

## 筋萎縮性側索硬化症 ～人工呼吸器装着の背景因子と予後分析～

木村 文治<sup>1)\*</sup>

**要旨：**筋萎縮性側索硬化症における人工呼吸器装着は最も重要な治療手段選択の一つである。事前意思確認を行なった1990～2013年までの自験例190例の調査結果から、発症から診断までの期間、侵襲的・非侵襲的人工呼吸器装着率、年齢による装着率の変化と推移および予後解析を報告した。その中で、1990～2010年までの160例について、侵襲的人工呼吸器装着による延命効果に影響する因子（年齢、配偶者など）を分析すると共に、侵襲的人工呼吸器装着を決定する因子分析を行い、装着年齢、配偶者の存在、残存運動機能の有無、呼吸器装着までの期間と診断時進行度などが関与することを示した。2010年以後の侵襲的・非侵襲的人工呼吸器装着率の経時的分析結果から、非侵襲的人工呼吸器装着率が年々増加する一方、侵襲的人工呼吸器装着率は減少傾向を示した。世界における人工呼吸器装着率の現況を考察した。

(臨床神経 2016;56:241-247)

**Key words：**予後、陽圧式人工呼吸器、ALS 評価スケール、残存運動機能、レスパイト

### はじめに

昔、結核が難病であったように、生活を豊かにし、公衆衛生を向上させ医学の進歩により人類は難病を克服してきた。しかし、現在においても依然として原因不明の難病が存在する。筋萎縮性側索硬化症 (amyotrophic lateral sclerosis; ALS) は難病の一つで上下肢・球麻痺の進行に伴い呼吸不全に至る致死的神経変性疾患である<sup>1)~3)</sup>。その症状が進行する中、呼吸不全が進行し非侵襲的人工呼吸器 (non-invasive ventilation; NIV) や気管切開を伴う侵襲的人工呼吸器 (tracheostomy and invasive ventilation; TIV) が生命維持のために必要となる。多くのALSは意識が清明で精神活動が正常なままで呼吸筋麻痺への対応が求められる<sup>4)</sup>。現在までTIV装着に至ったALS症例に対する装着要因やその後の予後に関する統計的な検討はほとんどなされていない<sup>5)</sup>。

### 人工呼吸器装着問題

歴史を振り返ると、人工呼吸器が希少で使用に制限があり呼吸器装着の選択肢すらなかった時代から、人工呼吸器が普及したが本人・家族の意思を十分確認せず救急処置の一環としてTIV装着が行なわれたこともあった<sup>6)</sup>。その反省を踏まえ、呼吸器装着に対する事前意思確認の上でTIV装着を行なうようになったのが1980年代後半から1990年代に掛けてで

あった<sup>7)</sup>。本稿の対象患者は1990～2013年までの自験例のデータ解析で、大阪医科大学附属病院にて診断時から呼吸不全に至るまで経過観察し、事前意思確認を行なったALS症例190例（一部に2010年まで160例）を対象に検討した（除外症例などの詳細は原著論文に記載<sup>8)</sup>）。

### 2000年前後の変化

1990年代を経てALSを支える医療環境は2000年前後で大きく変化した。リルゾール投与は1999年3月、日本で発売開始され、その効果の程は限定的ではあるがALS患者に保険適応が認められた唯一の薬剤として大きなインパクトを与えた。American Academy of Neurology (AAN)<sup>9)</sup> と World Federation of Neurology (WFN)<sup>10)</sup> からALS治療ガイドラインが1999年に発表され標準的治療が行われるようになった。その後、経皮的胃ろう増設術 (PEG) やNIVが多くの専門医療施設で普及した。介護保険制度が2000年4月から導入され医療・介護・看護など多職種連携によるチーム医療が実践されるようになった<sup>11)</sup>。2002年日本神経学会治療ガイドライン（その後2013年改訂版）が発表され、病因・病態・診断・鑑別診断・薬物療法・告知の方法に加えて3大ケアポイント（呼吸管理・栄養管理・言語）、緩和ケア、支援ネットワーク、在宅ケアまで言及したものであった<sup>12)</sup>。中でも嚥下・栄養管理の重要性が強調された<sup>13)</sup>。その他、カフアシストの保険適応（2010年

