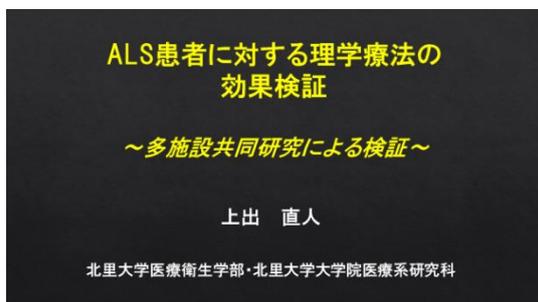


1.ALS 患者に対する理学療法の効果検証 ～多施設共同研究による検証～

上出 直人 (北里大学医療衛生学部・北里大学大学院医療系研究科)



上出：北里大学の上出です。よろしくお願
い致します。

本日は「ALS 患者に対する理学療法の効果
検証ー多施設共同研究による検証ー」とい
う内で、今、私どもが行っている研究につ
いてご紹介をさせていただきます。



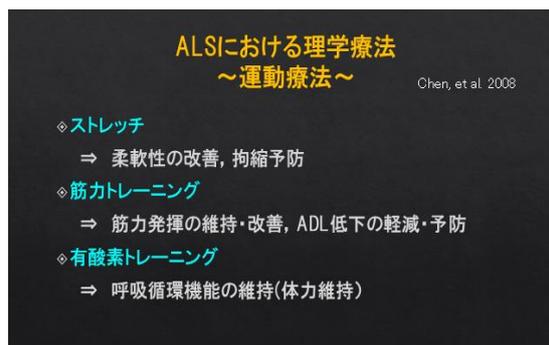
まず ALS のリハビリテーションについ
て考えてみますと、現状ではガイドライン
やエビデンスというものは、はっきり言っ
て「ない」というのが現状かと思ひます。

ALSにおけるリハビリテーション Lui, et al 2009

臨床像	リハビリテーション	福祉用具など
I 歩行可能/筋力↓	抵抗運動	特になし
II 歩行可能/筋力↓↓	自動運動	自助具
III 歩行可能/生活機能の制限	自動介助運動 環境整備	自助具/住宅改修/ 補装具(車いす)
IV 車いす/筋力↓↓↓/ADL障害	他動運動	自助具/補装具/ 住宅改修
V 車いす/上下肢筋↓↓↓↓/ADL介助	他動運動/ 疼痛管理	福祉用具/車いす/ 住宅改修
VI 臥床/ADL全介助	他動運動/疼痛管理 呼吸リハ/褥瘡・DVT予防	福祉用具/ 住宅改修

今、スライドに示しているものは 2009
年の ALS のリハビリテーションに関す
るシステマティックレビューを引用した

ものです。ALS におけるリハビリテーシ
ョンは臨床的には、患者の臨床像・障害
像に応じて内容が決められ実施されてい
ると思います。患者の機能障害は、その
進行に応じて、歩行可能な状態から、車
いすレベルになり、その後臥床状態にな
っていきます。その時の機能障害の状態
に応じて、機能障害が軽度な時期は抵抗
運動を主体に実施していき、機能障害が
進行してくると自動運動主体へと切り替
えられていく。さらに進行すると、自動
介助運動が主体になり、必要に応じて環
境整備や福祉用具などが導入されていく。
最終的にだんだん筋力が落ちてくると他
動運動や疼痛管理が必要になり、呼吸リ
ハや褥瘡の管理も必要になるという形で
リハビリテーションが進められているか
と思います。ただし、この一連のリハビ
リテーションの流れについても明確なエ
ビデンスというものは、まだまだ不足し
ているのが現状かと思ひます。



次に、理学療法、特に運動療法の話をし
ます。ALS の運動療法に関する 2008 年の
レビューを参照すると、主に次の 3 種目の
運動療法のエビデンスが検討されています。
1 つはストレッチです。臨床でも実施され
ていると思いますが、柔軟性の改善や拘縮

