

## 特集

## 神経筋疾患の呼吸療法に関する近年の問題点

ALS・筋ジストロフィーをめぐって：NPPV・機械的咳介助使用条件・その至適使用時期など

## ALSの呼吸管理～呼吸不全のメカニズム

坪井知正

キーワード：ALS, 換気不全, 球麻痺, NIV

## I. はじめに

筋萎縮性側索硬化症 (amyotrophic lateral sclerosis : ALS) は、運動皮質、下部脳幹核、および脊髄の前角における上部および下部運動ニューロンの軸索変性と神経膠症によって定義される神経変性疾患である。現在の医療ではALSは不治であり、予後不良で、通常、発症から3～5年後に死亡する<sup>1)</sup>。この疾患は、急速に進行する筋機能低下を特徴とし、麻痺、線維束性筋収縮、球症状 (構音障害および嚥下障害を含む)、呼吸器合併症を生じる。上気道 (咽頭および喉頭) 筋および呼吸筋 (横隔膜、補助呼吸筋) の筋力低下の結果として呼吸器合併症を発生し、嚥下障害からの誤嚥性肺炎および呼吸筋力低下による呼吸不全 (換気不全) に至る。ALSにおいては、睡眠呼吸障害 (sleep disordered breathing : SDB) が高頻度で発生する。SDBは通常、日中の呼吸器症状と慢性呼吸不全状態に先行して出現し、患者の生活の質 (quality of life : QOL) と予後に大きな影響を与える。ALSにおけるSDBを非侵襲的人工換気 (non-invasive ventilation : NIV) で管理すると、QOLと生存率が向上する。したがって、ALS患者のSDBを早期に検出し管理することが重要である<sup>2)</sup>。さらに呼吸不全が進行した場合には、気管切開下陽圧人工呼吸 (tracheostomy positive pressure ventilation : TPPV) が生存期間を延長するための選択

肢となる。

## II. 生命予後に関連する因子

ALS患者の半数は症状の発現から30カ月以内に死亡するが、患者の20%は5～10年間生存する<sup>3)</sup>。ALSの呼吸不全は、通常、疾患の進行期に顕在化する。呼吸器合併症、とくに換気低下、気管支クリアランスの低下による肺感染症がALSの死亡原因の大部分を占めている<sup>4)</sup>。

多変量モデルによる予後指標により、疾患の発症部位が球症状や呼吸症状であることが重要と考えられている。誤嚥性肺炎はALSの死亡原因の1つで、その結果生じる栄養失調も予後不良因子となっている<sup>5)</sup>。ALSにおける栄養失調の発生には嚥下障害に続発する食物摂取の減少と代謝亢進が二大要因と考えられている。ALS患者の約50～60%は代謝亢進状態にあるが、この代謝亢進が生存率の低下に関連している<sup>5)</sup>。ALSが代謝亢進状態となっている機序は不明であるが、筋ミトコンドリア機能不全の関与が想定されている<sup>6)</sup>。経皮的胃瘻チューブの挿入は、十分なカロリーと水分の摂取を保証し、嚥下障害がない場合でも、実質的な体重減少がある患者に提供されるべきである<sup>7)</sup>。肺活量が50%未満になると栄養失調が増加するため、胃瘻造設術の実施については、疾患経過の早い段階で話し合う必要がある<sup>7)</sup>。

### Ⅲ. ALS の呼吸筋機能障害

横隔膜の運動神経支配は横隔神経 (C3-5) からのもので、横隔神経は分岐して横隔膜の筋性部分を神経支配している。横隔膜の収縮により、筋肉のドームが尾側に下降し、胸腔内圧が低下し、肺への空気の流入を引き起こす。横隔膜は非常に可動性のよい筋肉で、最大吸気位では下降し平坦になり、最大呼気位では第 4-5 肋間のレベルまで上昇する。ヒトの横隔膜はほぼ同数のタイプ I とタイプ II の線維で構成されており、豊富な毛細管供給を有し、老化に耐性がある<sup>8)</sup>。筋紡錘は横隔膜には少数しか存在しないため、筋肉の伸張は横隔神経の興奮性をあまり抑制しない<sup>9)</sup>。横隔膜は強い収縮が可能で、深呼吸のようなゆっくりとした吸気と、咳の直前の速い吸気をつくりだす機能を有している。

吸気筋としては横隔膜が主たるものであるが、胸鎖乳突筋、僧帽筋、肋間筋、傍脊柱筋などの補助吸気筋も横隔膜に障害がある場合には呼吸筋としての重要性が増す。ただし、これらの補助吸気筋のキャパシティは横隔膜機能を完全に補償するほどは強くないため、重度の横隔膜筋力低下時は換気が低下し、低酸素血症と高 CO<sub>2</sub> 血症を招くことになる。

ALS における呼吸不全の主たる要因は横隔膜機能低下といえる。筋萎縮と代償性 (再神経支配による) リモデリングによって示される、横隔膜の重度の組織学的変化は、呼吸機能低下が軽度の ALS 患者にもすでに存在していることが多い (図 1)<sup>10)</sup>。

ALS 患者の呼吸状態を評価するために今日まで用いられてきた呼吸機能検査 (肺活量や最大吸気圧など) が、横隔膜筋萎縮の診断には不十分であることが示されている。座位での機能的残気量位 (functional residual capacity : FRC)、座位での最大吸気量 (inspiratory capacity : IC)、および sniff nasal inspiratory pressure (SNIP) の組み合わせは、遅発性横隔膜筋線維萎縮のマーカーとして、努力肺活量 (forced vital capacity : FVC) よりも適切とされる (表 1)<sup>10)</sup>。

ALS の呼吸困難は横隔膜機能障害と密接に関連しており、横隔膜の筋力低下は低換気の発生と生命予後にも関連している。したがって、ALS 患者の横隔膜の生理機能を正確に評価することは重要である。

体位と睡眠による FRC レベルと一回換気量の変化を知っておくことも、ALS の進行に合わせた呼吸管理を選択するうえで重要となる (図 2)<sup>11)</sup>。

生命予後ではなく NIV の開始時を判定する指標とし

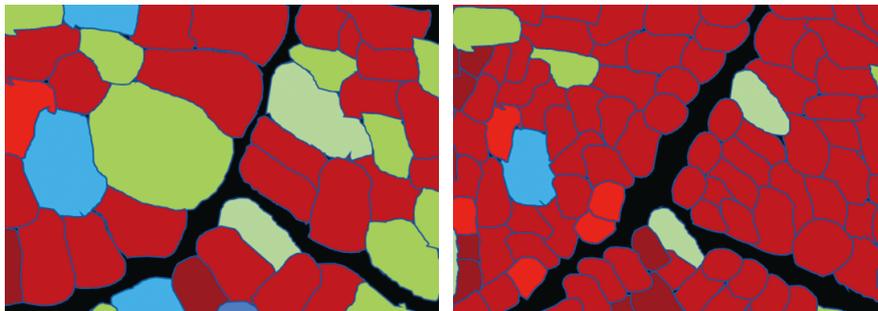


図 1 ALS の進行に伴う筋線維の割合の変化 (文献 10 より改変作図)

赤い筋線維 (Type-1) : 遅筋、有酸素運動で収縮力はそれほどないが持続力がある。緑と青い筋線維 (Type-2) : 速筋、無酸素運動で収縮力は強いがすぐ疲労する。ALS の進行にともない、筋線維が萎縮し、Denervation と Reinnervation を繰り返す結果、Type-1 の割合が増加してくる。