\*Corresponding author: 大阪医科大学内科学(1)神経内科〔〒569-8686 大阪府高槻市大学町2番7号〕

<sup>1)</sup> 大阪医科大学内科学(1)神経内科

(Received October 22, 2015; Accepted February 18, 2016; Published online in J-STAGE on March 30, 2016)

doi: 10.5692/clinicalneurolog.cn-000837

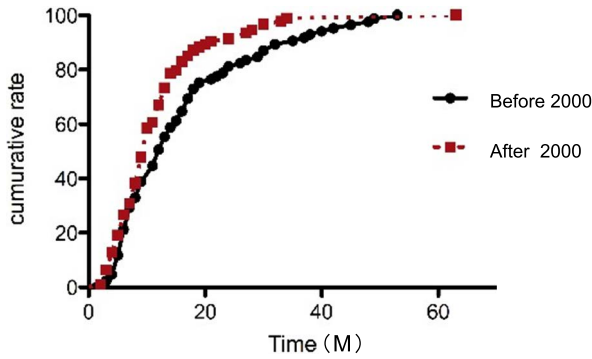


Fig. 1 The cumulative occurrence of the time (month) from onset to diagnosis (1990–2013, n = 190).

The time from onset to diagnosis has become to be faster in ALS patients after 2000 (11 months, red dot) compared with those (15 months, black line) before 2000 ( $P = 0.024$ ) by calculation from cumulative curve.

度), ALS 啓発活動 (その後アイス・バケツ・チャレンジ), ヘルパーによる痰吸引の承認 (2012 年) など社会的関心の高まりがみられた。

当院における 2000 年前後の変化をみると ALS が発症してから診断に至るまでの期間は 2000 年以前が平均 15 ヶ月であったのがそれ以後は平均 11 ヶ月へ短縮され早期に診断される態勢は徐々にできつつあると考える (Fig. 1)。また, 多くの施設において ALS 症例の平均年齢の高齢化が認められた<sup>14)15)</sup>。この原因は本邦における平均寿命の延長に伴って高齢 ALS 症例が多く診断されるようになった結果と考える。具体的には, 脳卒中や心筋梗塞など致死性の疾患の死亡が減少し神経変性疾患の有病率が相対的に増加したことがあげられる。

#### TIV 装着時の年齢 (Fig. 2)

自らの意思で TIV を決定したのは 160 例中 52 例 (33%) で 2010 年以後では 30 例中 7 例 (23%), 合計では 31% であった。この数値は地域差や施設間格差こそあれ 2009 年全国で行われた断面的調査報告 (29%)<sup>16)</sup> とほぼ同様で専門施設における日本の平均的数値と考えられる。その内訳を 2000 年前後で比較検討すると, 装着年齢が 65 歳以下の場合にはほぼ半数で TIV 装着が行なわれた。一方, 65 歳以上の群では 10% から 25% へと年代を経て TIV 装着率が増加した ( $P = 0.027$ )。高齢群における TIV 装着率上昇も日本全体の人口動態における平均寿命延長が理由の一つと考えられる<sup>17)</sup>。

#### NIV の変遷

NIV は 1998 年から新たな治療法の一つとして保険導入され当院では 2000 年以前には 5 症例のみであったが, 2000 年以降は ALS における標準的な補助呼吸治療法となった<sup>18)</sup>。NIV から TIV への変換については, すでに NIV を装着されて

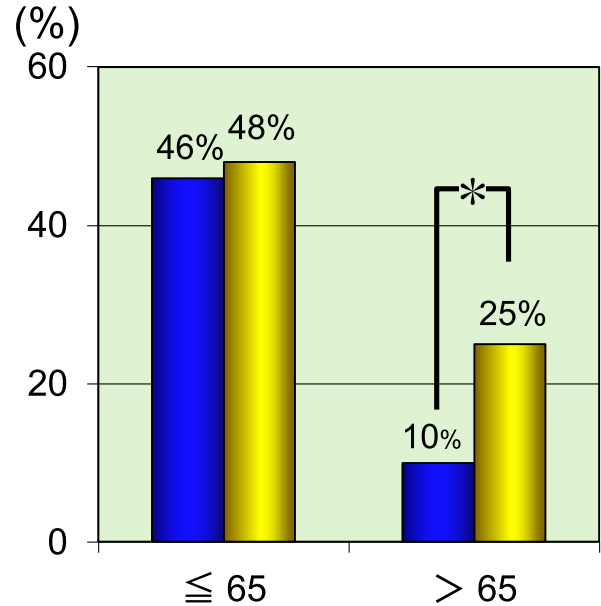


Fig. 2. The choice (%) of TIV more than two decades before (blue box) and after (yellow box) 2000 divided into patients  $\leq 65$  or  $> 65$  years old at the time of TIV (1990–2013, n = 190).