予防のためになされています。もう一つは筋力トレーニングです。筋力トレーニングに関しては、オーバーユースの問題でやってはいけないという議論もありますが、実際は研究報告があります。筋力維持・改善のためとか、ADL低下を軽減していくという目的で検討されています。あとは有酸素運動です。呼吸・循環機能の維持、体力維持という目的で検討が行われています。

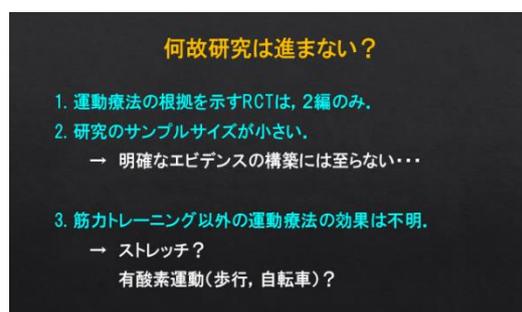


運動療法におけるエビデンスを考えると、コクラン共同計画の2008年の報告書に、ALSの運動療法に関するシステマティックレビューが報告されています。



このレビューでは2本のRCTが報告に採用されています。ただし、サンプル数が少ないRCTであることが特徴です。一つは11例と14例、もう一つは10例と8例のRCTです。2つの報告を統合しても、21例と22例のRCTの結果となりますが、結果を統計的に統合して運動療法の効果を検証しています。なお、採用された2本のRCTは、両

方とも中等度負荷での筋力トレーニングに関するRCTであり、この2つのRCTの結果をメタアナリシスで解析していくと、筋力トレーニングを実施してから3か月後のALSFRS-Rの得点を、筋力トレーニング群と対照群とで比較すると、3点ぐらい筋力トレーニング群では得点低下が抑制される、つまりADLの低下が抑制される結果が報告されています。



メタ分析の結果からは筋力トレーニングが有効であることが示されていますが、ただ報告書に採用されているRCTは2編のみです。いくらシステマティックレビュー、メタアナリシスで結果が出ているとはいえ、引用されているRCTは所詮2本だけというのは限界があります。明確に筋力トレーニングが本当にエビデンスがあるかということ、まだまだ明確な結論を導くことは難しいのが現状かと思います。

さらに、引用されているRCTは筋力トレーニングのみです。ストレッチのRCTや、歩行トレーニングや自転車エルゴメーターを使った有酸素運動のRCTというものには残念ながらありません。そういう意味では筋力トレーニング以外の運動療法に本当に効果があるのか、意味があるのかということは、はっきり分からないというのが現状かと思います。

RCTに必要なサンプルサイズのシミュレーション

対象	ALS	PD	地域高齢者
参考データ(論文)	Drory 2001 Bello-Haas 2007	Tomlinson 2012	古谷野 1993 藤原 1993
主要アウトカム	ALSFRS	UPDRS part3	老研式活動能力指標
期待する効果	3点の向上	5点の向上	2点の向上
推定データ変動(SD)	5点	8点	3点
検出力	$\alpha=0.05, \beta=0.8$	$\alpha=0.05, \beta=0.8$	$\alpha=0.05, \beta=0.8$
脱落率	40%	20%	15%
必要サンプル数	150例	106例	88名
患者数	8,000人	150,000人	約27,000,000人