表 1 呼吸機能パラメータとタイプ I 筋線維の比率との多変量解析 (文献 10 より引用改変)

Independent variable	Regression coefficient	p-value
Sitting FRC % predicted	0.0041	0.00046
Sitting IC % predicted	-0.00078	0.01
SNIP % predicted	-0.0031	0.0031
All versus constant model	-	0.000043

FRC : 機能的残気量位, IC : 最大吸気量, SNIP : 鼻嗅ぎ吸気圧

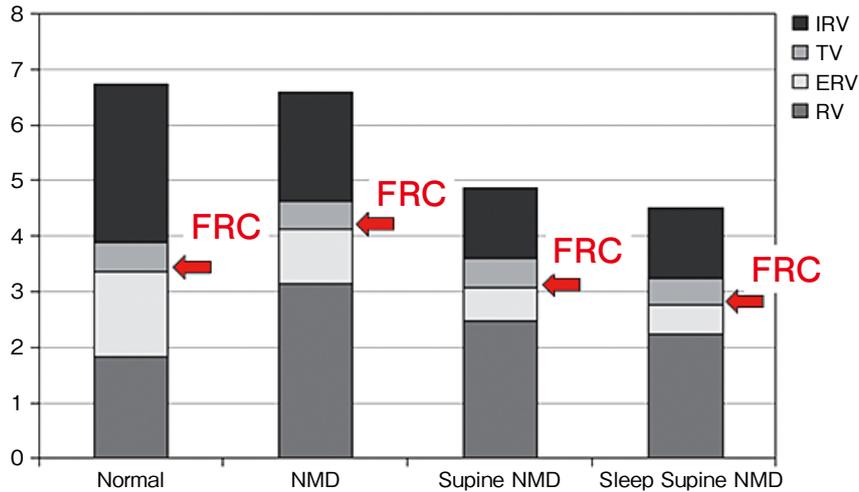


図2 健常人 (Normal) と神経筋疾患 (NMD) における体位と睡眠による FRC レベルと一回換気量の変化 (文献 11 より引用改変)

NMD 患者では、FRC レベルが仰臥位で低下し、眠るとさらに低下する。

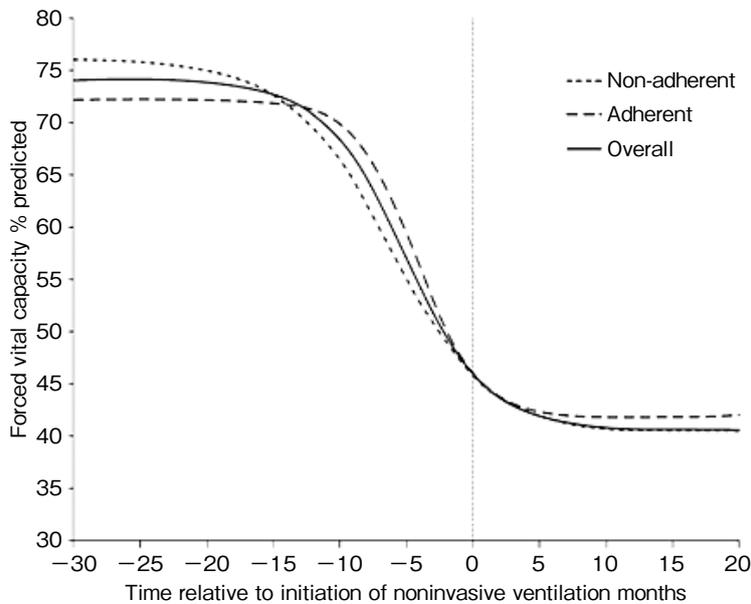


図3 NIV 開始前後の努力肺活量 (FVC) の変化 (文献 12 より引用改変)

ALS 患者の FVC は長期 NIV 導入 1 年前から急速に低下する。長期 NIV のアドヒアランス良好群の低下速度のほうがより急峻である。長期 NIV 開始後数年は、FVC はほぼ一定の値をとる。

て、FVC の変化が注目されている。NIV が必要となる 1 年ほど前から急速に FVC が低下する (75% から 40% へ) ことが報告されている (図 3)<sup>12)</sup>。

ALS は、吸気筋と呼気筋および上気道筋に影響を与える。気道の保護とクリアランスに不可欠な咳反射は、効果的な声門閉鎖と効率的な呼気筋機能に依存する。球障害 (bulbar dysfunction) は前者を損なうため、有効な咳ができない原因は、吸気・呼気筋力低下だけではないことに注意が必要である。咽頭筋と喉頭筋の

筋力低下は誤嚥のリスクを高め、気道異物の喀出力の脆弱さが加われば下気道感染症を高率に引き起こすことになる。

健常者の咳嗽時最大呼気流量 (PCF) は 360 ~ 400L/分を超える。有効な粘液喀出には、PCF 値 >160 ~ 200L/分が必要であり<sup>13)</sup>、神経筋障害患者の誤嚥性肺炎を予防するには、250 ~ 270L/分以上が必要とされる<sup>14)</sup>。

軽度の呼吸機能障害は、軽労作での疲労と睡眠の中断を引き起こし、QOL に悪影響を及ぼす。低酸素血

症は認知機能を損なう可能性があり<sup>15)</sup>、とくに認知予備力の低い集団では重要である。

#### IV. ALS の夜間 SDB

##### 1. 概論

ALSに限らず一般に、「高炭酸ガス血症は、夜つぐられ、夢の中でそだつ」といわれるが、夜間 SDB の中で“REM related hypoventilation”（夢を見る REM 睡眠での浅い呼吸）が重要となる<sup>16)</sup>。

上気道の開存性に対する姿勢と睡眠の影響について説明する。REM 睡眠が上気道の筋肉の活動に及ぼす影響はより明確で、とくに一時的な急速な眼球運動の期間（phasic REM）では、重力に抗する筋活動が減少し、オトガイ舌筋などの相性活動も大幅に減衰することが示されている。REM 睡眠状態は、ほぼすべての骨格筋が弛緩するため、上気道拡張筋の活動低下が顕著になる（図 4）<sup>17,18)</sup>。

また、健常者では REM 睡眠期にはほぼすべての骨格筋が弛緩する。補助吸気筋も同様に筋活動が消失することが知られている（図 5）<sup>18)</sup>。

健常人では横隔膜だけで十分な換気が維持でき REM 睡眠でも高 CO<sub>2</sub> 血症を惹起することはほぼないが、換気不全患者が REM 睡眠中に横隔膜だけで呼吸することは低換気を招き、高 CO<sub>2</sub> 血症を助長することになる。なぜなら、昼間の血液ガスで高 CO<sub>2</sub> 血症を伴う換気不全患者は、昼間の目が覚めているときにも、横隔膜+補助呼吸筋を総動員しても呼吸が浅く PaCO<sub>2</sub> が高い状態にあり、当該患者が REM 睡眠中に補助呼吸筋の援助がなくなり横隔膜だけで呼吸することになると、呼吸は小さくなり PaCO<sub>2</sub> はさらに上昇するためである。

呼吸器疾患（慢性閉塞性肺疾患〈chronic obstructive pulmonary disease : COPD〉+ 脊椎後側弯症）による II 型慢性呼吸不全患者の夜間の経皮炭酸ガスモニターの結果を図 6 に示す<sup>19)</sup>。

