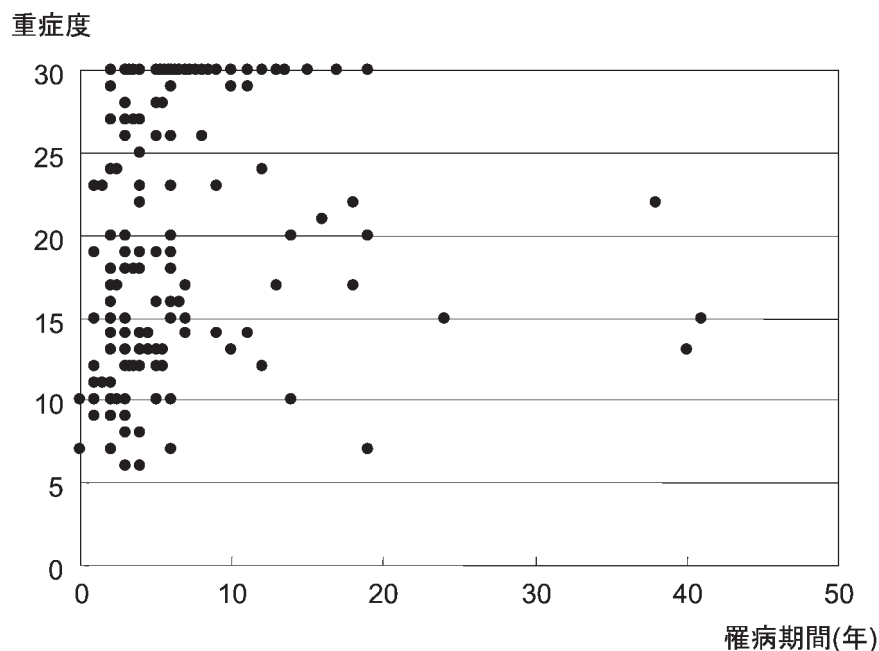


図3 罹病期間と総合的重症度 (n=132)

総合的重症度は日常生活動作「言語」、「嚥下」、「書字」、「歩行・移動」、「呼吸困難」、「着衣・身の周りの動作」の6項目の評価スコアの合計点を用いた(最重症のスコアが30)。罹病期間の0は発症後1年未満の患者を示す。

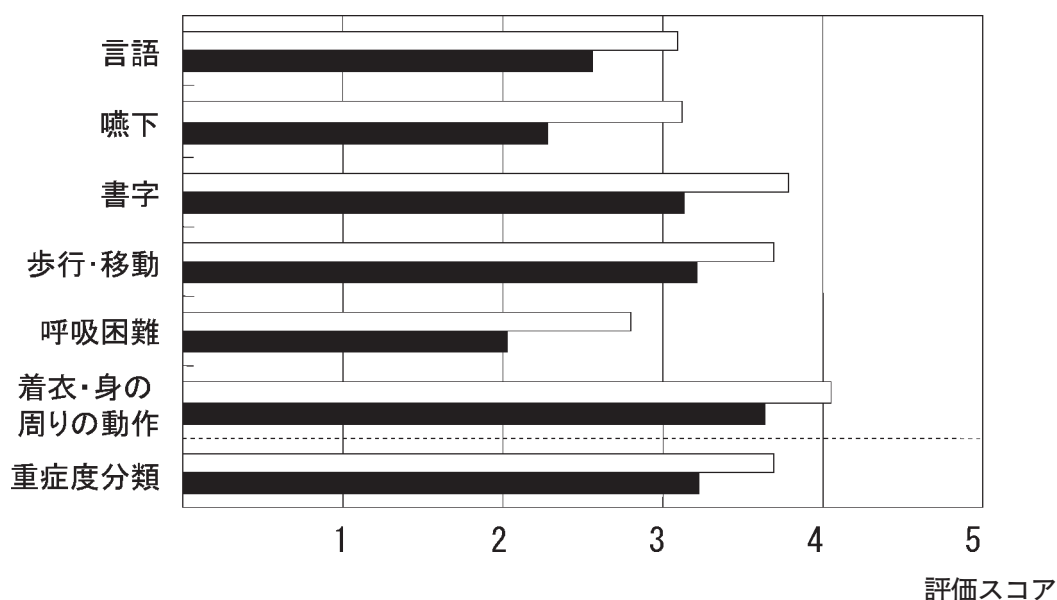


図4 非高齢発症群（70歳未満の発症）と高齢発症群（70歳以上の発症）における日常生活動作および重症度分類
 横棒は各群患者の平均評価スコアを示す。□は非高齢発症群（「言語」以外の5項目および重症度分類はn=95, 「言語」のみn=94）, ■は高齢発症群（「書字」以外の5項目および重症度分類はn=39, 「書字」のみn=38）

