

はじめに

Introduction



埜中 征哉

Ikuya NONAKA

国立精神・神経センター病院

筋疾患(ミオパチー)

筋疾患の多くは遺伝性のもので、主症状は進行性の筋力低下である。その代表的な疾患に筋ジストロフィーやミトコンドリア病などの代謝性筋疾患がある。ごく一部の疾患を除いて、進行を阻止する有効な治療法はない。

患者のケア・マネジメント

筋疾患患者の多くは病気が進行すると歩行が不能となり、車いす生活を余儀なくされる。また、呼吸筋や心筋の機能低下による合併症対策が重要である。Duchenne 型筋ジストロフィーでは人工呼吸器(とくに非侵襲的人工呼吸器)の普及により、平均寿命が10年ほど延長したという。個々の筋疾患患者に適したリハビリテーション、医療機器の応用で、生命予後は急速に改善している。

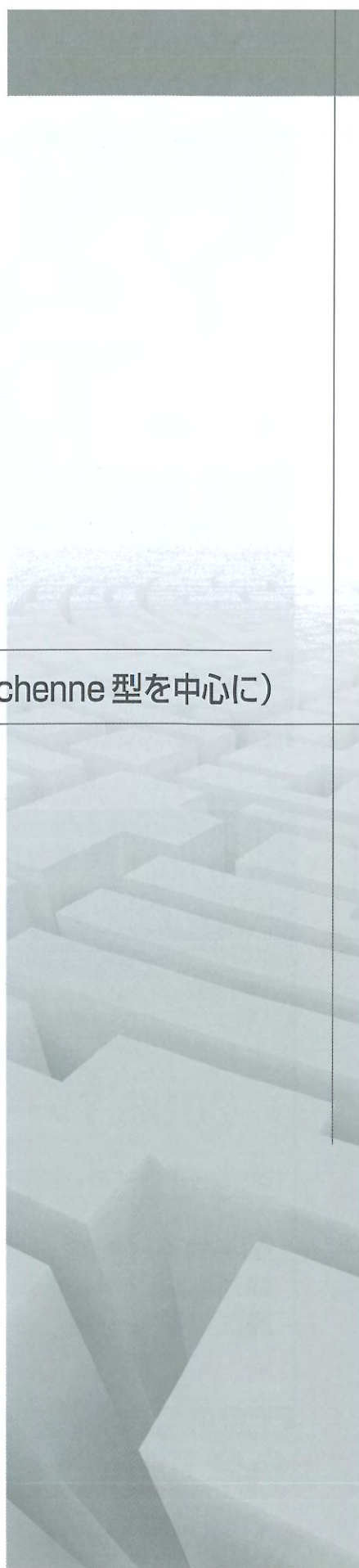
根本治療への展望

患者の生命予後は改善しているとはいえ、寝たきりで、日常生活に全介助が必要な人が多い。やはり、なんとかして筋疾患の根本治療が実現してほしい。現在、どのような研究がなされ、どこまで研究が進展しているか、多くの人が知りたいところである。研究の進展を知ることは、患者・家族に夢と生き甲斐を与えることになる。最近の研究では、遺伝子変異の種類によって治療法も異なる。治療に向けての遺伝子診断の重要性が強調されている。

本企画がめざしたこと

本企画では代表的な筋疾患のケア・マネジメントから根本治療への展望まで、幅広くカバーするように企画した。この特集はたぶん、患者・家族の方々がお読みになっても役立つところが大きいと思う。さらに臨床医にとっては、この1冊を座右におけば、筋疾患の日常の診療におおいに役立つと確信する。根本治療が単なる夢物語ではなく、実現の直前まできていることを知り、患者・家族だけでなく、医療関係者もおおいに勇気づけられると思う。車いすから自立歩行へ、期待は膨らむ。

筋ジストロフィーのマネジメント (Duchenne 型を中心に)



Duchenne型筋ジストロフィーの非侵襲的呼吸療法の最新動向

Update on noninvasive respiratory management of patients with Duchenne muscular dystrophy



石川悠加

Yuka ISHIKAWA

国立病院機構八雲病院小児科

◎近年、ICU から在宅まで、あらゆる疾患の急性や慢性呼吸不全に対する人工呼吸の主流となった非侵襲的陽圧人工呼吸(NIV)は1980年代前半、Duchenne型筋ジストロフィー(DMD)からはじまった。最近、DMD呼吸ケアのコンセンサスステートメントも公表された。呼吸機能評価に基づいて咳介助により気道クリアランスを維持し、終日までのNIVを行い、生命予後とQOLを改善できると示唆されている。現在、NIV適応を決めるための呼吸耐力の指標、より効果的な長期NIVの条件、器械による咳介助(MI-E)など、さまざまな気道クリアランス維持の方法を検討する臨床研究も進められている。