A higher proportion of TIV in ALS patients under 65 years was noted than those over 65 years. Patients  $\leq 65$  years old showed a steady high rate of TIV over the past two decades, whereas choice of TIV in patients  $> 65$  years significantly increased from 10% to 25% ( $*P = 0.027$ ) more than past two decades. TIV = tracheostomy invasive ventilation.

いる症例は TIV 装着へ移行する傾向が認められた。人工呼吸器のコンパクト化と共に, 回路を変えるだけで TIV へシフトが可能な機種もあり, TIV 装着率を上げる要因の一つと推測される。ただ, NIV 装着 ALS 患者の中で NIV 装着による延命効果が長期に得られたため当初 TIV への転換を希望されたが転換を断念された症例も見受けられた。特筆すべき傾向として, 2010 年以後は NIV 装着率が増加し TIV 装着率が減少する傾向があり今後注目される (Fig. 3)。

#### TIV・NIV による延命効果 (Fig. 4)

TIV 装着なしでは死に至る時点を 1 次エンドポイント, TIV 装着後の死亡を 2 次エンドポイントとすると, 2013 年まで 190 症例の生存期間中央値は 1 次エンドポイント (32 ヶ月) に比べて有意に延長 (75 ヶ月  $P < 0.001$ ) した。TIV 装着後の死亡原因は肺炎・気胸・心不全・悪性腫瘍合併<sup>19)</sup> に加え原因不明の突然死<sup>20)</sup> があり経過中に急性呼吸不全を呈した肺塞栓も認められた<sup>21)22)</sup>。NIV 使用による生存期間中央値は 43 ヶ月, 自然経過に比べ 11 ヶ月延長し有意な延命効果が得られた ( $P = 0.0014$  NIV vs natural course)。しかし, この効果は TIV に比べて有意に短かった ( $P = 0.003$  NIV vs TIV)。NIV は TIV のように呼吸を完全に維持バックアップするのではなく, あ

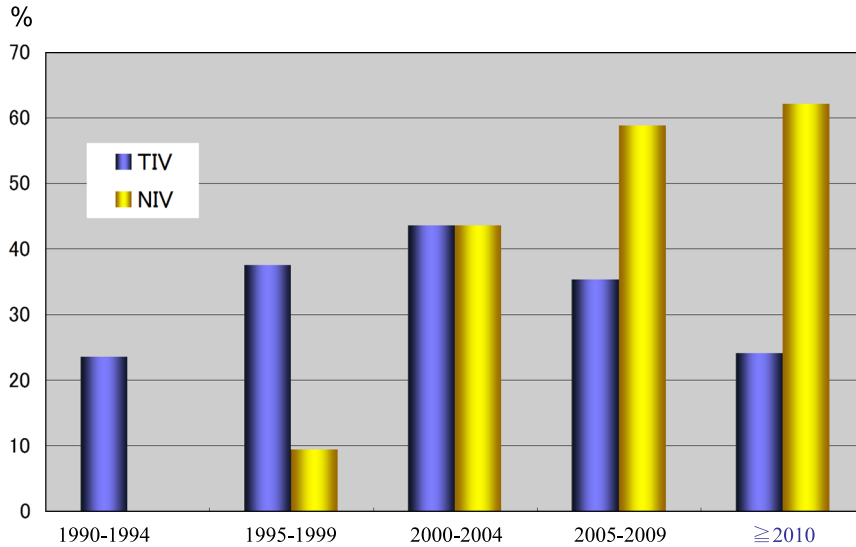


Fig. 3 The frequency (%) of ventilation support (TIV and NIV) in each 5 years from 1990 until 2013 (n = 190). NIV had become a standard option in ALS after 1996. The rate of TIV increased from 1990 until 2010. After 2010, it seems that the standard use of NIV reduced the frequency of TIV. TIV = tracheostomy invasive ventilation, NIV = non-invasive ventilation.

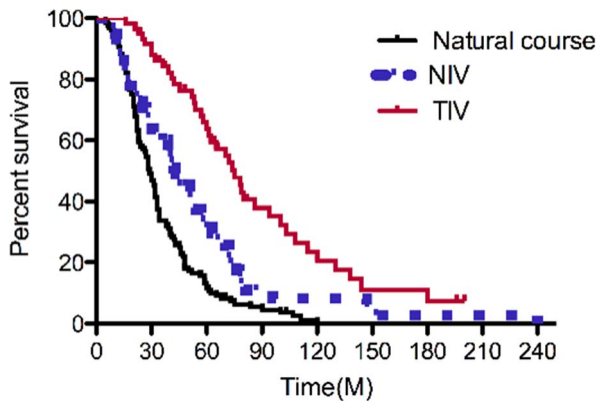


Fig. 4 Kaplan-Meier plots for patients with natural course, NIV and TIV (1990-2013, n = 190).