群) 46名(年齢 67.4 ± 9.6 歳)では, 発症年齢は 60.7 ± 10.9 歳, 罹病期間は最短で1年未満, 最長で約19年間, 平均6.6年であった。人工呼吸器装着患者34名のうち装着時期の明記された30名につき検討したところ, およその装着期間が1年未満3名, 2年以上5年未満18名, 5年以上10年未満6名, 10年以上3名であり, 装着期間が最長の患者は約13年に及んでいた。

F 長期生存群

今回集積された患者のうち発症から10年以上経過している患者は26名であった(図3)。これらの患者の年齢は 69.8 ± 10.6 歳であり, 発症年齢は 52.5 ± 13.9 歳, 罹病期間は 17.3 ± 9.0 年であった。この中で経管栄養, 気管切開, 人工呼吸器装着いずれか1つ以上を施行されている患者は10名であった。この10名の罹病期間は 13.1 ± 3.0 年であった。当然ながらこの10名はいずれも重症度分類5であり, うち8名は6項目の日常生活動作の評価スコアがすべて5であり, 残りの2名も6項目中「呼吸困難」のみが4, 他の5項目はすべて5であった(10名の6項目の合計スコアは平均29.8)。一方, 経管栄養, 気管切開, 人工呼吸器装着など栄養摂取, 呼吸に関して全く補助を受けていない患者は16名であった。この16名の罹病期間は 19.9 ± 10.4 年と長期生存群全体より若干長い傾向が見られた。6項目の平均評価スコアは「言語」2.3, 「嚥下」2.3, 「書字」2.9, 「歩行・移動」3.3, 「呼吸困難」1.9, 「着衣・身の周りの動作」3.7であり, 6項目の合計スコアの平

均は16.4, 重症度分類では2~4(平均3.4)であった。なお後者の16名の中には罹病期間が20年を超える患者が4名含まれていた(図3)。

IV 考 察

今回, 長野県に新たに「難病相談・支援センター」が開設されるのを機に, 神経難病の中では本センターの業務と最も密接に関係すると思われるALSについて県内在住患者の日常生活動作レベル, 重症度, 療養実態を調査した。2006年度の長野県の人口は219万人弱であり, 臨床調査個人票で見る限りALS患者は少なくとも146名確認されていることから, 長野県における有病率は人口10万人あたり約6.7人であり, ほぼ全国平均と同程度であると推察された¹⁾²⁾。ちなみに長野県衛生部によれば, ALS特定疾患受給者数は2004年度156名, 2005年度145名であり, この3年間では大きな変動はなかった。

本研究では, 特にALS患者の発症年齢, 罹病期間と日常生活動作レベル, 臨床的重症度に注目して解析を行った。一般にALSは人種を問わず50-60歳代に発症のピークがあり¹⁾⁻³⁾⁷⁾, 発症から死亡までの平均生存期間は人工的な呼吸補助を行わない場合には約2-4年とされる¹⁾³⁾⁸⁾。最近では桃井ら⁹⁾が1985年以降10年間の本邦におけるALSによる死亡例612例を詳細に分析している。それによれば発症年齢は50-60歳代にピークがあり, 平均 58.8 ± 10.8 歳, 全経過は40.6

