



医学年報

ISSN: (印刷版) (オンライン版) ジャーナルホームページ: www.tandfonline.com/journals/iann20

筋萎縮性側索硬化症患者のジレンマと脳・機械インターフェースへの期待

Takuma Nakamura, Xin He, Noriaki Hattori, Eisuke Hida & Masayuki Hirata

この記事引用するには: Takuma Nakamura, Xin He, Noriaki Hattori, Eisuke Hida & Masayuki Hirata (2024) 筋萎縮性側索硬化症患者のジレンマと脳・機械インターフェースへの期待 *Annals of Medicine*, 56:1, 2386516, DOI: 10.1080/07853890.2024.2386516

この記事へのリンク: <https://doi.org/10.1080/07853890.2024.2386516>



© 2024 著者。発行元 : Informa UK Limited。取引名 : Taylor & Francis Group



補足資料を見る



オンライン公開日: 2024年8月14日。



このジャーナルに記事を投稿する



関連記事を見る




Crossmarkデータを見る



筋萎縮性側索硬化症患者のジレンマと脳・機械インターフェースへの期待

中村拓磨、b*

 シン、ヘ、c*、Noriaki Hattori, Eisuke Hidae and Masayuki Hirata, c, d

a大阪大学大学院医学系研究科神経診断・修復学分野、大阪府吹田市、b京都府立医科大学神経内科、京都府上京区、c脳神経外科、大阪

大阪大学医学部、大阪市吹田市、日本;大阪大学医工学情報グローバルセンター、大阪市吹田市、日本;大阪大学大学院医学系研究科生物統計・データサイエンス専攻、大阪府吹田市

抽象的な

目的:筋萎縮性側索硬化症 (ALS)患者は生きる意欲と生活困難の間でジレンマに直面しており、脳・機械インターフェース (BMI)はこのジレンマを軽減できるという仮説を立てた。本研究は、ALS患者の現状を調査することを目的とした。

そしてBMIに対する期待。

材料と方法:私たちの調査設計は、気管切開陽圧換気 (TPPV) の使用、生きる意欲、完全拘束状態 (TLS) に対する不安、介護者の負担に対する不安、BMI の使用に関する期待に関する質問を含む匿名の郵送アンケートで構成されました。主要な結果は、生きる意欲、介護者の負担に対する不安、および TLS のスコアでした。結果は、視覚的アナログスケールを使用して評価されました。

結果: 460人の参加者のうち、286人 (62.6%)は既にTPPVのサポートを受けているか、使用することを決定していました。生きる意欲、TLSに対する不安、介護者の負担に対する不安の中央値は、それぞれ8.0、9.0、7.0でした。全体として、患者の49%がBMIを使用するつもりでした。TPPVを拒否した患者のうち、15.9%がBMIとTPPVを使用するつもりでした。BMIの使用の重要な要因は、生きる意欲 ($p = .003$)、TLSに対する不安 ($p < .001$)、若い年齢 ($p < .001$)、および進行した病気のステージ ($p < .001$)でした。

結論:これらの結果は、ALS患者が生きる意欲と TLS および介護者の負担に対する不安との間で深刻なジレンマを抱えていることを明確に示しています。患者は BMI がこのジレンマを軽減することを期待していました。したがって、より優れた BMI の開発はこれらの期待に応える可能性があります。

記事履歴

2022年11月17日受領

2023年7月19日改訂

2024年7月25日に受理

キーワード

脳と機械のインターフェース、ロックイン状態、筋萎縮性側索硬化症、気管切開陽圧換気、介護者

導入

筋萎縮性側索硬化症 (ALS)は進行性の神経変性疾患で、筋力低下を引き起こし、最終的には閉じ込め状態になります。ALSの発症率は10万人あたり2人、有病率は10万人あたり5.4人です[1-3]。閉じ込め状態とは、患者が意識があり、周囲の環境を認知し、眼球運動や瞬きによるコミュニケーションはできるものの、手足を動かしたり話したりすることができない状態を指します[4,5]。患者がすべての運動機能を失うと、完全な閉じ込め状態 (TLS)に達したとみなされます[2]。

ALS患者の多くは、TLS、介護者の負担、生きる意欲について不安を抱えていると推定される。Kuzma-Kozakiewiczら[6]は、ALSの閉じ込められた患者は生きる意欲が強いと報告した。Foleyら[7]は、ALSの患者はTLS、介護者の負担、生きる意欲が強いと報告した。

介護を家族にとっての負担と感じている。


しかし、どちらの研究もサンプルサイズが小さく、さらに、ALS患者の中には生きたいという意欲があるにもかかわらず、実際に延命を選択する人はほとんどいません[8]。

これまでの研究では、多くのALS患者がTLSに対する不安から気管切開陽圧換気 (TPPV)を受けることを躊躇していることが示されています。

介護者の負担[9,10]。これらの結果は、

お問い合わせ先 平田正幸 mhirata@dr.med.osaka-u.ac.jp 〒565-0871 大阪大学大学院 神経診断修復学分野 大阪府吹田市山田丘2-2 医学部。

*これらの著者はこの記事に同等の貢献をしました。

 この記事の補足データは、<https://doi.org/10.1080/07853890.2024.2386516> からオンラインでアクセスできます。

© 2024 著者。発行元: Informa UK Limited。取引名: Taylor & Francis Group

これは、クリエイティブ・コモンズ表示非営利ライセンス (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>)の条件に基づいて配布されるオープンアクセス記事です。この規約は、原著論文が適切に引用されている限り、いかなる媒体においても非営利目的の無制限の使用、配布、複製を許可しています。この論文の出版条件では、著者またはその同意があれば、受理された原稿をリポジトリに投稿することが許可されています。

ALS患者は、生きる意欲と介護者の負担や TLS に対する不安との間で致命的なジレンマを経験し、このジレンマが ALS 患者の生きる意欲を低下させていると考えられています。しかし、ALS 患者の致命的なジレンマを調査した大規模な研究はありません。