Key word : Duchenne型筋ジストロフィー, 非侵襲的陽圧人工呼吸, 器械による咳介助, 呼吸リハビリテーション, 神経筋疾患

Duchenne型筋ジストロフィー(Duchenne muscular dystrophy : DMD)は、神経筋疾患(neuromuscular disease)の呼吸ケアのモデルとされる¹⁾。本稿ではDMDに対する非侵襲的陽圧人工呼吸(noninvasive ventilation : NIV ; 「サイドメモ1」参照)²⁻⁴⁾と、器械による咳介助(mechanical in-exsufflation : MI-E ; 「サイドメモ2」参照)^{5,6)}の動向について概説し、それに伴う臨床研究のあらたなニーズを紹介する。

呼吸療法のパラダイムシフト

1. 人工呼吸の選択肢の変化

デンマークにおいて、気管切開人工呼吸をしているDMDは1977年に0.94/100人(DMD)であった⁷⁾。その後、NIVが主流になった1991年に、神経筋疾患や他のまれな疾患の慢性呼吸不全のマネジメントセンターが2カ所設立された⁷⁾。2001年には人工呼吸器使用者は43.4/100人(DMD)に達した⁷⁾。それによりDMDの発生率は一定にもかかわらず、有病率が1977年の3.1/10万(男性)から、2001年には5.5/10万(男性)に増えた⁷⁾。

2. 生命予後やQOLの改善

イギリス・ニューキャッスル筋疾患センターで、1967~2002年まで197人のDMDの治療が行

サイド
メモ
1

非侵襲的陽圧人工呼吸または非侵襲的陽圧換気療法(NIVまたはNPPV)

気管内挿管や気管切開をしないで、鼻マスクや鼻プラグ、マウスピース、フェイスマスクと人工呼吸器を用いて陽圧換気を行う方法。日本語の用語や略語もNIV(noninvasive ventilation), NPPVまたはNIPPV(noninvasive positive pressure ventilation)などで、統一されていない。マウスピースによるNIVは1950年代、ニューヨークでポリオの大流行時に体外式人工呼吸器からの離脱時に使用された。鼻のインターフェイスを用いたNIVは1984年、パリの医学雑誌にはじめて報告された。当時、フランスに留学していたBachの両鼻腔に、尿道カテーテルを入れてバルーンを膨らませ、人工呼吸器につないで、肺に空気が入ることを確認した後、同じ方法をDMDで用いた。市販のCPAP用鼻マスクを用いたNIVは1987年、Bachらが報告した。2000年代には人工呼吸の主流となる。