±33.1カ月、平均死亡年齢は62.3±10.3歳であったと報告されている。また呼吸器管理を行った群（198例）の全経過は49.1±37.2カ月であったのに対し、呼吸器管理を行わなかった群（342例）では35.8±31.1カ月と呼吸器管理により生存期間が有意に延長される現状を明らかにしている⁹⁾。長野県在住の ALS 患者の平均発症年齢は61.0±12.3歳、発症のピークは60歳代、次いで70歳代であり、70歳以上の高齢発症者も39名（全体の29.1%）を数えた。過去の本邦における大規模調査結果⁷⁾⁹⁾¹⁰⁾と比較すると、長野県内の ALS 患者では発症年齢の高齢化がうかがえる。また長野県内の ALS 患者の平均罹病期間は全体（134名）で6.5年、呼吸補助を受けていない群（90名）に限っても約6.4年であり、典型的な ALS に比べて経過が緩徐であった。さらに発症後10年以上の長期生存群の中に栄養摂取や呼吸に関して人工的な補助を受けていない患者が16名見られた。この16名に関しては、日常生活動作の平均的な評価スコアが2-3レベルであり、およそ典型的な ALS とは異なる経過と考えられる。以上より罹病期間の延長は元々、病状の進行が緩慢で長期に経過しても球麻痺や呼吸筋麻痺に至らない患者群があることによるものと考えられる。発症年齢の高齢化と長期生存というのは一見、相反する事象のように思えるが、この点につき以下で、より詳細に分析、考察する。

ALS の発症年齢の高齢化に関しては、近年世界各国から指摘されている¹¹⁾⁻¹⁴⁾。我が国においても同様の現象が報告されている⁹⁾¹⁵⁾¹⁶⁾。臨床的には高齢発症群では非高齢発症群に比べて球麻痺や呼吸筋障害で発症する割合が高いことが指摘されている⁹⁾¹⁶⁾⁻¹⁸⁾。球麻痺や呼吸筋麻痺はいずれも ALS の予後不良因子である。実際に吉田⁷⁾は70歳以上の高齢発症者の生命予後は不良であり、3年生存率が22.8%、5年生存率が4.8%であったと報告している。桃井⁹⁾も40歳未満発症に比べると相対的な死亡率は60歳代発症で2.76倍、70歳代発症で3.96倍と高齢発症ほど相対的危険度が高くなることを指摘している。しかしながら今回の調査では「言語」、「嚥下」、「呼吸困難」などの項目での平均的な評価スコアは高齢発症者群でむしろ低い傾向があり、経管栄養、人工呼吸器を必要とする患者の割合も高齢発症者群で少なかった。また高齢発症群の中で罹病期間5年以上の患者が15名（15/39、38.5%）見られた。さらに上述の10年以上経過しても栄養や呼吸に関して補助を受けていない長期生存群16名の中に、70歳以上の高齢で発症した患者は3名含まれていた。

今回の結果は高齢発症であっても発症後早期に球麻痺や呼吸筋麻痺を併発せず、比較的緩徐な経過を取るサブグループが存在する可能性を示唆するものとする。

ただし今回の調査においては、高齢発症群では非高齢発症群に比べて平均罹病期間が約1/2であったというバイアスは加味されるべきである。この点に関しては、いくつかの解釈が考えうる。1つ目には高齢者では加齢や他疾患の合併、併発による死亡によって ALS の自然経過が観察できていないという可能性が考慮される。2つ目には人工呼吸器を装着して生き残る患者の割合が高齢発症群と非高齢発症群では異なるという要因がある。一般に高齢発症者では家族の介護力の問題もあり、若年者ほど積極的に気管切開や人工呼吸器装着など侵襲的な医療行為を希望しない傾向がある。実際に人工呼吸器を装着した34名の患者のうち70歳以上の高齢発症者は5名だけであった。3つ目には人工呼吸器の装着の有無にかかわらず、罹病期間10年以上の長期生存群の大半（26名中23名）が非高齢発症群であり、これらの患者が非高齢発症群における平均罹病期間を引き延ばしていることが考えられる。4つ目として、高齢者では脳血管障害や脊椎疾患など複数の疾患をかかえていることが多く、ALS の発症時期が若年者ほど正確に捉えられないという影響も考慮すべきかも知れない。つまり高齢者では ALS を発症していても他疾患によりマスクされて気づかれず、結果的に ALS の発症時期が遅れて申告される可能性があると思われる。