Median survivals were 32 months (black line, natural course), 43 months (blue dot, NIV) and 75 months (red line, TIV), respectively.

くまでも呼吸筋リハビリテーション効果, 呼吸筋休息効果および夜間無呼吸防止効果など換気補助によるものとされる。

#### TIV 装着後の予後 (Table 1, 著者論文<sup>8)</sup>より改変)

1990年から2010年まで160例を対象にTIV装着後の予後分析を行った。年齢は最も重要な予後因子の一つであり装着時65歳以下の症例群は、より高齢群に比べてTIV装着後の長期生存が得られた。陽圧換気による人工呼吸器管理の予後には肺の柔軟性(コンプライアンス)などが関与しており、

ALSのみでなくその他の疾患でも年齢は重要なTIV後の予後因子として認められている<sup>23)~25)</sup>。

在宅療養者は病院療養者に比べTIV装着後の生存期間が有意に長かった。また、配偶者の存在も有意にTIV装着後の生存を延長させた。配偶者による在宅ケアはきめ細やかで高いQOLが得られ病院に比べ在宅での低い感染リスクなどが予後に関与すると想定される<sup>26)</sup>。よって、継続的に在宅ケアを支援する事は患者の予後に関わる重要な治療と考えることができレスパイト(respite)入院の意義があると言える。即ち、レスパイト入院とは介護者の休息・息抜き入院を意味し患者の病態には変化がないが家族の肉体的・精神的疲労を軽減する目的で行なわれている。配偶者の健康を維持し在宅療養の継続を推し進めるためにもレスパイト入院を受け入れる支援態勢が必要と考える。

#### TIV 装着の背景因子 (Table 2, 著者論文<sup>8)</sup>より改変)

##### 1) 年齢, 性

年齢はTIVを導入するかを決定する重要な因子である。一方、近年の高齢者におけるTIV装着率増加は一つの特徴と言える。TIVの男女比は男性に高率で元来男性のALS発症率が女性に比べ高いこともあり、臨床的に男性がTIV装着を行い女性が介護する姿が多く見受けられ男女差が認められる報告<sup>27)</sup>もあるが、当院集計では有意な差は認めなかった。

##### 2) 配偶者

配偶者の重要性は前述したようにTIV後の予後が良好である事からも実証されているが、その存在はTIV装着への意思

Table 1 Survival analyses of post-TIV period (from primary endpoint to secondary endpoint) modified from reference 8) (n = 160).

variables	HR	(95% C.I.)	MST (M)	P
Age ( $\leq 65$ y/ $> 65$ y)	0.11	(0.05–0.21)	74/23	0.002
2000 (before/after)	0.64	(0.36–1.15)	42/47	0.655
Male/Female	1.05	(0.75–1.46)	43/52	0.247
Spouse (+/-)	0.31	(0.09–0.98)	52/29	0.045
Bulbar/Spinal onset	1.44	(0.55–3.67)	45/49	0.758
Faster/Slower PE	1.54	(0.78–3.26)	42/52	0.198
PEG (+/-)	0.82	(0.40–1.69)	49/45	0.594
Preserved LMN (+/-)	0.89	(0.44–1.84)	48/45	0.762
Hospital/Home	2.92	(1.34–6.41)	29/62	0.007

PE; primary endpoint. LMN; lower motor neuron. Spinal onset = upper limbs onset + lower limbs onset.

Table 2 The comparisons in clinical characteristics of ALS patients who had underwent and refused TIV modified from reference 8) (n = 160).

Variables	TIV (+) (n = 52)	TIV (-) (n = 108)	P
After/before 2000 (n)	30/22	50/58	0.176
Male/Female (n)	35/17	56/52	0.064
Age (under/over 65 years)	38/14	44/64	<0.001
Spouse (n)	44 (85%)	70(65%)	0.009
Bulbar onset (n)	12 (23%)	28 (26%)	0.696
Onset to Diagnosis (M)	11.4 $\pm$ 7.93	14.3 $\pm$ 10.14	0.002
Onset to primary endpoint (M)	31.2 $\pm$ 21.1	41.4 $\pm$ 27.5	0.009
Faster primary endpoint $\leq$ 32M	33 (63%)	46 (42%)	0.013
$\Delta$ ALSFRS-R (under/over 0.67)	11/20	29/20	0.038
NIV (n)	20 (38%)	22 (20%)	0.015
Preserved LMN (n)	19 (37%)	24 (22%)	0.033
bulbar/limb preservation	13/6	19/5	0.423

Survival analyses of post-TIV period (from primary endpoint to secondary endpoint) modified from reference 8) (n = 160). M = month, n = number of patients.