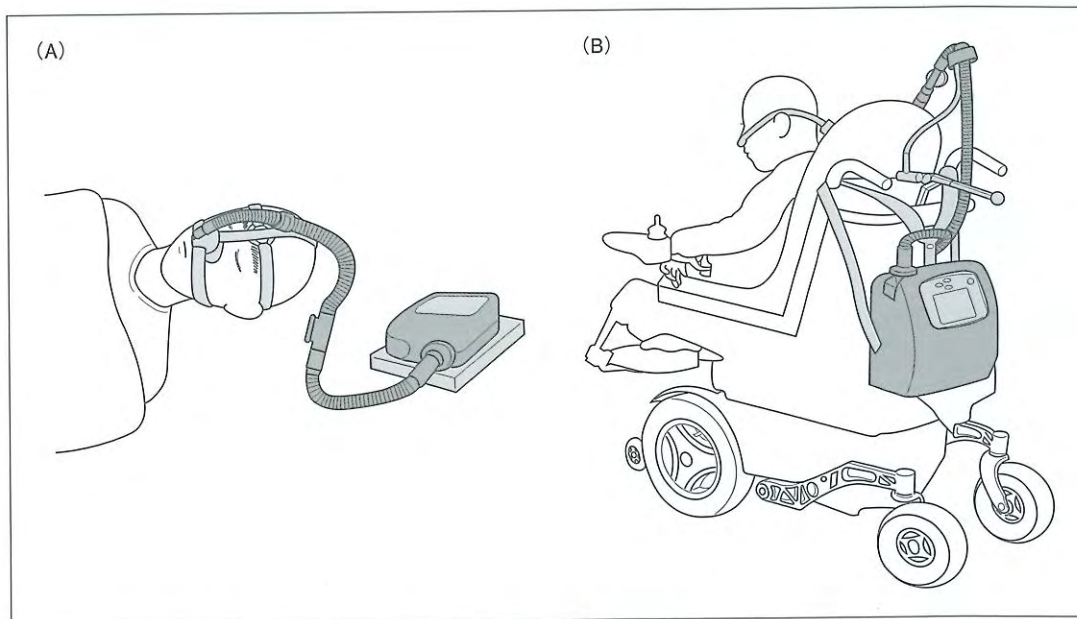


図 1 睡眠時から終日までのNIV活用
 A：睡眠時の鼻マスクによるNIV，B：電動車いすに携帯型人工呼吸器を搭載した鼻プラグによるNIV。

われた⁸⁾。NIVを行わない場合、平均寿命は19.29歳で、睡眠時のNIVを行うと(図1-A)、平均寿命は25.3歳に改善した⁸⁾。この後、進行に伴い、昼

間のNIVも追加され(図1-B)、さらに延命がはかられつつある⁹⁾。また、気管切開より早期に適応されるNIVは、胸腔内に陽圧を加え、左室の後負荷を減らすため、DMD心筋症による心不全にも効果があると考えられる¹⁰⁾。

スイスにおいて、DMD 35人(8~33歳)の健康関連QOL(HQOL)は、電動車いすやNIVなど適切な治療選択により低下することなく、維持されていた¹¹⁾。医療スタッフはDMDのHQOLを低く見積もる傾向にあるが、“DMDは高いHQOLを保ちうる”という認識をもつべきである¹¹⁾。

ドイツにおいては、VCとCPFを測定し、重症の呼吸器感染のリスクが高い患者にNIVや咳介助を導入することにより、呼吸器感染に伴う年間外来診療回数、抗生剤使用、入院回数が有意に減少した¹²⁾。

◆ スタンダード医療の推奨

1. 筋ジストロフィークリニックのスタンダードケア

呼吸機能検査に基づいて(表1)、咳の最大流量(cough peak flow: CPF、「サイドメモ3」参照)を高める咳介助や(表2)^{5,13)}、NIVを導入する^{14,15)}。

サイドメモ2

器械による咳介助(MI-EまたはMAC)

器械による咳介助(mechanical in-exsufflation: MI-E、またはmechanically assisted coughing: MAC)は自力の咳を補強するか、咳の代用をする。原理は気道に陽圧(+40 cmH₂O)を加えた後、急速に(0.1~0.2秒ぐらいで)陰圧(-40 cmH₂O)にシフトすることにより気道に呼気流量を生じ、気道内分泌物を除去するのを助ける。MI-Eの器械は1950年代にアメリカで携帯型がつけられた。NIVの普及に伴い需要が高まり、1993年にカフマシーン®(エマーソン社、アメリカ)がアメリカFDAに認可された。その後、カフアシスト®(レスピロニクス社、アメリカ、2007年12月にフィリップス社、オランダ)にモデルチェンジされた。器械をフェイスマスクか、気管内挿管チューブや気管切開チューブに接続して使用する。適応は神経筋疾患の咳機能低下である。導入の手引きとして、DVD『MACを用いた排痰介助・咳介助』(石川悠加監修。エア・ウォーター社およびフジ・レスピロニクス社、東京、2007)がある。

表 1 呼吸機能検査

肺活量(VC)
酸素飽和度(SpO ₂): 覚醒時と睡眠時
咳の最大流量(CPF): 自力と介助
経皮炭酸ガス分圧(PtcCO ₂)
または呼気終末炭酸ガス分圧(PetCO ₂)
または動脈血ガス分析(PaCO ₂): 覚醒時と睡眠時適宜
最大強制吸気量(MIC): 肺活量低下時に測定

検査値による判断が困難な小児では急性呼吸不全のエピソードなど臨床的な総合判断で介入を行う^{16,17)}。

早期からの呼吸リハビリテーションとして深呼吸の代りに、最大強制吸気量(maximum insufflation capacity: MIC)を得る(表 1, 2)⁶⁾。MICにより肺や胸郭の可動性と息溜めに要する喉咽頭機能を維持する⁶⁾。

2. 呼吸ケアのコンセンサス・ステートメント

2004年、アメリカ胸部医学会(ATS)による“DMD呼吸ケアのコンセンサス・ステートメント”が公表された¹⁾。呼吸ケアのおもな流れは、①気道クリアランス、②呼吸筋トレーニング、③睡眠時のNIV、④終日NIV、⑤気管切開人工呼吸(NIV拒否例に限り考慮)である¹⁾。