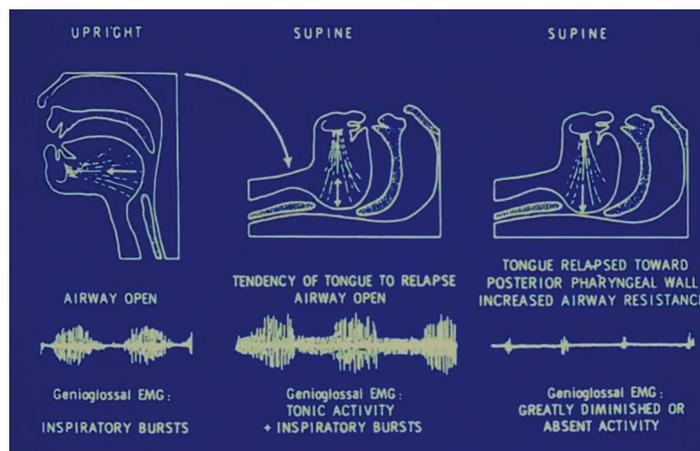


図 4 体位と睡眠がオトガイ舌筋の筋活動に及ぼす影響（文献 17 より引用）

仰臥位では持続的および吸気中の相性筋活動が認められるが、入眠により筋活動全般が顕著に低下する。

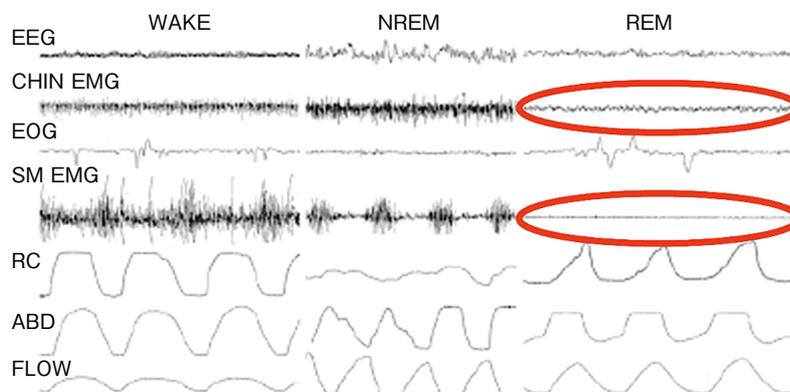


図 5 覚醒、NREM 睡眠期、REM 睡眠期の骨格筋筋電図の比較（文献 18 より引用）

REM 睡眠期に補助呼吸筋を含む骨格筋の筋活動がほぼ消失する。

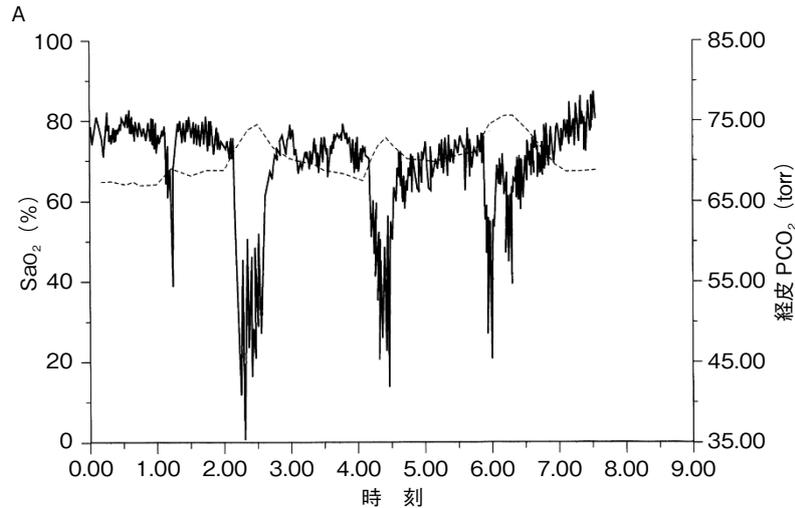


図6 II型慢性呼吸不全患者の夜間の $SpO_2 + PtCO_2$  モニターの様子 (文献19より引用改変)  
数時間おきにREM睡眠中に低換気による低酸素血症と高 $CO_2$ 血症が生じていることがわかる。

## 2. 神経筋疾患の physiologic respiratory vulnerabilities during sleep

REM睡眠中の睡眠時無呼吸、肺容量の減少、化学感受性の低下（高炭酸ガスと低酸素に対する換気応答は睡眠中に大幅に減少し、REM睡眠中には覚醒値の1/3未満に減少する）、および上気道拡張機能の障害は、神経筋疾患において重大な脆弱性になる。前述のように神経筋疾患における肺容量の減少は、睡眠および仰臥位によってさらに損なわれ、上気道の虚脱による低呼吸や無呼吸も加わり、低酸素血症が悪化する。

夜間低換気 (nocturnal hypoventilation) は30分間程度のREM睡眠期を通して低換気となり、連続して $SpO_2$ が低下し、 $PtCO_2$ が上昇する現象である。成人の夜間換気量には、①動脈 $Paco_2$ が10分を超えて55 mmHgを超える値に増加する、あるいは、②覚醒仰臥位の値に比べて動脈 $Paco_2$ が10 mmHgを超えて10分を超えて50 mmHgを超える値に増加するとの2つの定義がある。ALSは進行するにつれてREM睡眠が減少することが知られている (図7)<sup>20)</sup>。

また、神経筋疾患では健常者と異なり、REM睡眠期にも胸鎖乳突筋などの補助呼吸筋の活動が維持される場合もあることが報告されている (図8)<sup>20)</sup>。

REM睡眠の中でもまさに急速な眼球運動を生じている時期 (phasic REM) には、胸郭運動の低下を伴う一過性の一呼吸量の低下と低酸素血症が出現する。この呼吸イベントの大半は呼吸筋の weakness に起因する pseudo-central hypoapnea であることが知られてい

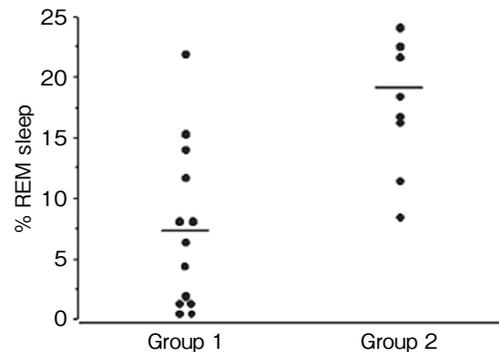


図7 横隔膜機能障害を有する神経筋疾患におけるREM睡眠時間の減少 (文献20より引用改変)

横隔膜機能障害を生じていない神経筋疾患 (Group 2) は全睡眠時間におけるREM睡眠時間の割合が健常者と同等であるが、横隔膜機能障害を生じると (Group 1) その割合は著しく減少する。

る。ただし、ALSの初期には閉塞性および中枢性の無呼吸もよく観察される呼吸イベントではある (図9)<sup>21)</sup>。

Pseudo-central hypoapnea は、閉塞性でも中枢性でもない、むしろ横隔膜の weakness による呼吸低下に起因しており、一般に、REM睡眠中の一過性の眼球運動のバースト中に生じる。REMアトニアが横隔膜機能障害によって悪化すると、PSG (polysomnography) 検査で胸部と腹部の両方の信号の可動域が完全に失われ、pseudo-central イベントとして表示される。Pseudo-central hypoapnea は、神経筋疾患における最も一般的なSDBを表す可能性があり、閉塞性または中枢性と誤診される可能性が最も高い。横隔膜筋電図検査、食道モニタリング、声門上圧モニタリングを用いることにより、神経筋疾患における睡眠障害呼吸イベントの