ブレイン・マシン・インターフェース (BMI)は、脳と人工アクチュエータをリンクします[11]。閉じ込め症候群の患者は、BMIを使用してコミュニケーションできる可能性があります[12,13]。また、BMIは、重度の脊髄損傷または脳血管疾患によって引き起こされた四肢麻痺の患者の動作サポートを提供できる可能性があります[14,15]。BMIの対象集団を定義する調査において、Pelsら[16]は、閉じ込め症候群の最も一般的な原因はALSであると報告しました。Hugginsら[17]は、ALS患者がBMIの使用に強い関心を示したと報告しました。私たちは以前に郵送調査を実施し、ALS患者はBMIに大きな期待を抱いており、コミュニケーションサポートにかなり興味を持っていることを報告しました[18,19]。

我々は、ALS患者にとって致命的なジレンマの解決が BMI の重要な役割を担っているのではないかと考えた。我々は 2 つの仮説を考えた。第一に、ALS 患者は生きる意欲はあるが、TLS に対する不安や介護者の負担により人生の選択が困難であるという仮説。第二に、ALS 患者は人生の選択の困難さを軽減するために BMI を利用したいと考えている。しかし、重症 ALS 患者におけるこのジレンマと BMI の関係を調査した大規模な研究はない。ALS 患者の現状と、その状況と BMI への期待との関係をよりよく理解することは、患者のニーズを満たす BMI を開発するために重要である。

我々は、ALS患者が抱える深刻なジレンマを明らかにし、生きる意欲と

全国アンケート調査により、TLSや介護者の負担に関する患者の不安とBMIへの期待を明らかにする。これにより、患者のニーズをよりよく満たすBMIの開発に貢献できる可能性がある。

材料と方法

標準プロトコルの承認

本研究は、大阪大学医学部附属病院倫理委員会の承認 (第19046号)のもと、日本筋萎縮性側索硬化症協会 (JALSA)と共同で実施され、ヘルシンキ宣言の原則に従って行われた。

参加者からインフォームドコンセントを得た。

アンケートに回答し返送した参加者を研究への参加に同意した者とみなした。アンケートは

JALSAに登録されているALS患者全員。調査はJALSAから送付され、匿名性が保証されました。

研究者らは参加者の選択と個人情報については知らされていなかった。

研究デザインと参加者

この横断研究では、2019年7月にJALSAに登録されたALS患者1640人全員を対象に、匿名の郵送によるアンケート調査を実施しました。

カバーレターには、BMI、その機能、および調査の目的が説明されていました。アンケートでは、BMIデバイスは移植に手術が必要であり、術後の合併症 (創傷感染や機械的故障など)などのさまざまな理由でBMIを使用できなくなるリスクが5%~15%あることが示されていました (補足オンライン資料1)。

アンケートは 4 つの部分から成り、合計 37 の質問が含まれていました (補足オンライン資料 2)。最初の部分には、年齢、性別、発症日など、参加者に関する一般的な人口統計学的質問と、アンケートに回答した人物を確認する質問が含まれていました。アンケートに回答した人物が回答者と指定され、選択肢には患者本人、家族、介護者が含まれていました。

回答者が患者本人でない場合は、患者に代わって患者が選択した回答を記入するよう指示した。TPPVの使用状況、BMIの認知度、使用希望BMIについて質問した。TPPVの使用状況と使用希望BMIは、多肢選択式回答で評価した。

BMI の認識は、視覚アナログスケール (VAS) を使用して評価され、最小スコア 0 (「まったく認識していない」) から最大スコア 10 (「非常に認識している」) までが示されました。

2番目のパートでは、車椅子、補助コミュニケーションデバイス、ロボットアーム、体位変換、家電製品の操作の5つのサポートのうち、BMIに必要なものはどれかという質問が行われました。参加者に許容できるリスクについて尋ねました。リスクとは、BMIデバイスが機能しなくなる可能性があることを意味します (例 :術後合併症)。許容できるリスクはVASを使用して評価されました。

(スコア、最小: 0%、最大: 100%)。

3番目の部分では、介護の満足度、介護者の負担、経済的自立、生きる意欲、日常生活の満足度、TLSに対する不安、現在の生活の質 (QoL)の評価、必要なQoLの改善について尋ねました。現在のQoLはVASによって評価され、QoLとして表されます。

(VAS)「QOL改善が必要」という項目は、使用不能リスクが10%という仮定に基づいていた。

3. 生活満足度と介護満足度 介護満足度は、ALS の症状発現前の状態を 0 点（スコア：最小値 -10、最大値 10）とし、介護満足度は 0 点が「全くない」、10 点が「非常によくある」、介護負担は 0 点が「全くない」、10 点が「最も重い」、生きる意欲は 0 点が「全くない」、10 点が「何でもやりたい」とした。さらに、EuroQol-5ディメンション（合計スコア、最小：-0.025、最大：1） [20]を使用してQoLを評価し、QoL（EQ5）として表しました。

第4部では、ALS機能評価尺度改訂版（ALSFRS-R） [21]を使用して身体機能を測定した。気管切開を受けた参加者は、ALSFRS-Rの呼吸機能に関する3つの質問に答える必要がなかった。これらの参加者については、3つの質問のスコアをデフォルトで5（最重度）とみなした。EuroQol-5ディメンションとALSFRS-Rの項目は、複数選択式の質問であった。

統計分析

BMIの使用を希望するALS患者と、使用を拒否するALS患者を、年齢、ALSFRS-R、生きる意欲、TLSIに対する不安、ケアに対する満足度、介護者の負担に対する不安について検定を用いて比較した。また、一元配置分散分析（ANOVA）を用いて、5つのサポートの許容リスクの差を評価した。一元配置分散分析の結果が統計的に有意であった場合、多重比較のためのダネット検定を実施した。

また、TPPVの使用を支持または決定した参加者 [TPPV (+) グループ]、未決定の参加者 [TPPV (?) グループ]、TPPVを拒否した参加者 [TPPV (-) グループ] の間で、BMIの使用に対する態度に有意差があるかどうかを調べるためにカイ二乗検定を行った。また、TPPV (+)、TPPV (?), TPPV (-) グループ間の生きる意欲のスコアの差を一元配置分散分析で評価した。参加者を「重度障害群」(ALSFRS-R スコア 0~5)、「中等度障害群」(スコア 6~24)、「軽度障害群」(スコア 25~48) に分けた。