2007年、アメリカ胸部医師学会(ACCP)から“麻酔や鎮静におけるDMD呼吸ケアのコンセンサ

表 2 気道クリアランスを維持する方法

- ・自力の咳
- ・徒手による呼気時の咳介助(胸腹部圧迫など)
- ・吸気時の咳介助(MICを得る方法)
 - : 救急蘇生用バッグの送気 2~3回を息溜め
 - : 舌咽頭呼吸による息溜め
 - : NIVの吸気 1回分、または一回換気量を 2~3回分の息溜め
- ・上記の吸気と呼気の咳介助組み合わせ
- ・器械による咳介助(MI-E)

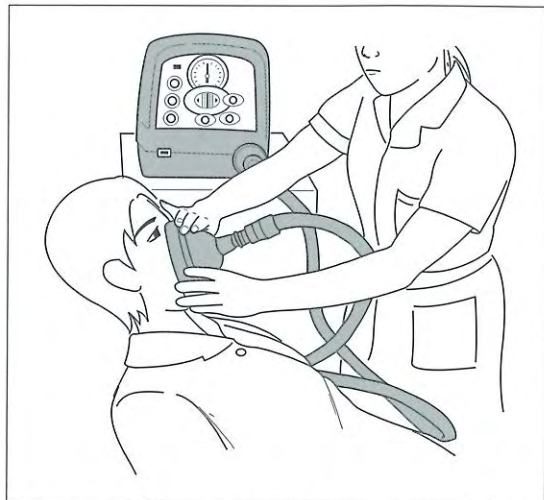


図 2 フェイスマスクを用いた、器械による咳介助(MI-E)

サイド
メモ
3

咳の最大流量(CPF)

咳の強さは呼吸筋力、喉咽頭機能、胸郭の可動性に影響される。1970年代から咳の最大流量はPCEF(peak cough expiratory flow: PCEF)と表記されていた。1990年代、Bachらは咳の最大流量をPCF(peak cough flow)と表記し、排痰にはPCFが160 l/min以上が必要とされた。Bachらは2000年ごろからCPF(cough peak flow)を用いている。簡易な測定は、喘息でよく使われるピークフローメーターをフェイスマスクかマウスピースに接続して行う。12歳以上では自力のCPFが270 l/min以下の場合、徒手や器械による咳介助を習得しなければ、上気道炎や術後の排痰困難や誤嚥による気管内異物の排出困難の危険が高い。徒手の咳介助によるCPFが160 l/min以下の場合、MI-Eでも排痰が困難であれば、気管内挿管が考慮される。

ス・ステートメント”が示された¹⁸⁾。呼吸機能検査に基づいて週周期にNIVやMI-E(図2)などを適応し、呼吸器系合併症を予防および治療する¹⁸⁾。酸素付加は慎重に行い、常時SpO₂と、必要に応じて炭酸ガス分圧(経皮、呼気終末、動脈血のいずれか)をモニターする¹⁸⁾。低酸素血症が低換気、無気肺、気道分泌物のいずれから生じているか判断し、治療する¹⁸⁾。

わが国では2006年に日本呼吸器学会の『NPPVガイドライン』¹⁹⁾や2008年に厚生労働省筋ジストロフィー研究班による『DMDの呼吸リハビリテーション』が刊行された²⁰⁾。今後これらを参考に、地域の医療事情、歴史、経済、文化に適合した非侵襲的呼吸療法が展開されることが期待される。

● 非侵襲的呼吸療法の実用に関する課題

1. 医療環境の整備

ボストン近郊の急性期病院の NIV 活用率は全体の人工呼吸管理の 20% で、病院により NIV 活用率が“0%”から“>50%”の差があった²¹⁾。

またクリーブランドで、非侵襲的呼吸ケアを活用して生命予後が延長した DMD を診療する医師は、これまで予想できなかった医学的・社会的・倫理的問題に直面している²²⁾。たとえば、まれで未知の医学的合併症、経験したことがない疾患の重症度、加齢による家族のケア負担増大などである²²⁾。このような問題に対応する医療体制を構築し、社会の受け入れを開拓する必要がある。