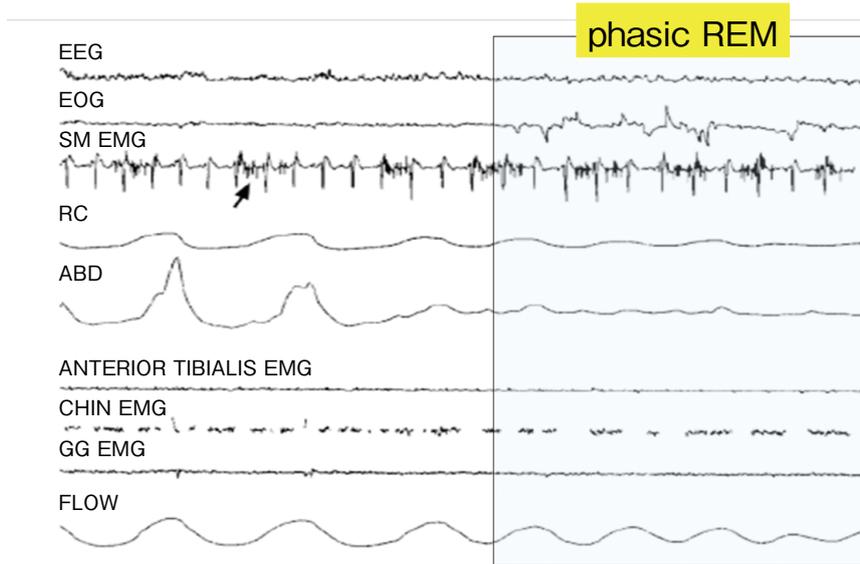


図8 神経筋疾患のREM睡眠期の呼吸筋活動 (文献20より引用改変)

神経筋疾患ではREM睡眠期にも胸鎖乳突筋 (SM) の筋活動が継続していることがわかる。横隔膜筋力の低下に対する適応の1つと考えられている。なお、phasic REM では pseudo-central hypopnea を生じている。

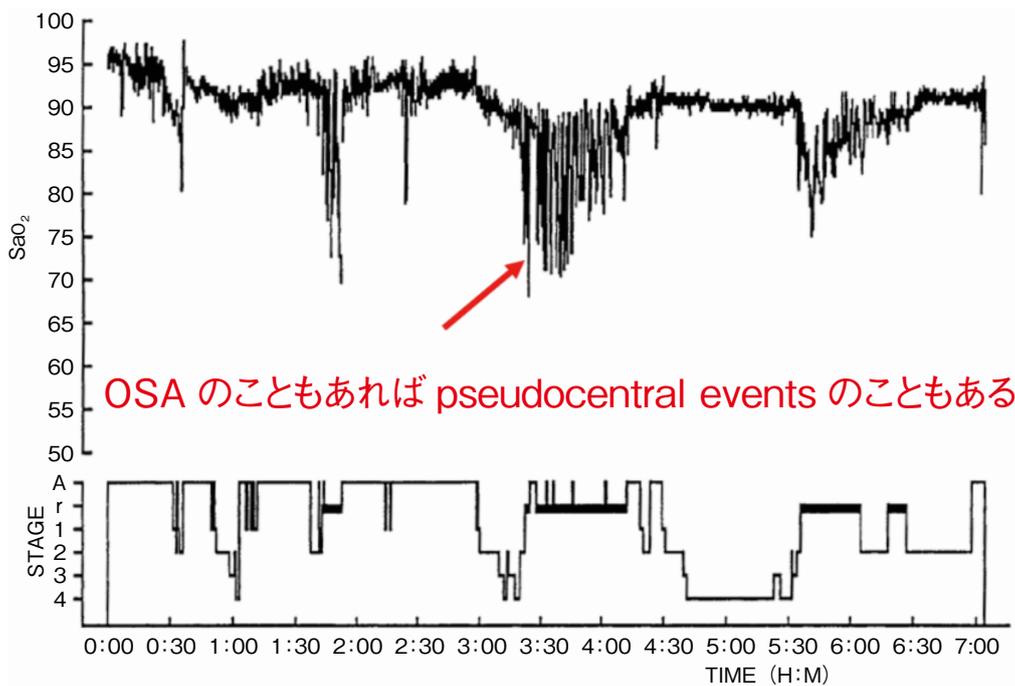


図9 神経筋疾患の夜間 SpO<sub>2</sub> モニターと睡眠ステージ (文献21より引用改変)

REM睡眠に相当する期間に夜間低換気 (nocturnal hypoventilation) と考えられる30分以上続く持続性の SpO<sub>2</sub> の低下が観察される。それに重畳するように一過性の SpO<sub>2</sub> の低下が多発している。睡眠ポリグラフ (PSG) 検査を行わなければ、閉塞性睡眠時無呼吸 (OSA) によるものか pseudo-central hypopnea によるものかは鑑別ができない。この症例では、ほぼ pseudo-central hypopnea によるものと考えられた。

タイプを、閉塞性ではなく横隔膜性としてより正確に分類できる (図10)<sup>22)</sup>。

球障害は、ALS、重症筋無力症、ポリオを含む多様な神経筋障害に認められる。球障害の存在は閉塞性イ

ベントに寄与すると予想されるかもしれないが、真の閉塞性イベントはまれである。ALSでは進行すると吸気筋力の低下に伴い吸気中の上気道にかかる陰圧の程度が小さくなり、気道狭窄や閉塞をきたすだけの陰圧

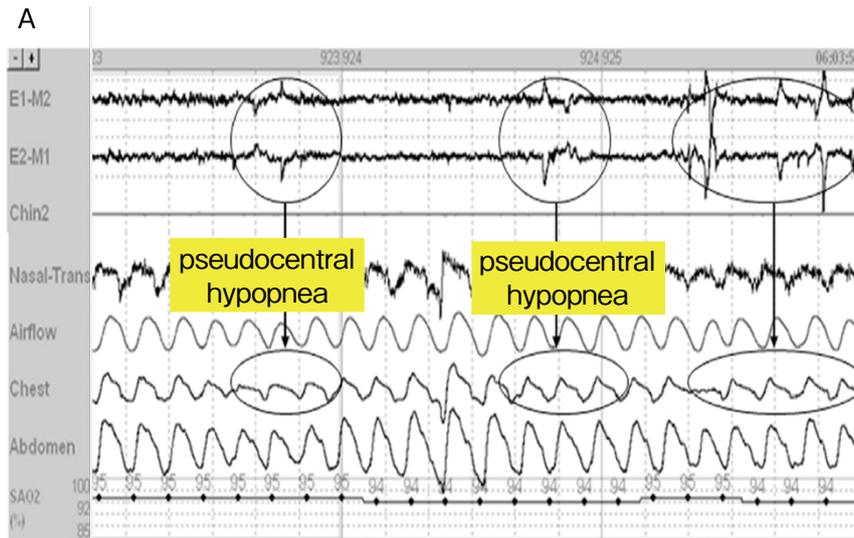


図 10 REM 睡眠中の神経筋疾患（横隔神経麻痺）の呼吸イベント（pseudo-central hypopnea）

（文献 22 より引用改変）

phasic REM に一致して胸部の動きが低下し、hypopnea を生じている。この症例のように胸部の動きが低下するケースが多いが、自験例の ALS などでは胸部・腹部ともに動きが低下する症例をよくみかける。

が発生しなくなることが知られている。ALS に関する研究では、球症状のある患者の 44% に低呼吸が見られたが、そのほとんどは閉塞性ではなく横隔膜筋力低下によるものとされた<sup>22)</sup>。