重度、中度、軽度障害群間でのBMI使用に対する態度。また、一元配置分散分析を用いて、重度、中度、軽度障害群間の生きる意欲、TLSIに対する不安、介護者の負担に対する不安のスコアの差を評価した。結果が統計的に有意であった場合、多重比較のためのTukey検定を実施した。

回答者に応じて参加者を3つのグループに分けました。患者、家族、介護者グループ間で、ALSFRS-R、ケア満足度、日常生活満足度、生活意欲、TLSIに関する不安、介護負担に関する不安のスコアの差を一元配置分散分析で評価しました。結果が統計的に有意であった場合、多重比較のためのTukey検定を実施しました。人口統計値は平均±標準偏差として記載されています。統計分析には標準ソフトウェア（GraphPad Prism 9、GraphPad Software, Suite, サンディエゴ、カリフォルニア州、米国）を使用しました。

統計的有意性は p 値<.05に設定されました。

結果

患者の特徴

1640人の患者のうち、465人（28.4%）が回答し（1175人は連絡が取れなかったか、回答しなかった）、460人（28.0%）の患者（男性266人、女性186人、年齢34~91歳 [64.9±10.6歳]）が調査を完了した（表1）。3人の患者は質問票に回答する前に死亡し、1人の患者とは連絡が取れず、1人は不適格であった（補足オンライン資料3）。必要サンプルの最小数は、

表1.患者のプロフィール

調査を完了した患者 年齢、歳、平均±SD 性別、	460 (28.0%) a
M/F 回答者	64.9±10.6 266/186
患者 家	109 (23.7%)
族 介護者 発	322 (70.0%)
症からの経過時	29 (6.3%)
間、年数、中央値 (IQR)	7 (4-13)
ALSFRS-R、中央値 (IQR)	5 (1-25)
重度障害群 (ALSFRS-Rスコア0~5)	220 (50.9%)
中等度障害群 (ALSFRS-Rスコア6~24)	102 (23.6%)
軽度障害群 (ALSFRS-Rスコア25~48)	110 (25.5%) b
TPPV	
使用中または使用を決定した	286 (62.6%) c
使用するかどうか未定	83 (18.2%) c
使用を拒否	88 (19.3%) c

SD: 標準偏差, M: 男性, F: 女性, IQR: 四分位範囲, ALSFRS-R: 筋萎縮性側索硬化症機能評価尺度, TPPV: 気管切開陽圧換気。

郵送による参加者 1,640 人の割合。

b回答者432名の割合。

c回答者457人の割合。

日本にはALS患者が約1万人いることを考慮し、信頼水準95%、誤差5%、人口割合30%の仮定の下で研究が行われた。研究に採用されたサンプルは460名で構成されており、適切であると考えられた。症状持続期間の中央値は7年（四分位範囲[IQR]、4~13年）であった。ALSFRS-Rスコアの中央値は5（IQR = 1~25）であった。TPPVに関しては、286名（62.6%）が既にTPPVによるサポートを受けていた（55.1%）またはTPPVの使用を決定していた（6.3%）、83名（18.2%）が未決定、88名（19.3%）がTPPVを拒否した。

BMIへの期待

TPPV (+) 群では、191 人の患者 (66.8%) が BMI を使用する意向を示し(図1)、これは全群の中で BMI を使用する意向の割合が最も高かった [TPPV (+) vs. TPPV (?): オッズ比 (OR) = 7.26、95% 信頼区間 (CI) = 4.03-13.1、 $p < .001$ 、TPPV (+) vs. TPPV (-): OR = 0.0408、95% CI = 0.0166-0.0976、 $p < .001$]。

TPPV (-) :OR = 7.82、95%CI = 4.38-14.1、 $p < .001$;TPPV (?)対TPPV (-) :OR = 1.08、95%CI = 0.525-2.21、 $p = .84$]。

TPPV (?) 群では、56 人の患者 (67.5%) が BMI の使用に関して優柔不断であり、すべての群の中で最も高い割合でした [TPPV (+) vs. TPPV (?): OR = 0.0157、95% CI = 0.00680-0.0348、 $p < .001$ 、TPPV (+) vs. TPPV (-): OR = 0.921、95% CI = 0.246-3.22、 $p = .90$ 、TPPV (?) vs. TPPV (-): OR = 58.8、95% CI = 17.5-185.8、 $p < .001$]。

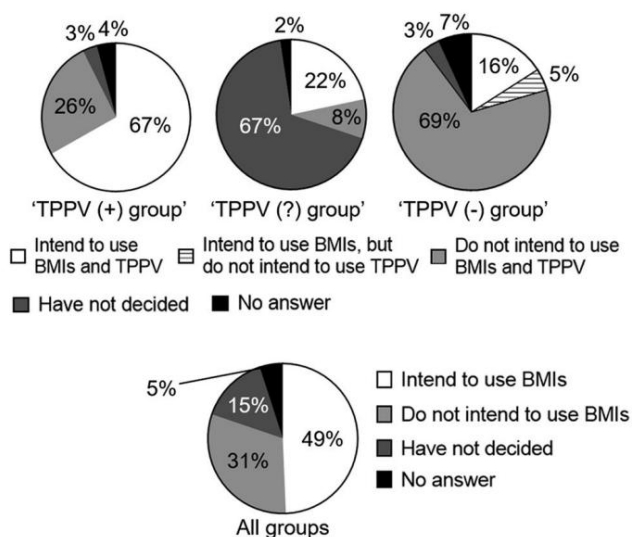


図1. 脳・マシン・インターフェースの使用意図。

「TPPV (+)群」は、患者がTPPVの使用を支持されたか、またはTPPVの使用を決定したことを示しています。「TPPV (?)群」は、患者がTPPVを使用するか拒否するかを決定できなかったことを示しています。「TPPV (-)群」は、患者がTPPVを拒否したことを示しています。TPPVとBMIを受け入れながら生活することに考えを変えたTPPV (-)群の患者は16%を占めました。

TPPV: 気管切開陽圧換気、BMI: 脳・機械インターフェース。

TPPV (-) 群では、61 名の患者 (69.3%) が BMI または TPPV を使用する意図がなく、全群の中で BMI を使用しない意図の割合が最も高かった [TPPV (+) vs. TPPV (?): OR = 3.79、95% CI = 1.69-8.83、 $p < .001$ 、TPPV (+) vs. TPPV (-): OR = 0.155、95% CI = 0.0902-0.258、 $p < .001$ 、TPPV (?) vs. TPPV (-): OR = 0.0408、95% CI = 0.0166-0.0976、 $p < .001$]。