2. 人工呼吸器必要度指数の開発

NIV の普及に伴い、人工呼吸開始基準は一時混乱した。その後、NIV の適応に関するガイドラインがいくつか公表されたが、呼吸筋疲労度や呼吸耐力を数値化したものではなく、臨床的判断に委ねられてきた。そこで、2003 年に呼吸耐力低下指数 (breathing intolerance index : BITI) が日本で開発された²³⁾。それを応用して 2008 年に、人工呼吸器必要度指数 (ventilator requirement index : VRI) により睡眠時から終日までの NIV 適応を見極める試みもはじまり、著者らもアメリカとの共同研究に参画している²⁴⁾。

● 非侵襲的呼吸療法の可能性

著者らも加わりヨーロッパの学術誌に 2007 年に示した“Duchenne 型筋ジストロフィーでは気管切開を回避して長期に NIV が可能である”という見解については、いまま国際的な議論が続けられている²⁵⁾。しかし、患者家族が望む限り、非侵襲的呼吸療法を続けられるように工夫と努力を重ねることには異論はないはずである。

わが国でも、DMD と同じ神経筋疾患である脊髄性筋萎縮症 (spinal muscular atrophy : SMA) 家族の会が、DVD『SMA 患者の呼吸ケアー気管切開を選ぶ前にできること』(監修：石川悠加、主催：難病のこども支援全国ネットワーク、協賛：社会福祉法人中央共同募金会、制作：電通テック、東京、2008) を媒体に、NIV と MI-E の活用を啓発してい

る。このようなニーズの高まりと連動して、神経筋疾患の非侵襲的呼吸ケアを積極的に取り入れたチーム医療が育まれることが望まれる。

文献/URL

- 1) American Thoracic Society Board of Directors : *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, **170** : 456-465, 2004.
- 2) Bach, J. R. : *Chest*, **105** : 1230-1240, 1994.
- 3) Delaubier, A. : *Memoires de Certificate D'etudes Superieures de Reeducation et Readaptation Fonctionnelles*. Universite R Descarte, Paris, 1984, pp.1-124.
- 4) Bach, J. R. et al. : *Chest*, **92** : 168-170, 1987.
- 5) Bach, J. R. : *Chest*, **105** : 1538-1544, 1994.
- 6) Bach, J. R. : *Management of Patient with Neuromuscular Disease* (ed. by Bach, J. R.). Hanley and Belfus, Philadelphia, 2004, pp.271-308.
- 7) Jeppesen, J. et al. : *Neuromuscul. Disord.*, **13** : 804-812, 2003.
- 8) Eagle, M. et al. : *Neuromuscul. Disord.*, **12** : 926-929, 2002.
- 9) Toussaint, M. et al. : *Eur. Respir. J.*, **28** : 549-555, 2006.
- 10) Simonds, A. K. : *Chest*, **130** : 1879-1886, 2006.
- 11) Kohler, M. et al. : *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, **172** : 1032-1036, 2005.
- 12) Dohna-Schwake, C. et al. : *Pediatr. Pulmonol.*, **43** : 67-71, 2008.
- 13) Ishikawa, Y. et al. : *Am. J. Phys. Med. Rehabil.* (in press)
- 14) Bach, J. R. and Chaudhry, S. S. : *Am. J. Phys. Med. Rehabil.*, **79** : 193-196, 2000.
- 15) Wagner, K. R. et al. : *Biochim. Biophys. Acta*, **1772** : 229-237, 2007.
- 16) Wallgren-Pettersson, C. et al. : *Neuromuscul. Disord.*, **14** : 56-69, 2004.
- 17) <http://www.doctorbach.com/>
- 18) Birnkrant, D. J. et al. : *Chest*, **132** : 1977-1986, 2007.
- 19) 日本呼吸器学会 NPPV ガイドライン作成委員会 : NPPV (非侵襲的陽圧換気療法) ガイドライン. 南江堂, 2006.
- 20) 筋ジス研究神野班リハビリテーション分科会 : デュシェンヌ型筋ジストロフィーの呼吸リハビリテーション. 厚生労働省精神・神経疾患研究委託費筋ジストロフィーの療養と自立支援システム構築に関する研究, 2008, pp.2-45.
- 21) Maheshwari, V. et al. : *Chest*, **129** : 1226-1233, 2006.
- 22) Birnkrant, D. J. : *Pediatr. Pulmonol.*, **41** : 1113-1117, 2006.
- 23) 渡辺和彦, 古賀俊彦 : *医工学治療*, **15** : 179-186, 2003.
- 24) Bach, J. R. et al. : *Am. J. Phys. Med. Rehabil.*, **87** : 285-291, 2008.
- 25) Bach, J. R. et al. : *Eur. Respir. J.*, **30** : 1465-1466, 2007.