睡眠中の呼吸管理に NIV が用いられることが多く、生命予後と睡眠の質を改善することが知られている。ただし、拡張型心筋症などの心機能障害または重度の球麻痺の存在下では NIV は注意して用いる必要がある<sup>23)</sup>。NIV は、効果のないトリガー、オートトリガー、中枢性睡眠時無呼吸、声門閉鎖など、危険な呼吸イベントを引き起こすこともよくある。PSG 検査は、睡眠障害のイベントを正しく分類し、NIV によって引き起こされる呼吸イベントを特定し、NIV の設定を改善することにより、重要な診断および治療上の役割を果たす<sup>22)</sup>。

### 3. ALS の夜間 SDB のまとめ

ALS の夜間睡眠時の呼吸イベントは表 2 のようにまとめられる。

ALS の夜間 SDB の病状の進行に伴う経時的変化も重要となる。病期の進行で注意することは、病初期は吸気筋力があるため、閉塞性睡眠時無呼吸（obstructive sleep apnea : OSA）による SpO<sub>2</sub> 低下の割合が多いが、進行に伴い上気道の陰圧が弱まり OSA を生じなくなると、phasic REM に生じる補助呼吸筋活動の

表 2 ALS の夜間睡眠時の呼吸イベント

- ALS 患者はさまざまなタイプの SDB を有する。全睡眠時間が低下し、睡眠の分断が多くなり、REM 睡眠が減少（消失）する。
- 夜間の低換気と閉塞性睡眠時無呼吸（OSA）がよく観察される。なお、REM 睡眠期にも補助呼吸筋活動を保持する。
- SDB は、昼間の呼吸筋機能が正常な段階で、主として横隔膜の weakness に伴い、病期の早い段階で出現する。

さらなる低下による SpO<sub>2</sub> 低下（pseudo-central イベント）が増えてくると考えられている。これらの鑑別には PSG が必須となる<sup>22)</sup>。

## V. ALS での NIV などの換気補助

神経筋疾患の生存率はさまざまな支持療法により改善するが、中でも NIV などの換気補助が重要な役割を果たしている。この生存の改善は、デュシェンヌ型筋ジストロフィーなどのゆっくりと進行する疾患と同様に、ALS などの急速に進行する神経筋疾患でも認められる<sup>22)</sup>。

ALS において、NIV 導入による血液ガスの改善が報告されている（図 11）<sup>24)</sup>。

また、昼間の血液ガスで高 CO<sub>2</sub> 血症を呈していないが夜間のみ低換気が観察されるレベルの軽症の ALS 換気不全症例で、夜間の予防的な NIV が有効であることも示唆されている（図 12）<sup>25)</sup>。

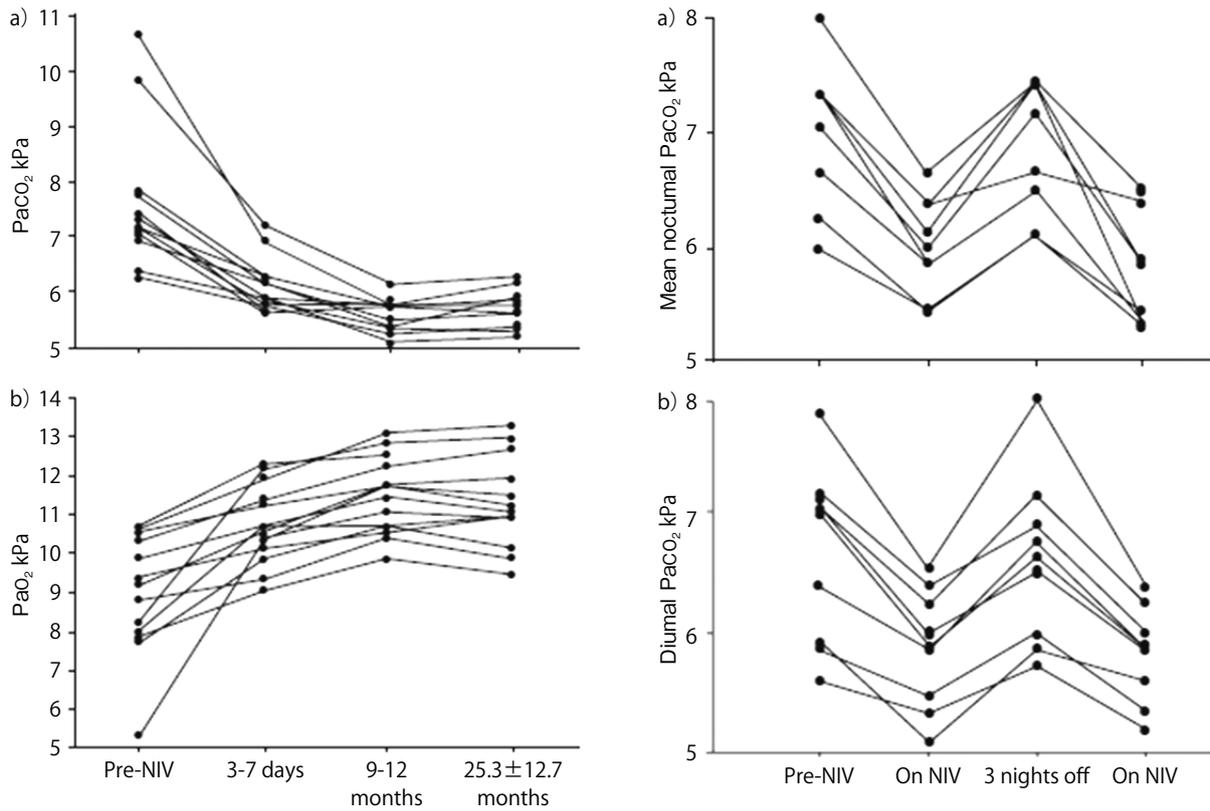


図 11 ALS における NIV 導入による血液ガスの改善 (文献 24 より引用改変)

長期 NIV により、約 2 年後まで PaO<sub>2</sub> が上昇し、PaCO<sub>2</sub> が低下した値を維持する。一時的に NIV を中断すると血液ガス所見は悪化し、再開で改善する。