TPPV (-)群では、14人の患者（15.9%）がTPPVとBMIを使用するつもりであり、18人（20.5%）がBMIを使用するつもりであった。これは、カバーレターのBMIに関する1ページがALS患者の16%の方針を変えたことを意味する。

TPPV を使用するつもりがなかった状態から、TPPV を使用するつもりになった状態へ。

全体では、227 人の患者 (49.3%) が BMI を使用する予定でした。また、重度障害群では、BMIを使用する意思がある人の割合が全グループの中で最も高く、軽度障害群では、優柔不断の割合が全グループの中で最も高かった（補足オンライン資料4）。

参加者の許容可能なリスクの中央値は、5 つのサポートのそれぞれについて 30% 以上でした。

許容リスクが高いということは、ALS患者がよりそのサポートを望んでいることを意味します。他のサポートと比較して、コミュニケーションデバイスの許容リスクは最も高く、つまり、コミュニケーションサポートはすべてのサポートの中で最も期待されていました（図2）。

心理社会的状態

生きる意欲の中央値は8.0（IQR = 5.0-10.0）であった。TLSに対する不安の中央値は9.0（IQR = 5.0-10.0）であった。介護者の負担に対する不安の中央値は7.0（IQR = 5.0-9.0、図3）であった。生きる意欲の中央値は、TPPV (+)グループで8.0（IQR = 5.0-10.0）、TPPV (?)グループで8.0（IQR = 5.5-10.0）、TPPV (-)グループで5.0（IQR = 4.0-8.0）であった（補足オンライン資料5）。重度障害群と軽度障害群の間で、生きる意欲とTLSおよび介護者の負担に対する不安のスコアに有意差はなかった（補足オンライン資料6）。さらに、ケアに対する満足度の中央値は7.0（IQR = 5.0~8.0、補足オンライン資料7）でした。一方、生活に対する満足度の中央値は5.0（IQR = 2.0~7.0）、経済的自立の中央値は5.0（IQR = 2.5~7.0）でした。さらに、QoL (EQ5)の中央値は0.183（IQR = 0.062~0.289）、QoL評価 (VAS)の中央値は-8.0（IQR = -10.0~-4.0）でした。QoLの中央値は0.183（IQR = 0.062~0.289）でした。

改善必要度は0（IQR = -2.0~6.0）であり、患者はALS症状発症前の状態への改善を望んでいることが示された。BMIの認識の中央値は0（IQR = 0~2.0）であった。

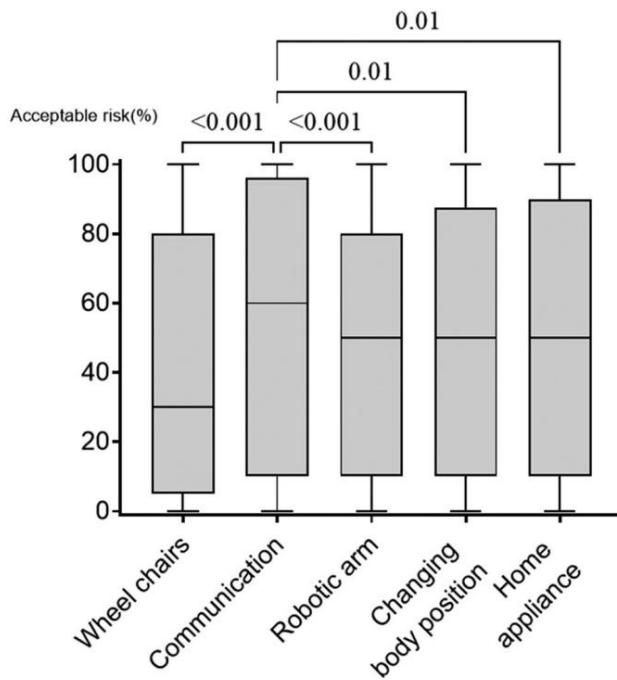


図2. 5つの支援機能に対する脳・マシン・インターフェースの許容可能なリスク。

このグラフは、BMIの許容リスクの中央値を示しています。リスクの中央値は、ボックス内の水平線で示されます。ボックスの上部と下部は、四分位範囲を表します。ひげは最大値と最小値を表します。5つの補助サポートのBMIの許容リスクの差。5つのサポート間の許容リスクを比較するために、ダネットテストが使用されました。コミュニケーション vs. 車椅子: MD

= 16.1, 95% CI = 9.55-22.6, $p < .001$; コミュニケーション vs. ロボットアーム: MD = 9.89, 95% CI = 3.39-16.4, $p < .001$; コミュニケーション vs. 体位変換: MD = 7.93, 95% CI = 1.46-14.4, $p = .010$; コミュニケーション vs. 家庭用電化製品: MD = 7.76, 95% CI = 1.30-14.2, $p = .012$ 。
BMI: 脳・機械インターフェース, MD: 平均差, CI: 信頼区間。

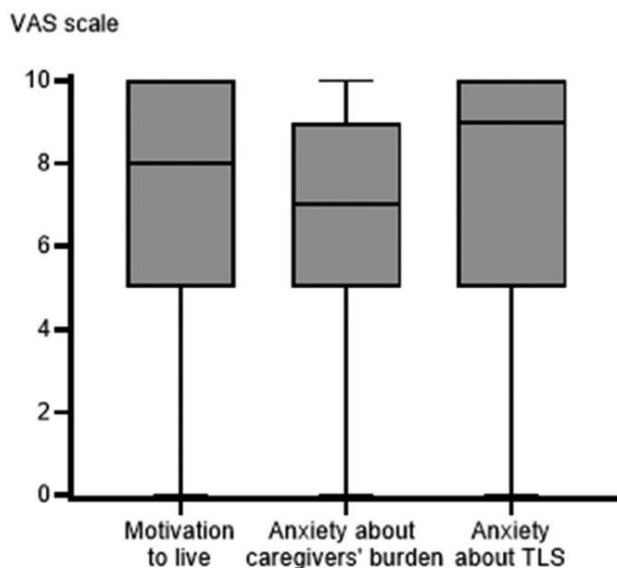


図3. 心理社会的状態。

このグラフは、生きる意欲、完全閉じ込め状態と介護者の負担に関する不安のスコアの分布を示しています。中央値はボックス内の水平線で示されます。ボックスの上部と下部は四分位範囲を表します。ひげは最大値と最小値を表します。TLS: 完全閉じ込め状態, VAS: 視覚アナログスケール。