今回の調査では罹病期間10年以上の長期生存群が26名確認された。文献的には ALS の発症からの10年生存率は8-16%程度とされる⁸⁾¹⁹⁾⁻²³⁾。また中には ALS の診断自体の問題はあるにせよ、臨床的に進行が停止したり、改善したりする症例も記載されている⁸⁾¹⁹⁾²⁴⁾²⁵⁾。一般に若年発症（35-40歳未満）、球麻痺ではなく、上肢・下肢の症状で発症（spinal onset）、臨床的に上位運動ニューロン障害が優位な型（primary lateral sclerosis type）、あるいは下位運動ニューロン障害が優位な型（progressive muscular atrophy type）、弧発性などが予後良好の因子とされている⁸⁾。本邦でも向井¹⁷⁾は329例の ALS 患者を調査し、ALS の長期生存の要因として、若年発症、普通型（球麻痺型や偽多発神経炎型ではなく）、女性という3つの要因が揃うことが重要であることを指摘している。吉田⁷⁾も ALS を含む運動ニューロン疾患の生存分布は一峰性の裾の長い分布を示し、若年発症、弧発性、

脊髄性進行性筋萎縮症 (spinal progressive muscular atrophy, SPMA), 非喫煙の4条件が揃うと長期生存の確率が高くなることを報告している。今回の長期生存群の中で栄養や呼吸に関して人工的な補助を必要としない16名を見てみると、内訳は男性12名、女性4名、発症年齢は 53.3 ± 16.4 歳、罹病期間は 19.9 ± 10.4 年であった。この16名のうち神経学的に深部腱反射の亢進や病的反射陽性などの上位運動ニューロン症候が見られない患者は2名のみであった。この2名は罹病期間がそれぞれ14年と19年であり、臨床的にはSPMAの診断がより妥当かも知れない。すなわちALS特定疾患受給者の中には上位・下位運動ニューロンをともに侵す狭義のALS以外にSPMAと考えられる症例が混在している可能性が示唆され、このことが長期生存群の割合や平均罹病期間に影響しているものと思われる。一方、上記16名のうち14名は上位・下位運動ニューロンがともに障害されながら、発症から10年以上にわたって栄養や呼吸に関して、人工的な補助を要しない患者群である。これらの患者はおそらくEl Escorial改定Airlie House診断基準²⁾³⁾²⁶⁾に照らしてもprobable ALS,あるいはdefinite ALSと診断される患者である。このことはやはり予後良好なALS群の存在を示唆するものと考えられる。

なお今回の調査では、総計33名の患者において上位運動ニューロン症候が“なし”と記載されていた。これらの患者の罹病期間は約1年～19年に及んでいた。この中には典型的なALSであっても病初期であるがゆえに調査時点では上位運動ニューロン症候が見られない患者が含まれているであろう。罹病期間が長期の場合は、上述の下位運動ニューロンのみを障害するSPMAとの鑑別が問題になるが、臨床的に明確な線引きはしばしば困難である。一方、下位運動ニューロン症候が“なし”と記載された患者は2名のみであった。ただしこの2名が原発性側索硬化症(primary lateral sclerosis, PLS)の疾患概念に合致するかどうかは臨床調査個人票からは明らかではなかった。また四肢筋力が4-5レベルで歩行や着衣、書字などの日常生活動作がおおむね自立しているにもかかわらず、嚥下障害が強く、経管栄養を必要とする患者が2名見られた。いずれの患者も罹病期間が2年程度と短い。現時点では臨床的に進行性球麻痺(progressive bulbar palsy, PBP)と考えてよい病型と思われた。

患者の療養形態に関しては、133名中99名が在宅生活者、34名が入院・入所者であり、在宅率は74.4%

入院・入所率は25.6%であった。一方、気管切開+人工呼吸器装着患者34名に限ってみると、19名が在宅療養であり(在宅率55.9%)、15名が入院・入所していた(入院・入所率44.1%)。すなわち当然予測されたことではあるが、気管切開+人工呼吸器装着は在宅療養を困難にする大きな要因であることが示唆された。今回の調査は断面的なものであり、どういう経緯で入院になったか、あるいは入院・入所がどのくらいの期間に及んでいるかまでは不明である。医療上の問題点の欄に記載された主治医のコメントによれば、家族の介護力が不足している、適切な療養施設が得られない、などの理由のためにやむなく入院を継続している患者が複数名いることが示唆されている。したがって入院患者が必ずしも純粋な医療上の理由で入院している訳ではないことは明らかである。