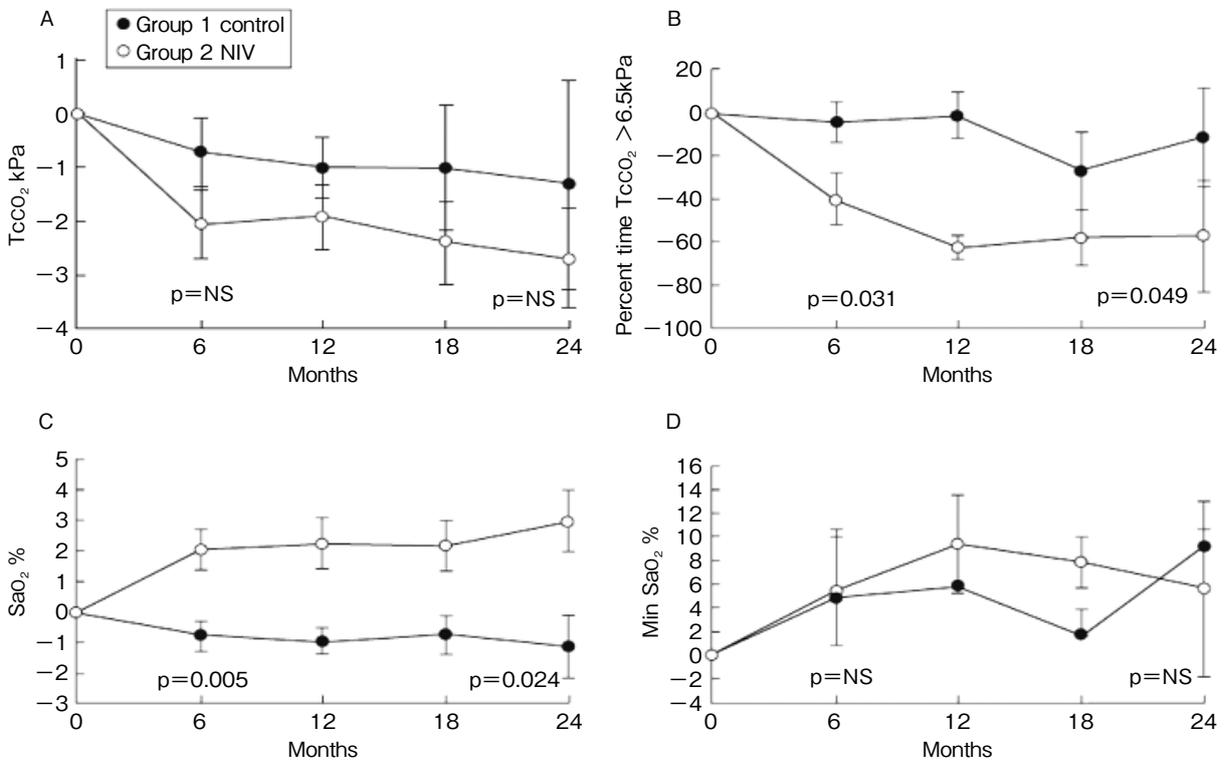


図 12 夜間睡眠時に低換気を有する ALS の長期 NIV の効果 (文献 25 より引用改変)

夜間睡眠時に低換気を有し、昼間は CO<sub>2</sub> が正常な神経筋疾患では、2 年以内に昼間の高 CO<sub>2</sub> 血症と随伴症状が出現してくる。昼間の高 CO<sub>2</sub> 血症が出現する前に予防的に夜間の NIV を開始することは有益と考えられる。

初期の研究では長期 NIV は球障害のある患者ではあまり有効ではないとされた<sup>23)</sup>が、最近の研究では球症状の有無にかかわらず睡眠と予後を有意に改善させることが報告されている<sup>26, 27)</sup>。

ALS が進行すると嚥下障害から誤嚥を生じやすくなり、NIV では有効な換気補助が困難となってくる。また、呼吸筋力の低下がさらに進行すると NIV で可能なサポート圧では十分な換気が見込めなくなる。こう

した進行した ALS では、希望する症例では、TPPV が導入されることになる。生命予後の観点では、TPPV は NIV より明らかに有効な換気方法といえる<sup>28)</sup>。

長期 NIV から TPPV への移行率は、国家により頻度が異なる。日本 27%、仏国 5%、米国 3%と報告されている<sup>29)</sup>。また、著者の経験では、ある時点で NIV を継続するより TPPV のほうが患者にとって楽になるため、TPPV を希望する症例の場合には、TPPV への

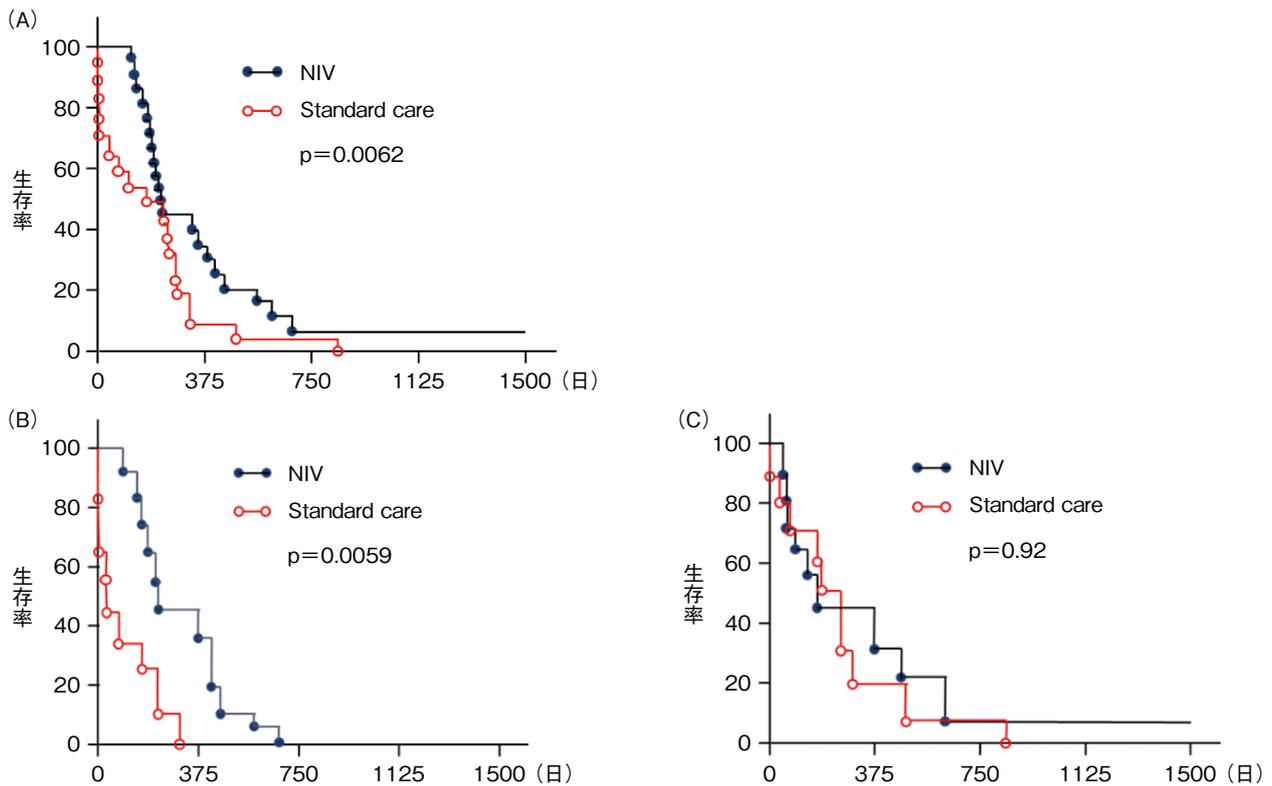


図 13 ALS における球症状の有無別の長期 NIV の有効性の差 (文献 23 より引用改変)

長期 NIV は ALS の生命予後を改善する (A)。球症状の有無でそれぞれ予後改善効果を見ると、球症状のない ALS は長期 NIV で有意に予後が改善する (B) が、球症状のある ALS は予後の改善が得られていない (C)。