では、なぜ研究が進まないのかということ、RCTの実施に必要なサンプルサイズのシミュレーションを示してみたいと思います。RCTを実施して結果を出すためにどれくらいのサンプルサイズが必要になってしまうのかというシミュレーションですが、先行研究で報告されているデータを使い計算してみました。まずALSですが、ALSでRCTを実施して、ALSFRS-Rで3点ぐらいの向上が得られるような介入研究を試みる。脱落率を過去の研究から40%と想定すると、どれくらいのサンプルが必要になるかという計算です。次に、パーキンソン病です。パーキンソン病の場合、大体UPDRSのパート3が5点ぐらい向上し、20%の脱落率である場合の必要サンプル数の計算です。さらに、神経難病とはずれますが、日本では今、高齢者が非常に増えていますので介護予防が注目されています。介護予防の分野でも多くのRCTが報告されています。地域高齢者の場合、地域高齢者のADLを向上させるために、脱落率15%ぐらいでどれくらいのサンプルサイズが必要かというのをそれぞれ計算してみました。すると、ALSに関してはRCTに必要なサンプル数は150例です。介入群75例と対照群75例の、計150例がトータルで必要になってしまいます。日本のALSの患者数は8,000人ぐらいとすると、8,000人から

150例を探さないといけないことになってしまいます。パーキンソン病に関しては、106例です。介入群と対照群で53例ずつということになりますが、患者数は15万人ぐらいかと思しますので、15万人から106例を探すということになります。最後に地域高齢者のRCTに必要なサンプル数ですが、88名です。介入群44名と対照群44名が必要です。高齢者に関して、地域の自立高齢者というのは大体2,700万人と想定されるので、2,700万人から88名を探せばいい。この数字をご覧いただくだけで、やはりALSに関するRCTは非常に難しいというのが現状かと思えます。なかなかこれぐらいのサンプルを集めないと、RCTをもし実施したとしても、統計的に有意な結果は得られない。学会等ではRCTをいくつか見たことはありますが、論文等で報告されてないところをみると、もしかするとこのサンプルサイズの不足でなかなか結果が出なくて報告されてないという可能性もあるかもしれません。

**できることから始めてみる
～多施設共同研究～**

1. RCTの難しさ
 - 臨床データ(診療記録)の活用。
2. サンプルサイズの不足
 - 複数の施設で、統一規定のデータを収集。

そこで、私どもは神経難病リハビリテーション研究会に参加している理学療法士のメンバーで、できることから始めてみようと考えました。RCTが難しいからといって、エビデンスの構築に貢献できるようなことが何もできないのかを考えてみると、RCTができなくても、診療データ・臨床データ

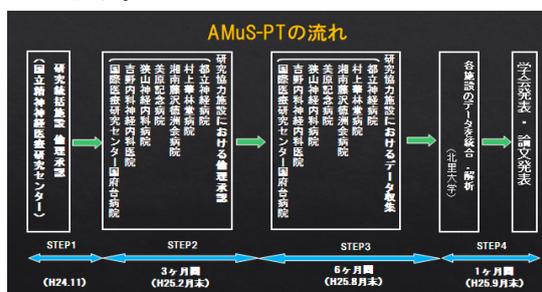
を活用した研究であれば実施可能です。あとはサンプルサイズの不足です。これはやはりサンプルが不足してくると、統計的に分析して結果を導くということは難しくなるということで、複数の施設で統一規定でのデータの取り方を決めれば、複数の施設から比較的規模の大きなデータを集めることが可能になりますので、サンプルサイズの不足を補えると期待されます。以上のことを踏まえて、参加メンバーで多施設共同研究を今回考えました。

筋萎縮性側索硬化症における理学療法が日常生活活動に及ぼす影響
—多施設間共同研究—
[ALS Multicenter study for physical therapy (AMuS-PT)]

◆ 北里大学	◆ 狭山神経内科病院
◆ 公立八鹿病院	◆ 湘南藤沢徳洲会病院
◆ 国際医療研究センター国府台病院	◆ 都立神経病院
◆ 国立精神神経医療研究センター	◆ 美原記念病院
◆ 国立病院機構西新潟中央病院	◆ 村上章林堂病院
◆ 国立病院機構箱根病院	◆ 吉野内科神経内科医院

五十音順

研究の目的は ALS 患者における理学療法が ADL に及ぼす影響を診療データを使って探索してみようという研究です。多施設間共同研究ということで AMuS-PT という名称を付け、多施設共同研究を開始しました。当初は 10 施設で当研究を計画しました。今回行いましたこの AMuS-PT の流れですが、最初に研究統括施設で倫理承認を取っています。