最後にこれまでの考察でも断片的に述べてきたが、本研究の限界と問題点について改めて整理しておく。まず診断精度の問題がある。上述したように本研究はあくまで長野県からALS特定疾患受給者として認定されている患者の臨床調査個人票に基づく調査である。入手した臨床調査個人票の大半は神経内科専門医が勤務する病院から提出されたものであり、ALSの診断に関しては、一定の信頼度は担保されていると考える。ただし診断はあくまで主治医の判断に任されるため個々の事例が現在広く普及しているEl Escorial改定Airlie House診断基準²⁾³⁾²⁶⁾に照らしてALSと診断し得るかどうかの検討はできていない。今回の調査対象には上位・下位運動ニューロンをともに侵す、いわゆる狭義のALSの他に、下位運動ニューロンのみを障害するSPMA、延髄の運動神経核を障害するPBP、上位運動ニューロンのみを障害するPLSなどが含まれていると思われる。つまり広義のALSの集団を対象にした調査と考えるのが妥当である。一方、El Escorial改定Airlie House診断基準では純粋な下位運動ニューロン障害を呈する患者はclinically suspected ALSとされ、このような患者は臨床研究を目的とした場合、ALS群には含めないことが適切とされている²⁾³⁾²⁶⁾。またALSと比べて生命予後のよい球脊髄性筋萎縮症、平山病、伝導ブロックを伴う多単性運動ニューロパチーなどの他疾患が完全に除外されているかどうかは不明である。次に今回の調査は2006年夏の時点での生存患者の断片的な調査であり、ある一定の観察期間を持った追跡調査ではないことである。したがって死亡患者に関しては、全く考慮されていない。

このことは患者の平均罹病期間、全体的な重症度評価などにはバイアスとなり得る。本稿における罹病期間とは発症から死亡までの罹病期間ではなく、あくまで発症から2006年の調査時点までのものである。また経管栄養や気管切開、人工呼吸器装着などの有無に関しては、必要性がありながら患者本人の意思でこれらの医療行為を希望せず死に至った場合があり得るが、そのような患者の実態は本研究からは見えてこない。すなわち日常生活動作における「嚥下」や「呼吸困難」の項目では重症度の高い患者の割合が実際より低く見積もられている可能性がある。

V おわりに

以上、特定疾患受給者証の交付を受けている長野県在住の ALS 患者136名の重症度、療養実態をまとめた。長野県の ALS 患者においても発症年齢の高齢化

傾向が見られた。また発症年齢にかかわらず、長期に経過しても球麻痺や呼吸筋麻痺をきたさず、生命予後の良好な患者群が存在する可能性が示唆された。このことは典型的な ALS 患者に比べて長野県の ALS 患者の平均罹病期間が総体的に延長していることの一因と考えられた。一方、人工的な呼吸補助（人工呼吸器の装着など）は在宅療養を困難にする大きな要因であることが確認された。

謝 辞

臨床調査個人票に関する情報提供を頂いた長野県衛生部健康づくりチーム感染症難病ユニット、藤田 暁、望月紀子両氏に深謝致します。本研究は厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業「重症難病患者の地域医療体制の構築に関する研究班」（主任研究者 糸山泰人）の支援を受けた。

文 献

- 1) <http://www.nanbyou.or.jp/> 難病情報センター．財団法人難病医学研究財団/難病情報センター
- 2) ALS 治療ガイドライン2002．日本神経学会治療ガイドライン Ad Hoc 委員会 ALS 治療ガイドライン作成小委員会．臨床神経 42：676-719, 2002
- 3) Leigh PN: Amyotrophic lateral sclerosis. In: Aminoff MJ, Boller F, Swaab DF (eds), Handbook of Clinical Neurology, vol. 82 (3rd series) In: Eisen AA, Shaw PJ (eds), Motor neuron disorders and related diseases, pp 249-278, Elsevier B. V., Amsterdam, 2007
- 4) 林 秀明：筋萎縮性側索硬化症患者に病気を知らせること（病名告示）．脳神経 48：409-415, 1996
- 5) 岩下 宏, 今井尚志, 難波玲子, 早原敏之, 川井 充, 春原経彦, 福原信義, 斎田孝彦：国立療養所における筋萎縮性側索硬化症（ALS）診療のガイドライン．医療 54：584-586, 2000
- 6) Hayashi H, Kato S: Total manifestations of amyotrophic lateral sclerosis: ALS in the totally locked-in state. J Neurol Sci 93: 19-35, 1989
- 7) 吉田宗平：筋萎縮性側索硬化症の臨床検討—予後因子と生存分析を中心として—．神経進歩 40：103-114, 1996
- 8) Mitsumoto H, Chad DA, Pioro EP: Amyotrophic lateral sclerosis. pp 151-163, F.A. Davis company, Philadelphia, 1998
- 9) 桃井浩樹, 進藤政臣, 柳澤信夫, 田邊 等, 水野美邦, 高橋桂一：本邦における筋萎縮性側索硬化症の病勢経過—厚生省特定疾患神経変性疾患調査研究班調査より—．神経進歩 48：133-144, 2004
- 10) 上林雄史郎, 八瀬善郎, 田中弘富, 島田康夫, 豊倉康夫：運動ニューロン疾患予後調査—本邦症例のアンケート調査結果—．臨床神経 22：972-979, 1982
- 11) Neilson S, Gunnarsson L-G, Robinson I: Rising mortality from motor neurone disease in Sweden 1961-1990: the relative role of increased population life expectancy and environmental factors. Acta Neurol Scand 90: 150-159, 1994
- 12) Neilson S, Robinson I, Alperovitch A: Rising amyotrophic lateral sclerosis mortality in France 1968-1990: increased life expectancy and inter-disease competition as an explanation. J Neurol 241: 448-455, 1994
- 13) Neilson S, Robinson I, Nymoeh EH: Longitudinal analysis of amyotrophic lateral sclerosis mortality in Norway, 1966-1989: evidence for a susceptible subpopulation. J Neurol Sci 122: 148-154, 1994
- 14) McGuire V, Longstreth WT Jr., Koepsell TD, van Belle G: Incidence of amyotrophic lateral sclerosis in three