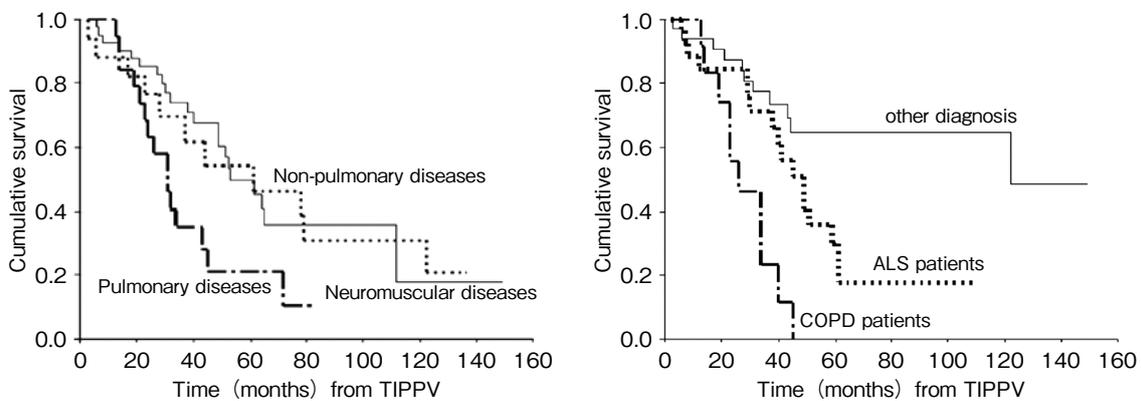


図 14 TPPV の効果—ALS、肺疾患、胸郭疾患の比較 (文献 28 より引用改変)

神経筋疾患は肺疾患と比較し、長期 TPPV による生命予後の改善が望める。

移行時期を逸さないよう注意する必要がある。

## VI. NIV で生じる SDB—PSG の有用性<sup>30,31)</sup>

NIV は、主観的な睡眠の質とさまざまな睡眠構築などの客観的な睡眠の質を改善することが知られている。ただし、長期 NIV が有効な患者を選択することが重要であることは勿論であるが、NIV 中に非同期・呼吸低下・閉塞性イベント・中枢性イベント・pseudo-central hypopnea などが生じないように設定がなされているかどうかとも重要となる。これらの評価に NIV 機器ログデータ、PtcCO<sub>2</sub> モニターを併用する PSG を用いる必要がある。こうしたデータをもとに、より適切な NIV の設定を探っていくことになる<sup>30,31)</sup>。

PSG で判明する NIV 下の呼吸イベントをいくつか提示する。

### 1. 中枢性無呼吸 (central apnea)

NIV のモードを S-mode で用いるときなどに、一時的に過換気になり PaCO<sub>2</sub> が低下すると、中枢性無呼吸 (central apnea) を生じることがある (図 15)<sup>22)</sup>。

### 2. 閉塞性無呼吸 (obstructive apnea)

NIV 中に上気道の狭窄や閉塞を生じると閉塞性無呼吸 (obstructive apnea) や低呼吸を生じることがある (図 16)<sup>32)</sup>。EPAP を増やすと上気道が開くことが多い。

### 3. Hypocapnia による声帯の閉鎖 (狭窄)

また、筋ジストロフィーの症例で最初に報告されたことであるが、NIV 下の過換気で PaCO<sub>2</sub> が低下し、著しい呼吸性アルカローシスになると、生体防御反応として、声帯が閉じる現象が発生する。健常者でも同様の現象が観察される<sup>33)</sup>。また、NIV 下の声帯閉塞す

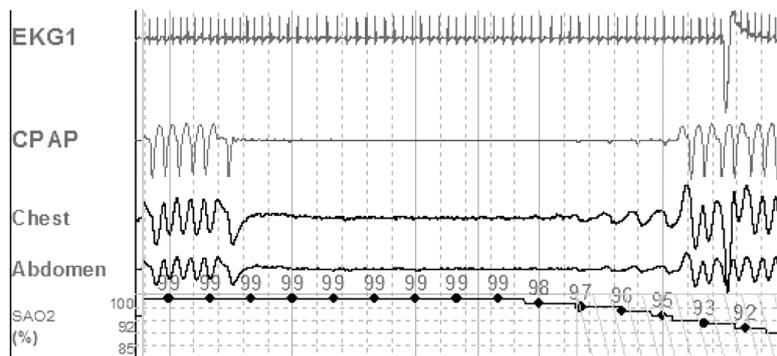


図 15 NIV 中に生じた中枢性無呼吸 (central apnea) (文献 22 より引用改変)

一時的にオートトリガーによる過換気で PaCO<sub>2</sub> が低下すると、中枢性無呼吸 (central apnea) を生じる。

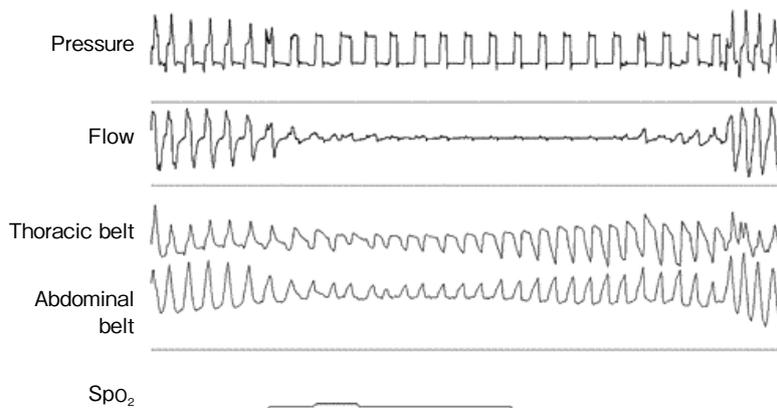


図 16 NIV 中に生じた閉塞性無呼吸 (obstructive apnea) (文献 32 より引用改変)

NIV 中に上気道が閉塞するとマスク内圧が周期的に上昇していても閉塞性無呼吸 (obstructive apnea) を生じる。胸部と腹部の動きが逆位相になっているのが上気道閉塞の証拠になる。

る現象は、CO<sub>2</sub>付加で解除されることも報告されている<sup>33)</sup>。

#### 4. フロッピーエピグロティス (floppy epiglottis)

持続気道陽圧 (continuous positive airway pressure : CPAP) あるいは NIV 中の呼気気道陽圧 (expiratory positive airway pressure : EPAP) や吸気気道陽圧 (inspiratory positive airway pressure : IPAP) で、軟弱な喉頭蓋が尾側に押されて声帯を閉塞するイベントが出現する。ALS や多系統萎縮症でよく観察される。CPAP や NIV で気道内圧をかければかけるほど喉頭蓋は声帯側に押し付けられ閉塞がより重度となる<sup>34)</sup>。

#### 5. フェイスマスク換気による舌の後方変位による上気道閉塞<sup>35)</sup>

神経筋疾患では鼻マスクによる NIV では開口してリークが大きくなるため有効な換気補助ができないことがよくある。近年では材質のよいフェイスマスクが作られるようになり、NIV 中の口を閉じられない症例を対象に、神経筋疾患のみならず呼吸器疾患でも、フェイスマスクが多用されるようになってきている。フェイスマスクでの NIV では、下顎を後方に押すと同時に口腔にかかる IPAP などの圧力で、舌が後方に変位して上気道を閉塞し、NIV 中に OSA を頻発する症例が少なからずある。このような症例では、NIV で上気道の閉塞部位を開放するため、さらに高い EPAP や IPAP が選択されることが多いが、逆に、OSA の程度も頻度

も増悪する結果となる。そこで、フェイスマスクを鼻マスクに変更し、リップシールで口を塞ぐと、OSA がほぼ消失する。球症状のある ALS 症例ではフェイスマスクによる OSA の誘発を生じやすいと考えられるので、とくに注意が必要である。

### VII. PSG にもとづいた NIV 設定

呼吸管理上、① OSA による SpO<sub>2</sub> の低下と、② phasic REM に補助呼吸筋活動のさらなる低下で生じる SpO<sub>2</sub> の低下 (pseudo-central hypopnea) を区別する必要がある。なぜなら、ALS の REM 睡眠期の低換気に重畳する短期間の SpO<sub>2</sub> 低下の原因により NIV 設定変更が異なるためである。Phasic REM による低呼吸 (pseudo-central hypopnea) が原因であれば、対策として IPAP ↑ or backup 呼吸数 ↑ が行われ、OSA が原因であれば EPAP ↑ で対応することになる<sup>11)</sup>。PSG で判明する NIV 下の SDB の種類を表 3 に示す。