BMIの使用を希望した患者と拒否した患者の違い

BMIの使用を希望した参加者は、BMIの使用を拒否した参加者よりも有意に若かった (平均差[MD]=3.90, 95% CI = 1.70~6.10, $p < .001$, 図4)。生きる意欲 (MD = -0.994, 95% CI = -1.64~-0.349, $p = .003$) と TLS に対する不安のスコアは、BMIの使用を希望した参加者よりも有意に若かった (平均差 [MD]=3.90, 95% CI = -1.64~-0.349, $p = .003$)。

(MD = -1.36, 95% CI = -2.06~-0.669, $p < .001$) は、BMIの使用を希望した参加者の方が BMIの使用を拒否した参加者よりも有意に高かった。

ALSFRS-Rのスコア (MD = 5.59, 95% CI = 2.68-

BMIの使用を希望した参加者は、BMIの使用を拒否した参加者よりも、介護に対する不安スコア (MD = 0.770, 95% CI = 0.284~1.26, $p = .002$) と介護満足度が有意に低かった。対照的に、介護者の負担に対する不安スコアには、2つのグループ間で有意差はなかった (MD = -0.235, 95% CI = -0.854~0.383, $p = .45$)。

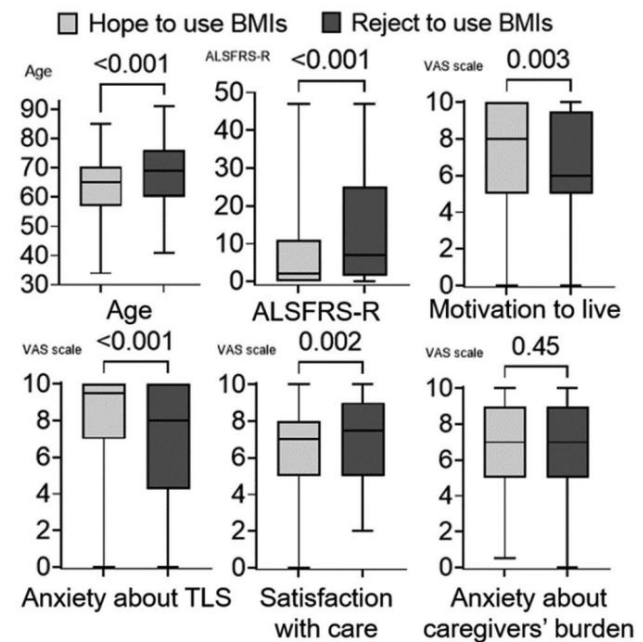


図4. 使用希望の脳・マシン インターフェースに影響を与える要因。

BMI 使用希望、BMI 使用予定、BMI 使用拒否、BMI 使用予定なし。このプロットは、各対象因子 (年齢、筋萎縮性側索硬化症機能評価尺度改訂版スコア、生きる意欲、介護満足度、完全閉じ込め状態への不安、介護者の負担) における BMI 使用希望と使用拒否の差を示しています。中央値はボックス内の水平線で示されています。ボックスの上側と下側は四分位範囲を表しています。ひげは最大値と最小値を表しています。検定を使用して、使用希望 BMI と使用拒否 BMI の各項目の値を比較しました。年齢: MD = 3.90, 95% CI = 1.70-6.10, $p < .001$ 。ALSFRS-R スコア: MD = 5.59, 95% CI = 2.68-8.50, $p < .001$ 。生きる意欲: MD = -0.994, 95% CI = -1.64~-0.349, $p = .003$ 。TLS に対する不安: MD = -1.36, 95% CI = -2.06~-0.669, $p < .001$ 。ケアに対する満足度: MD = 0.770, 95% CI = 0.284~1.26, $p = 0.002$ 。介護者の負担に対する不安: MD = -0.235, 95% CI = -0.854~0.383, $p = .45$ 。ALSFRS-R: 筋萎縮性側索硬化症機能評価尺度改訂版, BMI: 脳・機械インターフェース, CI: 信頼区間, MD: 平均差, TLS: 完全ロックイン状態, VAS: 視覚アナログスケール。

議論

この調査は、JALSAに登録されているALS患者を評価し、BMIに対する期待を調査することを目的としていました。私たちの知る限り、これはALS患者の間で、生きる意欲とTLSに対する強い不安の間での致命的なジレンマが明確に示された初めての大規模調査です。

介護者の負担。このジレンマとBMIへの期待との関係をさらに明らかにしました。

研究対象集団

調査対象は1640名で、そのうち460名が参加した。1640名という患者数は、日本のALS患者全体の約16%を占める。この人口規模は、信頼性の高い統計的評価を行うには十分な大きさである。回答率は28.0%と、回答者が重度のコミュニケーション困難患者であることを考慮すると十分に高く、一般の郵送調査の回答率20%よりも高い。ALSFRRS-Rスコアの分布から、本研究対象集団は主に重症患者で構成されていることがわかった。BMIは重症ALS患者のための技術であるため、BMIの使用意向を調査するためには、多数の重症患者を含めることが適切である。

ALS患者の現状

この研究により、ALS患者はTLSと介護者の負担について深刻な不安を抱えていることが明らかになりました。重度の障害を持つ患者は、軽度の障害を持つ患者よりもTLSの差し迫ったリスクに直面していました。しかし、重度の障害を持つグループだけでなく、軽度の障害を持つグループもTLS関連の深刻な不安を経験していました。

これは、ALS患者は病状の重症度に関係なく、全体的にこの不安を感じていることを示しています。TLSに関する不安は、研究参加者がBMIによるコミュニケーションサポートに最も高い期待を抱いていたことを示す結果に影響を与えている可能性があります。