決定上、重要な因子の一つである。配偶者は、その決断において大きな負担を受け止める覚悟の上で主たる介護者としての役割を果たし ALS 患者の TIV 受容を後押しする。また、配偶者は TIV 装着患者の療養生活を共に生き共に人生の喜びを授受する役割として重要であり、他も同様に配偶者の重要性について報告がある<sup>28)</sup>。

### 3) 残存運動機能

残存した下位ニューロン機能 (LMN) の存在は TIV 装着を決心する要因となる。われわれの検討では ALS 患者のうち TIV 装着状態で 27% に何らかの LMN 機能 (球, 上肢, 下肢) が残存し、中でも下肢発症型では言語や嚥下機能が保持されている症例が多い事を示した<sup>29)30)</sup>。身体的能力を維持した状

態は直接 QOL に関連し ALS 患者における TIV 選択にかかわる身体的要因と考えられる。自験例の中には『将来、TIV 装着時に球症状が残存していれば TIV 受容する』ことを表明された方がおられた。

### 4) 呼吸器装着までの期間と進行度

呼吸器なしでの平均生存期間は 32 ヶ月であったが、この平均より早期にエンドポイントを迎えた患者群は遅い群に比べて TIV 装着率が有意に高かった。同時に、診断時の進行度 ( $\Delta$ ALSFRS-R<sup>31)</sup>) が速いほど TIV 装着率が高かった。早期に呼吸器装着の決断を迫られた症例では病態進行への受容が少なく、さらに急速な病状の進行は、より重篤な呼吸苦の自覚を惹起し TIV 受容を導いている可能性が示唆された。

Table 3 Multivariate logistic regression analysis for variables related to TIV adaptation modified from reference 8) (n = 160).

variables	OD	95% CI	P
Age at TIV	1.05	1.01–1.09	0.012
Gender (M/F)	1.49	0.72–3.09	0.280
Onset to Diagnosis	0.97	0.94–1.31	0.207
Primary endpoint	2.07	1.05–4.07	0.034
Preserved LMN	1.99	0.85–3.85	0.125
Spouse	2.05	1.04–6.56	0.036
NIV	2.18	0.98–4.81	0.055

以上、TIV 装着の選択に関わる要因について単変量解析を基に考察した (Table 2). さらに、多変量解析の結果では年齢・配偶者・転帰までの期間が独立した要因であることが示された (Table 3, 著者論文<sup>8)</sup>より改変). これら以外にも数値では表わせない要因として、患者の生命への強い意志 (生き抜く気持ち)、宗教観、経済力、従来 の生活満足度、総合的介護力、夫婦・親子関係、そして医師の態度と個人的価値観などが意思決定に深く関与するものと推測される。

#### 世界各国との TIV 率比較 (Fig. 5)

日本における TIV 装着率は世界中のどこよりも高率である<sup>32)</sup>. その理由はいくつか考えられる。まず、TIV 装着率は日本だけではなくアジアで比較的高率であることがあげられる。台湾における ALS 患者の TIV 装着率は 21%<sup>33)</sup>であり韓国からも比較的高率であることが報告されている<sup>34)</sup>. アジア

社会共通の民族的・文化的な背景があるのかもしれない。一方、西欧諸国では ALS 患者での TIV 装着率は低く北米 2%、カナダ 1.5%、ノルウェイで男性 7%、女性 3.8%、等報告されている<sup>35)~40)</sup>. 近年、イタリア、デンマークやスペインから ALS 患者の約 30%に TIV を施行したとの報告がなされている<sup>23)41)42)</sup>. また、本邦では人工呼吸器に関する費用は保険診療にて全額補助されていることがあげられる。それ以外、日本 ALS 協会によるピアコンサルテーションなど継続した活動も重要と思われる。なお、日本と米国における神経内科医の TIV に対する対応の相違については述べられている<sup>43)44)</sup>.