そのあとにデータを取る研究協力施設でもそれぞれ施設の倫理承認を取り、その後、

倫理承認がすべて出そろった段階で研究データの収集をしていく。当然、このデータを取るときに、こういうデータをこういう決まりで取るという統一のフォーマットを決めて、そのフォーマットに入力をしていくという段階でデータを集めて、最終的にデータを統合解析していくという形で今進めています。現状で、データの統合解析までが一応終わり、今後、学会発表、論文発表をしていくという段階に至っています。

AMuS-PTの概要

◆ **対象:**
 日本国内の医療機関において、2001～2011年の間にALSと診断され、理学療法依頼が出された連続症例で、理学療法において6か月間程度の追跡がなされている症例のデータを後方視的に収集。

◆ **調査項目:**
属性:年齢、性別、発症部位、罹病期間、気切の有無、TPPV/NPPVの有無
ADL:ALSFRS-R（ベースラインと6ヶ月後の2時点で調査）
運動療法:ストレッチ、筋カトレーニング、自転車エルゴメーター、起立・立位練習、歩行練習、ADL練習、呼吸理学療法、の実施状況
その他:追跡期間中の理学療法実施回数、福祉用具導入、MAC導入

共同研究で集積したデータの概要ですが、どのようなデータを集めてどのような対象になっているかを説明します。今回は日本国内の医療機関、実際には 6 施設ですが、2001 年から 2011 年の間に ALS と診断され、理学療法の依頼が出された連続症例のデータを採取しました。6 カ月程度の追跡期間がある症例のデータを後方視的に収集するという方法を採用しました。データは基本的に診療記録から抽出してくるわけですが、属性として年齢、性別、職位、あと呼吸管理の内容といったデータ、メインアウトカムに関しては ALSFRS-R、これをベースラインの時点とおよそ 6 カ月間程度の追跡ということで追跡後の 2 時点のデータを収集しました。あとは運動療法の内容です。追跡期間に実施していた運動療法の内容、何が運動療法として実施されていたかという実施状況の詳細の調査をしました。

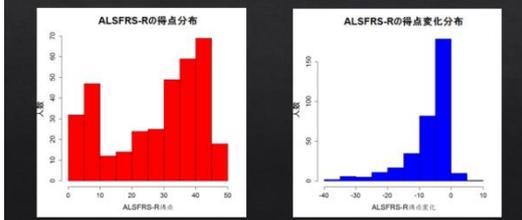
AMuS-PTの現況

◇6つの医療機関より350例のデータを収集。

表数	平均±SD / 人数 (%)
年齢	63.5±11.7 歳
性別 (男性)	210例 (60.0%)
罹病期間	3.4±3.6 年
発症部位 (球麻痺/上下肢/呼吸)	87例(24.9%)/228例(65.1%)/22例(6.3%)
気管切開 (有り)	91例 (26%)
呼吸管理 (NPPV/TPPV)	29例(8.3%)/88例(25.1%)
平均追跡期間	8.3±4.3ヶ月

現状で6つの医療機関から全部で350例のデータを集めることができました。データの詳細に関してはスライドの通りです。年齢は平均63.5歳、男性が約6割、罹病期間は平均3.4年です。発症部位やNPPVやTPPVによる呼吸管理の状態はスライドの通りです。追跡期間は平均8.3カ月くらいのデータで、合計が350例分です。

ALSFRS-Rの得点分布と得点変化 ～AMuS-PTのデータから～

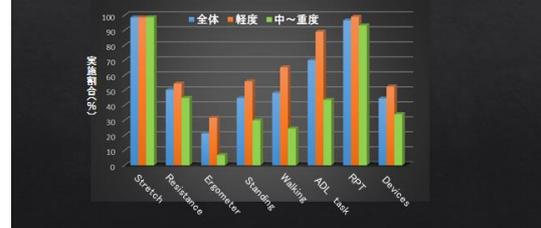


スライドは、全350例のALSFRS-Rの点数のベースラインでの分布です。ここで見ていただきたいのは、一番左端が0点で、右端が50点になっていますが、基本的にはあらゆる重症度の患者のデータを集めることができたということが特徴です。分布は2峰性になっているので、軽症例と重度例の2つの分布で構成されたデータになっています。