- counties in western Washington state. *Neurology* 47 : 571-573, 1996
- 15) Piao Y-S, Wakabayashi K, Kakita A, Yamada M, Hayashi S, Morita T, Ikuta F, Oyanagi K, Takahashi H : Neuropathology with clinical correlations of sporadic amyotrophic lateral sclerosis : 102 autopsy cases examined between 1962 and 2000. *Brain Pathol* 12 : 10-22, 2003
 - 16) 下畑亨良, 柳川香織, 田中恵子, 西澤正豊 : 筋萎縮性側索硬化症の発症年齢と初発症状についての検討. *臨床神経* 46 : 377-380, 2006
 - 17) 向井栄一郎, 榎原敏正, 祖父江逸郎 : 筋萎縮性側索硬化症の予後一性および発症年齢との関係一. *臨床神経* 24 : 679-685, 1984
 - 18) 寺尾心一, 三浦尚文, 小佐野裕, 足立皓岑, 祖父江元 : 高齢発症の筋萎縮性側索硬化症患者の臨床特徴 ; とくに呼吸不全との関連について. *臨床神経* 46 : 381-389, 2006
 - 19) Mulder DW, Howard FM : Patient resistance and prognosis in amyotrophic lateral sclerosis. *Mayo Clin Proc* 51 : 537-541, 1976
 - 20) Kristensen O, Melgaard B : Motor neuron disease. prognosis and epidemiology. *Acta Neurol Scand* 56 : 299-308, 1977
 - 21) Kondo K, Hemmi I : Clinical statistics in 515 fatal cases of motor neuron disease : determinants of course *Neuroepidemiology* 3 : 129-148, 1984
 - 22) Gubbay SS, Kahana E, Zilber N, Cooper G, Pintov S, Leibowitz Y : Amyotrophic lateral sclerosis. a study of its presentation and prognosis. *J Neurol* 232 : 295-300, 1985
 - 23) Smith LD, Kenny CE, Ringel SP, Neville HE : Motor neuron disease in the Rocky Mountain region. *West J Med* 148 : 430-432, 1988
 - 24) Norris FH : Amyotrophic lateral sclerosis : the clinical disorder. In : Smith RA (ed). *Handbook of amyotrophic lateral sclerosis*. pp 3-38, Marcel Dekker, New York, 1992
 - 25) Norris F, Shepherd R, Denys E, U K, Mukai E, Elias L, Holden D, Norris H : Onset, natural history and outcome in idiopathic adult motor neuron disease. *J Neurol Sci* 118 : 48-55, 1993
 - 26) Brooks BR, Miller RG, Swash M, Munsat TL : El Escorial revisited : revised criteria for the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis. 1998. <http://www.wfnals.org/guidelines/1998elescorial/elescorial1998.htm>.

(H 19. 5. 8 受稿 ; H 19. 5. 28 受理)