#### 人工呼吸器離脱問題

海外との相違点は、もう一つ人工呼吸器離脱問題である。オランダでは“Withdrawal of invasive mechanical ventilation”として法制度化されている<sup>45)</sup>. 著者論文<sup>8)</sup>の Editorial board “Tracheostomy ventilation in ALS: a Japanese bias”<sup>46)</sup>においても、この問題が議論されている。当院では TIV 装着症例の中で自らの意思で人工呼吸器離脱を希望された症例はなかったが、取り外しを希望された症例の存在が全国アンケート調査の結果からも報告されている<sup>47)~49)</sup>. TIV 装着後の人工呼吸器からの自己意思による離脱は専門医の間でも意見が分かれる所であるが、現在、法的な整備はなされておらず全体としてのコンセンサスも得られていない。今後、人工呼吸器離脱問題の是非は大きな検討課題の一つであろう。

※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。

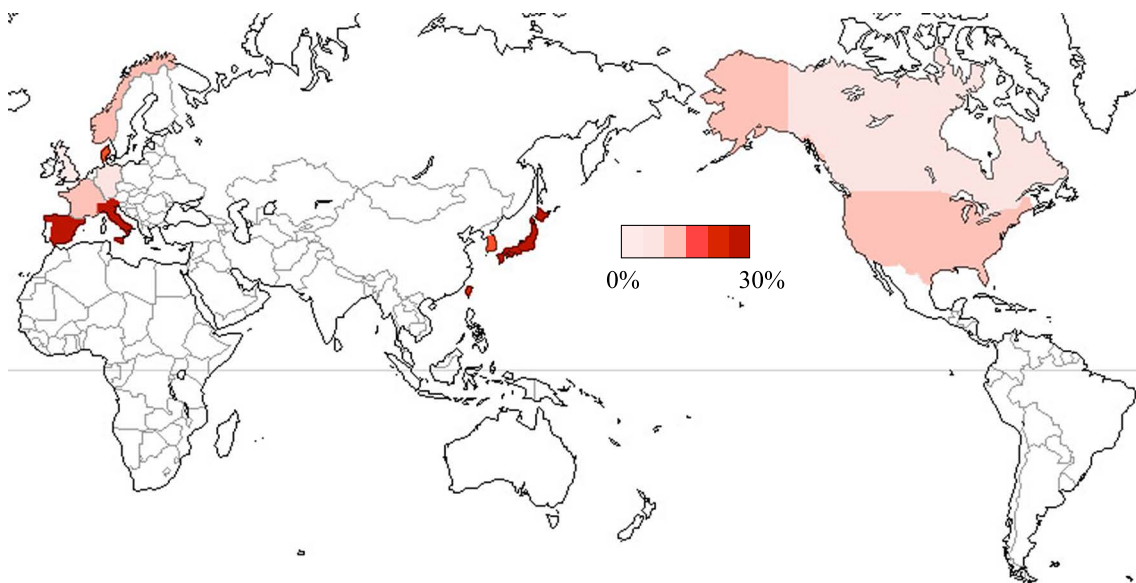


Fig. 5 The rate of TIV all over the World.

In Western countries, TIV has seldom been applied for ALS except Italy, Spain and Denmark.