患者は介護者の負担についても強い不安を抱いていた。2003年にイタリアで行われた研究では、多くのALS患者が介護者の負担について不安を抱えていることが、自己負担感尺度（SPBS）スコアから明らかになった。さらに、SPBSスコアはALSFRRSスコアと相関関係にあり、重症患者は軽症患者よりも介護者にとって自分は大きな負担であると考えていることが示された[22]。今回の研究では重症群と軽症群の間に有意差はなかったが、中等症群は軽症群よりも介護者の負担について不安を抱いていた。

介護者の負担に対する不安は重度障害群でより高かった。これは、ALS患者は一般的に介護者の負担を不安に思っているが、症状の進行によりこの不安が増す可能性があることを示している。一方、有意差はなかったものの、重度障害群は中等度障害群よりも介護者の負担に対する不安が低かった。TPPV開始後、介護者の負担は高いままであまり増加せず、ALS患者はそれに慣れるにつれて介護者の負担に対する不安が減る可能性がある。多くの国では、ALS患者は家族に頼らざるを得ない可能性がある[23,24]。介護者への依存度が高いため、介護者の負担になることを心配している可能性がある。

致命的なジレンマ：モチベーションと不安

現在、ALSは不治の病であり、呼吸不全がALS患者の死亡の主な原因となっている。

[9]。ALS患者はTPPVを使用するとより長く生存できる可能性がある[25]。しかし、ほとんどのALS患者はTPPVを受けていない。日本では患者の約30%が公的医療支援によりTPPVを受けている[8,26]。

この割合は北米や欧州連合の患者の割合（1.5%~4%）よりもかなり高い[27~29]。以前の報告では、オランダではALS患者の22%が安楽死または医師による自殺ほう助（EAS）を選択し、日本ではALS患者の60%以上がEASの合法化を望んでいた[30,31]。ALS患者がTPPVを選択しないのは、生きる意欲が低いためだと結論付けられるかもしれない。

対照的に、この研究は、ほとんどのALS患者が生きる意欲が強いことを明らかに示しました。この結果は、ポーランドでロックイン状態のALS患者が早死にしたいという願望が低いことを明らかにした以前の研究の結果と一致しています[6]。ロックイン状態のALS患者はQOLが高いことが報告されており[6,32]、この高いQOLがALS患者が生き続ける理由の1つである可能性があります。

TPPV(+)群とTPPV(?)群の両群、およびTPPV(-)群、重度、中等度、軽度障害群の3分の1は、強い生きる意欲を示した。TPPVの使用に対する参加者の態度と症状の重症度は、生きる意欲に完全に依存していたわけではない。

しかしながら、患者はTLSと介護者の負担について深い不安を抱いている。これまでの研究では、スイスと日本では多くのALS患者がTLSに対する不安と介護者の負担感からTPPVを受けることを躊躇していることが示されている[9,10]。我々は、ALS患者が

ALS 患者の多くは、生きる意欲と TLS や介護者の負担に対する不安との間でジレンマに陥っています。つまり、これらの不安から、ALS 患者の多くは本意ながら生きることを諦めているのです。

ALS患者のためのBMIの将来的開発

ALS患者は、TLSに対する不安と介護者の負担に対する苦痛を抱えています。患者の80%以上が潜在的に生きてみたいと望んでいるにもかかわらず(図3)、TLSに対する不安のために諦めてしまうことがよくあります。

TPPV は、ALS 患者の生命維持や生活の質の向上に大きく貢献すると考えられています。また、ALS 患者の尊厳死の選択は、尊厳死の選択肢を増やすことと、介護者の負担を減らすことにもつながります。現在、医師は一般的に、患者に尊厳死や EAS を選択する権利を与え、苦痛を軽減することが倫理的に重要であると考えています。この傾向は、日本よりも北米や欧州で顕著です[33,34]。今回の結果は、患者は生きる意欲が非常に強いので、この考え方が理想的ではない可能性があることを示しています。私たちの研究では、カバーレターの BMI に関する 1 ページにより、ALS 患者の 16% が TPPV を使用しないという方針から使用するという方針に変更されました。これらの結果は、BMI がこの致命的なジレンマを軽減し、死から生への決定を覆すことができることを示しています。BMI は、ALS 患者の致命的なジレンマを軽減し、生きるという選択をサポートするのに役立つ可能性があります。

使用を希望する患者と BMIとその使用を拒否した人々

BMIの使用を希望した参加者は、BMIを拒否した参加者よりも生きる意欲が強く、TLSに対する不安が大きかった。これは、生きる意欲が強い参加者にとってBMIがより必要であり、BMIがTLSを実質的に妨げると考えているためであると考えられる。ALS患者の多くは、

コミュニケーション支援機器を使用する。BMI が TLS に関するジレンマを解決することは容易に期待できる。

一方、BMIの使用を希望する患者と希望しない患者の間で、介護負担への不安の有無に有意差はなかった。コミュニケーションデバイスが介護負担を軽減したという報告があり[35]、患者がBMIでコミュニケーションをとることができれば、介護負担が軽減される可能性が高い。これは本研究とは一致しない。カバーレターには介護負担を軽減する方法が記載されていなかったため、患者はBMIが介護負担軽減に実用的ではないと考えた可能性がある。BMIで介護負担を軽減できる可能性を提示すれば、介護負担への不安がBMIの使用意欲を高める可能性がある。BMIがこのジレンマを解決できるのであれば、より多くのALS患者がTPPVとともに生きることを選択するかもしれない。

制限事項

この研究により、ALS患者はBMIに馴染みがないことが明らかになった。BMIの認知度が低いので、参加者はBMIを想像することが難しいかもしれない。BMIは急速に進歩し、研究者の間で注目を集めているが、その使用は広く普及していない。BMIの臨床使用は、BMIの認知度と期待を高めることができる。これが達成されれば、より多くの参加者がBMIを使用したいと考えるかもしれない。介護者の負担に対する不安が、介護者の実際の負担認識に基づくのか、それとも予想される負担認識に基づくのかは不明であり、これは将来的に調査されるべきである。さらに、この研究では、ALS患者がBMIを想像する能力があるかどうかを検討した。

埋め込み型BMIがQOLを改善するという仮定のもと、希望使用BMIを調査対象とした。カバーレターでこの仮定を説明したが、カバーレターの文言が本研究に影響を与えた可能性もある。また、非侵襲性BMIではなく埋め込み型BMIに焦点を当てたことが結果に影響を与えた可能性もある。回答者間の相違を比較すると、ALSFRS-Rスコアや満足度など、患者の病気の重症度を反映した相違がいくつかあった。