右側のグラフは、追跡期間におけるALSFRS-Rの得点変化の分布です。平均約8カ月ぐらいの追跡期間ですので、8カ月後のデータからベースラインのデータを引くと、どれくらい8カ月間でALSFRS-Rの得

点が低下したか、ということを示す分布になります。これに関しても、大体0から10点以内の点数低下の患者データがほとんどですが、少し進行が速い症例から比較的進行がゆっくりな症例まで、これも幅広くデータを集められたと思います。

ALSにおける運動療法の実際 ～AMuS-PTのデータから～



今回は運動療法がポイントになるので、これはまだ解析の途中の結果ですが、運動療法でどのような内容が実施されていたかという全体の解析結果をスライドに出しています。グラフの左からストレッチ、筋力トレーニング、自転車エルゴ、起立・立位訓練や歩行練習、ADL トレーニング、呼吸リハ、福祉用具の導入、以上の実施状況についてを示したグラフです。グラフの縦軸が実施割合です。これから分かるのは、少なくともストレッチはほぼ100%に近い実施率だということです。軽度例でも中～重度例でもほぼ100%ストレッチは実施されています。また、呼吸リハもほぼ100%に近い実施率です。軽度例に対しても呼吸リハは実施されていますし、中～重度例に対しても呼吸リハは90%以上実施されています。一方で、機能障害が軽度の例と中～重度の例で比較をした時に、実施率に差があるのは、自転車エルゴや起立訓練、歩行練習です。つまり、運動療法の内容によっては、機能障害の重症度により差が出てくるのが現段階で分かりました。

今後の展望

- ◆ 筋力トレーニング以外の運動療法の効果
 - ⇒ 多変量解析
[各プログラム実施の有無によるALSFRS-Rへの影響]
- ◆ データベースとしての活用
 - ⇒ ケースコントロール・スタディ
[対照群の設定]

今後は論文発表、学会発表ということになりますが、トータルで350例のデータを集めていますので、多変量解析を行いながら、どのようなプログラムがALSFRS-Rに影響を与えるかということ、明らかにしていこうと考えています。あとは今回のデータをデータベースとして活用して、ケースコントロール・スタディーを今後実施していくことを考えています。

結語

- ◆ ALSの理学療法や運動療法については、現段階でも研究が完全に不足しており十分なエビデンスはない。
- ◆ RCTの実施の難しさや症例数の蓄積ができないことで、研究の実施が制限されているのが現状である。
- ◆ 少しでも理学療法や運動療法に関するエビデンスの構築に貢献できるよう、臨床データを活用した多施設共同研究を実施した。
- ◆ 重症度が幅広く、症例数の大きなデータを収集できた。
- ◆ 今後、データの解析を進め、運動療法の効果について検証する。

今回、理学療法も運動療法も、いずれも十分なエビデンスはないということで、多施設共同研究を後行視的ではあり、また臨床データの活用など、さまざまな研究上の限界があるのは確かですが、一つの取り掛かりとして行いました。今回の共同研究で、重症度が幅広く、症例数の大きなデータを収集できたということは確かですので、今後データの解析を進めて少しでもエビデンスの構築に寄与できるよう進めていきたいと考えています。以上です。