## 文 献

- 1) Haverkamp LJ, Appel V, Appel SH. Natural history of amyotrophic lateral sclerosis in a database population. Validation of a scoring system and a model for survival prediction. *Brain* 1995;118:707-719.
- 2) 木村文治. 筋萎縮性側索硬化症の病態進展様式と予後. *臨床神経* 2012;52:1062-1065.
- 3) Brooks BR. Natural history of ALS: symptoms, strength, pulmonary function, and disability. *Neurology* 1996;47:71-81.
- 4) Hayashi H. Ventilatory support: Japanese experience. *J Neurol Sci* 1997;152:97-100.
- 5) 紙本薫, 村上信之, 室賀辰夫ら. 筋萎縮性側索硬化症におけるレスピレーター装着例と非装着例の比較検討. *臨床神経* 1989;29:989-993.
- 6) Sancho J, Servera E, Díaz JL, et al. Home tracheotomy mechanical ventilation in patients with amyotrophic lateral sclerosis: causes, complications and 1-year survival. *Thorax* 2011;66:948-952.
- 7) 木村文治, 篠田恵一, 藤原真也ら. 筋萎縮性側索硬化症 100 例の変遷. *臨床神経* 2003;43:385-391.
- 8) Tagami M, Kimura F, Nakajima H, et al. Tracheostomy and invasive ventilation in Japanese ALS patients: Decision-making and survival analysis: 1990-2010. *J Neurol Sci* 2014;344:158-164.
- 9) 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.
- 10) Miller RG, Munsat TL, Swash M, et al. Consensus guidelines for the design and implementation of clinical trials in ALS. World Federation of Neurology committee on Research. *J Neurol Sci* 1999;169:2-12.
- 11) Campbell JC, Ikegami N. Long-term care insurance comes to Japan. *Health Aff (Millwood)* 2000;19:26-39.
- 12) 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. *臨床神経* 2002;42:669-719.
- 13) 木村文治. 筋萎縮性側索硬化症の治療ガイドライン. *日内会誌* 2009;98:1148-1154.
- 14) 下畑享良, 柳川香織, 田中恵子ら. 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* 2006;46:377-380.
- 15) Furuta N, Makioka K, Fujita Y, et al. Changes in the clinical features of amyotrophic lateral sclerosis in rural Japan. *Intern Med* 2013;52:1691-1696.
- 16) Atsuta N, Watanabe H, Ito M, et al. Research Committee on the Neurodegenerative Diseases of Japan. Age at onset influences on wide-ranged clinical features of sporadic amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol Sci* 2009;276:163-169.
- 17) Horiuchi S. Major causes of the rapid longevity extension in postwar Japan. *Jpn J Popul* 2011;9:162-171.
- 18) 上原秀明, 中嶋秀人, 木村文治ら. 筋萎縮性側索硬化症の換気不全に対する非侵襲的陽圧換気療法の検討—導入時期, 生命予後について—. *神経治療* 2003;20:577-581.
- 19) 信國圭吾, 田邊康之. ALS 医療 TPPV 施行の ALS 患者の直接死因と予後. *難病と在宅ケア* 2010;16:55-57.
- 20) 田中正美. 筋萎縮性側索硬化症の死因 国立病院機構内での検討. *神経内科* 2005;63:170-174.
- 21) Kimura F. Increased incidence of deep venous thrombosis in ALS. *Neurology* 2007;68:2046-2047.
- 22) Kimura F, Ishida S, Furutama D, et al. Wheelchair economy class syndrome in amyotrophic lateral sclerosis. *Neuromuscul Disord* 2006;16:204-207.
- 23) Spataro R, Bono V, Marchese S, et al. Tracheostomy mechanical ventilation in patients with amyotrophic lateral sclerosis: clinical features and survival analysis. *J Neurol Sci* 2012;323:66-70.
- 24) Stoller JK, Xu M, Mascha E, et al. Long-term outcomes for patients discharged from a long-term hospital-based weaning unit. *Chest* 2003;124:1892-1899.
- 25) Vianello A, Arcaro G, Palmieri A, et al. Survival and quality of life after tracheostomy for acute respiratory failure in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *J Crit Care* 2011;26:329.e7-14.
- 26) Chiò A, Calvo A, Ghiglione P, et al. PARALS. Tracheostomy in amyotrophic lateral sclerosis: a 10-year population-based study in Italy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2010;81:1141-1143.
- 27) Tollefsen E, Midgren B, Bakke P, et al. Amyotrophic lateral sclerosis: gender differences in the use of mechanical ventilation. *Eur J Neurol* 2010;17:1352-1357.
- 28) Atkins L, Brown RG, Leigh PN, et al. Marital relationships in amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler* 2010;11:344-350.
- 29) 木村文治, 藤村智恵子, 石田志門ら. 筋萎縮性側索硬化症の進展様式—呼吸症状出現時正常に保持された四肢・球機能の検討—. *臨床神経* 2007;47:140-146.
- 30) Fujimura-Kiyono C, Kimura F, Ishida S, et al. Onset and spreading patterns of lower neuron involvements predict survival in sporadic amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2011;82:1244-1249.
- 31) Kimura F, Fujimura C, Ishida S, et al. Progression rate of ALSFRS-R at time of diagnosis predicts survival time in ALS. *Neurology* 2006;66:265-267.
- 32) Borasio GD, Gelinas DF, Yanagisawa N. Mechanical ventilation in amyotrophic lateral sclerosis: a cross-cultural perspective. *J Neurol* 1998;245:7-12.
- 33) Lee CT, Chiu YW, Wang KC, et al. Riluzole and prognostic factors in amyotrophic lateral sclerosis long-term and short-term survival: a population-based study of 1149 cases in Taiwan. *J Epidemiol* 2013;23:35-40.
- 34) Bae JS, Hong YH, Baek W, et al. Korean ALS/MND Research Group. Current status of the diagnosis and management of amyotrophic lateral sclerosis in Korea: a multi-center cross-sectional study. *J Clin Neurol* 2012;8:293-300.
- 35) Neudert C, Oliver D, Wasner M, et al. The course of the terminal phase in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol* 2001;248:612-616.
- 36) Miller RG, Jackson CE, Kasarskis EJ, et al. Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. Practice parameter update: The care of the patient with amyotrophic lateral sclerosis: drug, nutritional, and respiratory therapies (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*