日常生活との関連では、患者数と生活習慣に差はなかったが、その他の項目では有意差はなかった(補足オンライン資料8)。今回の調査結果は、患者の意見を完全に反映しているとは言えないが、基本的には患者の意見を反映していると考えている。

結論

ALS患者は深刻なジレンマを抱えている

TLS と介護者の負担に対する生きる意欲と不安。私たちは、この不安を軽減し、患者をこのジレンマから解放するために BMI を開発すべきだと提案します。

謝辞

事務的な支援をいただいたJALSAの金澤公明氏、野政佳代氏、澤田仁一氏、JALSAのスタッフ、OIDMICのスタッフに感謝します。最後に、ALS患者とその介護者全員の協力的な参加に感謝します。

著者の貢献

TN: 執筆 - 原稿、執筆 - レビューと編集、形式分析、データキュレーション。XH: 方法論、データキュレーション、調査、形式分析。NH: 方法論と調査。EH: 形式分析。MH: 方法論、概念化、調査、監督、執筆 - レビューと編集。すべての著者は、作業のすべての側面について責任を負うことに同意します。

開示声明

Taylor & Francis のポリシーと研究者としての倫理的義務に従い、私 (平田 正之) は、日本光電工業株式会社、株式会社村田製作所、および株式会社 JiMED から共同研究助成金を受け取ったことを報告します。私は JiMED 株式会社の創設者でもあります。他の著者には利益相反はありません。

資金調達

本研究は、JST ムーンショット型研究開発 [課題番号 JPMJMS2011] (BMI 適応症の拡大)、AMED [課題番号 JP19Im0203093、JP21Im0203144、22he0122022]、国立研究開発法人情報通信研究機構の委託研究「高速無線データ転送と脳情報ビッグデータ解析を用いた体内埋め込み型 BMI デバイスの開発と応用」、および日本学術振興会の科学研究費補助金 [課題番号 22H00587] の支援を受けて実施されました。

オーシッド

中村拓磨 <http://orcid.org/0000-0002-3860-5772>

データ利用可能性に関する声明

この研究の結果を裏付けるデータは、倫理的承認後に合理的な要求があれば、対応著者 (MH) から入手できます。

参考文献

- [1] Haverkamp LJ, Appel V, Appel SH. データベース集団における筋萎縮性側索硬化症の自然史。スコアリングシステムと生存予測モデルの検証。Brain. 1995;118(Pt 3):707-719. doi: 10.1093/brain/118.3.707.
- [2] 林 秀、オッペンハイマー EA. TPPV を受けている ALS 患者 : 完全にロックインされた状態、神経学的所見および倫理的影響。神経学。2003;61(1):135-137. doi: 10.1212/01.wnl.0000069925.02052.1f.
- [3] Chiò A, Logroscino G, Traynor BJ, et al. 筋萎縮性側索硬化症の世界的疫学 : 発表文献の系統的レビュー。神経疫学。2013;41(2):118-130. doi: 10.1159/000351153.
- [4] Giacino J, Zasler N, Whyte J, et al. 重度の意識障害のある患者に関連する統一命名法の使用に関する推奨事項 : アメリカリハビリテーション医学会。Arch Phys Med Rehabil. 1995;76(2):205-209. doi: 10.1016/s0003-9993(95)80031-x.
- [5] Plum F, Posner JB. 昏迷と昏睡の診断。フィラデルフィア (ペンシルベニア州) : FA ティビス。1966年。
- [6] Kuzma-Kozakiewicz M, Andersen PM, Ciecwiarska K, 他。閉じ込められた状態における生活の質と生命維持の好みに関する観察研究。神経学。2019;93(10):e938-e945。土井: 10.1212/WNL.0000000000008064.
- [7] Foley G, Timonen V, Hardiman O. 「負担になるのは嫌だ」 : 筋萎縮性側索硬化症患者の介護負担に関する視点
- 側索硬化症、筋萎縮性側索硬化症前頭側頭葉変性症。2016;17(5-6):351-357. doi: 10.3109/21678421.2016.1143512.
- [8] 熱田 暢、渡辺 秀、伊藤 正之、他 「発症年齢が孤発性筋萎縮性側索硬化症の広範囲の臨床的特徴に及ぼす影響」 J Neurol Sci. 2009;276(1-2):163-169。土井 : 10.1016/j.jns.2008.09.024.
- [9] Barras AC, Ferrogliola RI, Janssens JP. 「筋萎縮性側索硬化症において気管切開はまた選択肢か ? 多分野にわたる作業グループの考察」 Swiss Med Wkly. 2013;143:w13830.
- [10] ALS アンケート報告書。JALSA. 1993;29:27-41.
- [11] 吉峯 剛志、平田 正之、柳沢 哲也、他 「脳・機械インターフェース (BMI) : 新しい神経技術」日本脳神経外科学会誌 2016;25(12):964-972. doi: 10.7887/jcns.25.964.
- [12] De Massari D, Ruf CA, Furdea A, et al. ロックイン状態における脳のコミュニケーション。Brain. 2013;136(Pt 6):1989-2000. doi: 10.1093/brain/awt102.
- [13] Vansteensel MJ, Pels EGM, Bleichner MG, et al. ALS の閉じ込められた患者に完全に埋め込まれた脳コンピュータインターフェース。N Engl J Med. 2016;375(21):2060-2066. doi : 10.1056 / NEJMoa1608085.
- [14] Benabid AL, Costecalde T, Eliseyev A, et al. 四肢麻痺患者における硬膜外ワイヤレス脳マシンインターフェースで制御される外骨格型ロボット : 概念実証デモンストレーション。Lancet Neurol. 2019;18(12):1112-1122. doi: 10.1016/S1474-4422(19)30321-7.
- [15] Hochberg LR, Bacher D, Jarosiewicz B, et al. 神経制御ロボットアームを用いた四肢麻痺患者の到達と把持。Nature. 2012;485(7398):372-375. doi: 10.1038/nature11076.
- [16] Pels EG, Aarnoutse EJ, Ramsey NF, 他 「オランダにおける脳コンピュータインターフェース神経技術の対象人口の推定普及率」 Neurorehabil Neural Repair. 2017;31(7):677-685. doi: 10.1177/1545968317714577.
- [17] Huggins JE, Wren PA, Gruis KL. 脳コンピュータインターフェースのユーザーは何を望むか ? 筋萎縮性側索硬化症の潜在的ユーザーの意見と優先事項。Amyotroph Lateral Scler. 2011;12(5):318-324. doi: 10.3109/17482968.2011.572978.
- [18] 影山 勇、平田 正人、柳沢 哲也、他 重症 ALS 患者は脳・機械インターフェースに幅広く大きな期待を寄せている。筋萎縮性側索硬化症前頭側頭葉変性症。2014;15(7-8):513-519. doi: 10.3109/21678421.2014.951943.
- [19] 影山 勇、He X、下川 徹、他 「筋萎縮性側索硬化症の日本人患者780名を対象とした全国調査 : 患者の現状と脳・機械インターフェースへの期待」 J Neurol. 2020;267(10):2932-2940. doi: 10.1007/s00415-020-09903-3.
- [20] Herdman M, Gudex C, Lloyd A, et al. EQ-5D の新しい5段階バージョン (EQ-5D-5L) の開発と予備試験。Qual Life Res. 2011;20(10):1727-1736. doi: 10.1007/s11136-011-9903-x.
- [21] Cedarbaum JM, Stambler N, Malta E, et al. ALSFRS-R : 呼吸機能の評価を組み込んだ改訂版 ALS 機能評価尺度。BDNF ALS 研究グループ (フェーズ III) 。 J Neurol Sci. 1999;169(1-2):13-21. doi : 10.1016/s0022-510x(99)00210-5.
- [22] Chiò A, Gauthier A, Calvo A, et al. ALS 患者における介護者の負担と患者の負担感。