謝辞

本発表にあたり、AMuS-PTにご協力いただきました諸先生方へ深謝いたします。

浅川 考司 先生（吉野内科神経内科医院）
笠原 良雄 先生（東京都立神経病院）
菊地 豊 先生（美原記念病院）
北野 晃祐 先生（村上華林堂病院）
小林 庸子 先生（国立精神・神経医療研究センター）
小森 哲夫 先生（箱根病院）
芝崎 伸彦 先生（狭山神経内科病院）
玉田 良樹 先生（国立国際医療センター・国府台病院）
寄本 恵輔 先生（国立精神・神経医療研究センター）

[五十音順]

花山：ありがとうございました。フロアのほうから質問、コメントなどありますか。

質疑 A：脳血管研究の美原記念病院の菊地です。先ほど先生、サンプルサイズの話がされたと思いますが、昨日の脊髄小脳変性症の話は中央学会のほうでも出てきて、どのように評価スケールをつくっていくか。その中ではサロゲートな指標を使っていくか、開発していて、もう少しサンプルサイズを抑えるかたちになれないかという話が出ていたのですが、もし仮にALSをターゲットにしているときに、たぶんゴールドスタンダード的にはALSFRS-Rを取るのがいいのだろうと思うのですが、もう少しサンプルサイズを減らしていくという方向性になったときに、感度のいい指標を何か考える、そういう方向性というのはいかがでしょうか。先生、今回データをまとめられてみて、その辺についてのご意見とかがあればお願い致します。

上出：非常に難しいご質問かと思いますが、代理エンドポイントはなかなか難しいと思うのです。代理エンドポイントを使うという方法は当然ありますが、結局代理エンドポイントを使うと、最終的に、それがエビデンスになるかということ、ならない場合が多いです。どうしてもゴールドスタンダードの指標が重視される。それが最終的にシステマティックレビューとメタアナリシスに含まれいく。どうしてもそのような傾向がありますので、サンプルサイズを抑えるためにはエンドポイントを代理エンドポイ

ントに変えるという方法もあるかもしれませんが、本当に理学療法・運動療法をしていくことで何がいいのかということを確認するには、あまりいたずらにエンドポイントを変えるとすることは避けたほうがいいのではないかと個人的には思います。

質疑 A: 今回、ALSFRS-R を使っているのですが、感度としてはこれぐらいで十分だというお考えですか。

上出: サンプルサイズですか。

質疑 A: サンプルサイズと、評価スケールとしての感度はこれくらいあれば十分だろうということなのか、このスケールぐらいで十分だという、そういう感じですか。リハの研究をみていく上で。

上出: 十分というか、現状ではやはりスタンダードになっているものをまずは使ってみるのが第一だろうと思います。

質疑 A: ありがとうございます。

花山: ほかに。では、いいですか。先生、350 例ということですが、先ほどの最初のところで 150 例必要だと。この印象としては、これはかなり遠い数字でしょうか。

上出: この 75 例、75 例ということですよ。75 例はたぶんなかなか。高齢者でも実はなかなか 150 例は集めるのが大変なのです。なので、それがさらに ALS の患者となると、かなり不可能に近いかなという印象はありますが。

花山: ほかに何か。小林先生、何かありますか。

小林: この今回の 3 題の中で一番少ない希少な疾患ということで、これだけのデータが集められたのはとても成果があると思いますが、これに至るまでに今年やったことですが、まずこのグループは最初にそれぞれがどんな評価法を使っているか、どんな訓練をしているかということをし合いをし、共通認識をつくって、そこから記録が充実したと思うので、これだけのものが拾えたのではないかと考えています。

希少性疾患の多施設共同研究をするためには、まず評価法をどう統一していくかということが重要だと思うので、これが集まって「よーいドン」で、すぐにできるものではなかったと思います。

上出: ありがとうございます。今回、研究自体は約 1 年ですが、その前に先生がおっしゃっていただいたように、どういうデータであれば取れるかということ、また 1 回アンケート調査をしたり、集まって話し合ったりとかということを入れると、実際の研究自体の期間はやはり 2 年半とか 3 年という期間がかかっていると思います。

花山: 時間になりましたのでこれで。ありがとうございます。

上出: どうもありがとうございました。