- 2009;73:1218-1226.
- 37) Moss AH, Casey P, Stocking CB, et al. Home ventilation for amyotrophic lateral sclerosis patients: outcomes, costs, and patient, family, and physician attitudes. *Neurology* 1993;43:438-443.
- 38) Lechtzin N, Wiener CM, Clawson L, et al. ALS CARE Study Group. Use of noninvasive ventilation in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord* 2004;5:9-15.
- 39) Ritsma BR, Berger MJ, Charland DA, et al. NIPPV: prevalence, approach and barriers to use at Canadian ALS centres. *Can J Neurol Sci* 2010;37:54-60.
- 40) Gonzalez-Bermejo J. Indications and equipment needs for ventilatory support in amyotrophic lateral sclerosis. *Rev Neurol (Paris)* 2006;162:4S320-4S322.
- 41) Dreyer P, Lorenzen CK, Schou L, et al. Survival in ALS with home mechanical ventilation non-invasively and invasively: A 15-year cohort study in west Denmark. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener* 2014;15:62-67.
- 42) Sancho J, Servera E, Díaz JL, et al. Home tracheotomy mechanical ventilation in patients with amyotrophic lateral sclerosis: causes, complications and 1-year survival. *Thorax* 2011;66:948-952.
- 43) Christodoulou G, Goetz R, Ogino M, et al. Opinions of Japanese and American ALS caregivers regarding tracheostomy with invasive ventilation (TIV). *Amyotroph Lateral Scler* 2015;17:47-54.
- 44) Rabkin J, Ogino M, Goetz R, et al. Japanese and American ALS patient preferences regarding TIV (tracheostomy with invasive ventilation): a cross-national survey. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener* 2014;15:185-191.
- 45) Dreyer PS, Felding M, Klitnæs CS, et al. Withdrawal of invasive home mechanical ventilation in patients with advanced amyotrophic lateral sclerosis: ten years of Danish experience. *J Palliat Med* 2012;15:205-209.
- 46) Vianello A, Concas A. Tracheostomy ventilation in ALS: a Japanese bias. *J Neurol Sci* 2014;344:3-4.
- 47) 荻野美恵子. 神経内科領域における終末期の倫理的問題について ALS 終末期ケアに関するアンケート調査結果. *臨床神経* 2010;50:1026-1028.
- 48) 西澤正豊. 人工呼吸器の中止を巡って. *難病と在宅ケア* 2005;10:27-31.
- 49) 清水哲郎. いわゆる TLS 状態の ALS 患者をめぐる生命維持中止の問題—臨床倫理の視点から. *臨床神経* 2010;50:1029-1030.

#### Abstract

### Tracheostomy and invasive mechanical ventilation in amyotrophic lateral sclerosis: decision-making factors and survival analysis

Fumiharu Kimura, M.D., Ph.D.<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>Division of Neurology, Department of Internal Medicine (I), Osaka Medical College

**Background:** Invasive and/or non-invasive mechanical ventilation are most important options of respiratory management in amyotrophic lateral sclerosis. **Methods:** We evaluated the frequency, clinical characteristics, decision-making factors about ventilation and survival analysis of 190 people with amyotrophic lateral sclerosis patients from 1990 until 2013. **Results:** Thirty-one percentage of patients underwent tracheostomy invasive ventilation with the rate increasing more than the past 20 years. The ratio of tracheostomy invasive ventilation in patients >65 years old was significantly increased after 2000 (25%) as compared to before (10%). After 2010, the standard use of non-invasive ventilation showed a tendency to reduce the frequency of tracheostomy invasive ventilation. Mechanical ventilation prolonged median survival (75 months in tracheostomy invasive ventilation, 43 months in non-invasive ventilation vs natural course, 32 months). The life-extending effects by tracheostomy invasive ventilation were longer in younger patients ≤65 years old at the time of ventilation support than in older patients. Presence of partners and care at home were associated with better survival. Following factors related to the decision to perform tracheostomy invasive ventilation: patients ≤65 years old: greater use of non-invasive ventilation: presence of a spouse: faster tracheostomy: higher progression rate; and preserved motor functions. No patients who underwent tracheostomy invasive ventilation died from a decision to withdraw mechanical ventilation. **Conclusion:** The present study provides factors related to decision-making process and survival after tracheostomy and help clinicians and family members to expand the knowledge about ventilation.

(*Rinsho Shinkeigaku (Clin Neurol)* 2016;56:241-247)

**Key words:** prognosis, NIPPV, ALSFRS-R, preserved lower motor neuron function, respite