- 神経学. 2005;64(10):1780-1782. doi: [10.1212/01.WNL.0000162034.06268.37](https://doi.org/10.1212/01.WNL.0000162034.06268.37).
- [23] D'Alvano G, Buonanno D, Passaniti C, et al. 筋萎縮性側索硬化症 (ALS)患者の家族介護者に対するサポートニーズと介入 :COVID-19パンデミック時の遠隔医療体験の報告による叙史的レビュー。Brain Sci. 2021;12(1):49. doi: [10.3390/brainsci12010049](https://doi.org/10.3390/brainsci12010049).
- [24] Cipolletta S, Amicucci L. 筋萎縮性側索硬化症患者との家族生活の経験 :質的研究。Int J Psychol. 2015;50(4):288-294. doi: [10.1002/ijop.12085](https://doi.org/10.1002/ijop.12085).
- [25] Spittel S, Maier A, Kettemann D, et al. 筋萎縮性側索硬化症における非侵襲的および気管切開侵襲的換気 :ドイツにおける12年間のコホート研究における利用率と生存率。Eur J Neurol. 2021;28(4):1160-1171. doi: [10.1111/ene.14647](https://doi.org/10.1111/ene.14647).
- [26] 広瀬 剛志, 木村 文雄, 谷 秀雄, 他 「筋萎縮性側索硬化症における非侵襲的人工呼吸器による長期生存の臨床的特徴と侵襲的人工呼吸器への移行に影響する因子」Muscle Nerve. 2018;58(6):770-776. doi: [10.1002/mus.26149](https://doi.org/10.1002/mus.26149).
- [27] Bradley WG, Anderson F, Bromberg M, et al. ALSの現在の管理 :ALS CAREとの比較データベースとAAN実践パラメータ。アメリカ神経学アカデミー。神経学。2001;57(3):500-504. doi: [10.1212/wnl.57.3.500](https://doi.org/10.1212/wnl.57.3.500).
- [28] Gil J, Funalot B, Verschuereen A, et al. フランス人筋萎縮性側索硬化症患者の死亡原因 :前向き研究。Eur J Neurol. 2008;15(11):1245-1251. doi: [10.1111/j.1468-1331.2008.02307.x](https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2008.02307.x).
- [29] Ritsma BR, Berger MJ, Charland DA, et al. NIPPV :カナダのALSにおける普及、アプローチ、使用の障壁センター。Can J Neurol Sci. 2010;37(1):54-60. doi: [10.1017/s0317167100009653](https://doi.org/10.1017/s0317167100009653).
- [30] Maessen M, Veldink JH, Onwuteaka-Philipsen BD, 他. 筋萎縮性側索硬化症における安楽死と医師による自殺ほう助 :前向き研究。J Neurol. 2014;261(10):1894-1901. doi: [10.1007/s00415-014-7424-6](https://doi.org/10.1007/s00415-014-7424-6).
- [31] 平山 剛志, 泉 勇, 中山 勇, 他 「診断の伝達 :日本における筋萎縮性側索硬化症患者とその家族への調査」Acta Neurol Belg. 2022;122(2):471-478. doi: [10.1007/s13760-021-01801-3](https://doi.org/10.1007/s13760-021-01801-3).
- [32] Bruno MA, Bernheim JL, Ledoux D, et al. 慢性閉じ込め症候群患者コホートにおける自己評価による幸福感の調査 :幸福な多数派、惨めな少数派。BMJ Open. 2011;1(1):e000039. doi: [10.1136/bmjopen-2010-000039](https://doi.org/10.1136/bmjopen-2010-000039).
- [33] Emanuel EJ, Onwuteaka-Philipsen BD, Urwin JW, et al. 安楽死と米国、カナダ、ヨーロッパに対する態度と実践。JAMA. 2016;316(1):79-90. doi: [10.1001/jama.2016.8499](https://doi.org/10.1001/jama.2016.8499).
- [34] ロングSO. 祖先、コンピュータ、その他の混合メッセージ :日本における曖昧さと安楽死。ケンブリッジ健康倫理学。2001;10(1):62-71. doi: [10.1017/s0963180101001086](https://doi.org/10.1017/s0963180101001086).
- [35] Hwang CS, Weng HH, Wang LF, et al. 視線追跡補助装置はALS患者の生活の質を改善し、介護者の負担を軽減する。J Mot Behav. 2014;46(4):233-238. doi: [10.1080/00222895.2014.891970](https://doi.org/10.1080/00222895.2014.891970).