また、ALS に対する NIV の設定に関して、通常の設定 (US) と吸気筋努力を参考にした設定 (PHYS) を比較する研究がある<sup>36)</sup>。2つの方法で設定された、サポート圧 (PSV) と EPAP (PEEPe) の比較を図 17 に示す。

また、2つの設定の睡眠データの比較から、低い EPAP を用いた、吸気筋努力を考慮した設定 (PHYS) のほうがよい睡眠をもたらすことも判明した (表 4)。神経筋疾患では、NIV の開始時の設定として EPAP を低めにすることが推奨される。その後、OSA 成分を有

表 3 ALS を含む神経筋疾患に対する NIV 中の呼吸イベントと PSG 上の特徴的所見およびその対応方法 (文献 11 より引用改変)

Sleep Disorder	Causes	Polysomnographic Features	Resolution Options
Pseudo-central events	Diaphragm weakness, REM-related atonia	Reduced chest relative to abdomen signal. Positional variability : best sleep on the weaker side. Occurs in phasic REM.	Back-up rate, increase IPAP-EPAP gradient (pressure support)
Hypoventilation	Low lung volumes, decreased ventilatory response to hypercarbia from weakness and/or hypercapnia	PaCO <sub>2</sub> > 55mmHg for > 10min, or a > 10-mmHg increase in PaCO <sub>2</sub> to > 50mmHg for 10min. Hypoxemia but no saw-tooth. Worse in REM.	Increase IPAP-EPAP gradient (pressure support)
Obstructive sleep apnea	Neurologic : pharyngeal hypotonia or neuropathy, bulbar symptoms Anatomic/structural : macroglossia, low volumes	Chest/abdomen signals in phase opposition, snoring, flow limitation, arousals terminate events. Saw-tooth desaturations. Worse in the supine position or in REM.	Increase the EPAP for obstructive apneas Increase IPAP for obstructive hypopneas
Cheyne-Stokes/periodic breathing	High loop gain, heart failure	Proportional decrease in chest/abdomen signals. Arousals at peak ventilation. Usually absent in REM. Cycle ≥ 40s in heart failure.	Treat heart failure. Acclimation. Automatic servoventilation.

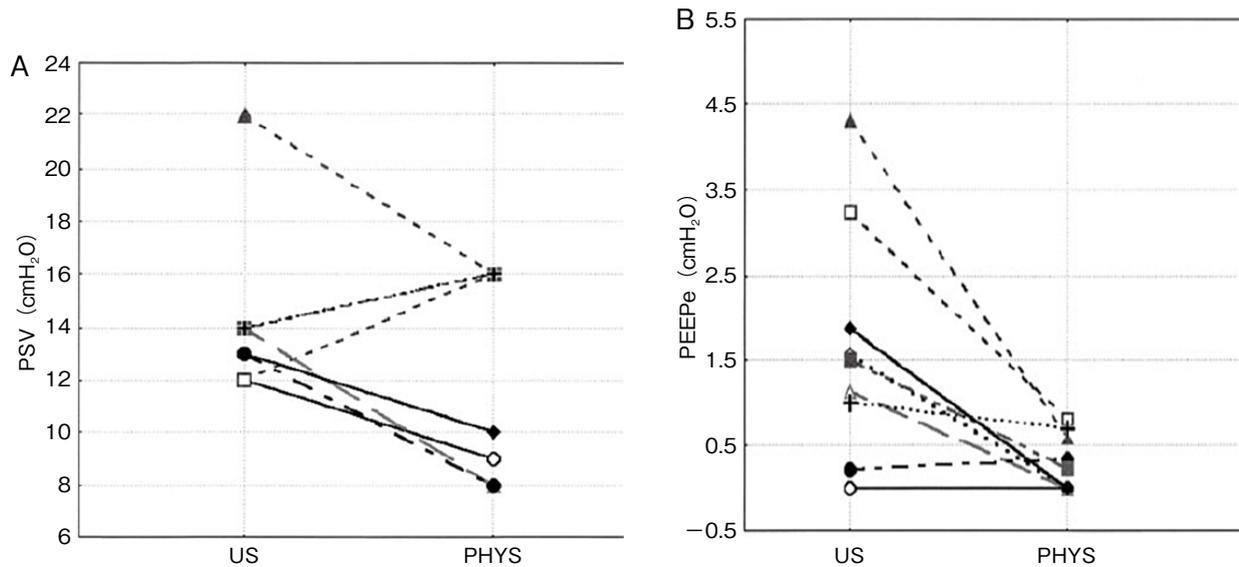


図 17 通常の設定 (US) と吸気筋努力を参考にした設定 (PHYS) における、サポート圧 (PSV) と EPAP (PEEPe) の比較 (文献 36 より引用改変)

吸気筋努力を参考にした設定 (PHYS) では、神経筋疾患の EPAP (PEEPe) は 1.0cmH<sub>2</sub>O 以下となっている。神経筋疾患では高い EPAP に抗して呼気を行うことの困難さが窺える。

表 4 通常の設定 (US) と吸気筋努力を参考にした設定 (PHYS) における PSG による夜間睡眠状態の比較 (文献 36 より引用改変)

	US	PHYS	p Value
TST, min	281.1 ± 41.6	346.4 ± 99.9	n.s.
SE, % of TST	66.5 ± 22.4	80.7 ± 9.6	0.01
SWS, % of TST	17.7 ± 9.81	25.1 ± 10.8	n.s.
REM, % of TST	8.9 ± 7.4	17.3 ± 5.4	<0.05
Arousal index, events/h	29.9 ± 17.2	16 ± 12.6	0.01
ODI, events/h	27.5 ± 25.2	8.2 ± 8.5	<0.05
SaO <sub>2</sub> , nadir, %	67.8 ± 14.3	85.5 ± 4.5	0.0009
TST <sub>90</sub> , %	31.3 ± 29.8	7.2 ± 9	<0.05
NREM ineffective efforts, events/h	62.5 ± 75.1	15 ± 20	<0.05

吸気筋努力を参考にした設定 (PHYS) のほうが、夜間の覚醒指数、SpO<sub>2</sub> 低下イベント数 (ODI)、最低 SpO<sub>2</sub> 値、低酸素下での睡眠時間などで有意に安全でよい睡眠が得られていた。

する症例では EPAP を増加させればよいと思う。

## VIII. さいごに

ALS を中心に神経筋疾患の呼吸管理に関して解説した。一般の呼吸器疾患 (肺結核後遺症や COPD など) と異なる解剖学的・生理学的特徴があるため、呼吸器科医や ICU などの救命救急医は、神経筋疾患の呼吸管理にあたっては細心の注意が必要と思われる。著者自身も、神経筋疾患の換気不全症例に対して、呼吸器疾患で培った呼吸管理手法を用いても、全く歯が立た

ない症例を多く経験してきた。何度も痛い目に遭い、神経筋疾患について初心に戻って勉強した。文献にあたると同時に、これまでに経験したさまざまな神経筋疾患患者の NIV 下の PSG データなどを読みかえした。今回、発表の機会をいただけたので、上記の経験を神経筋疾患の呼吸管理としてまとめてみた。呼吸管理にかかわる医療者の方々に、少しでもお役立ていただければ幸いである。

本稿の著者には規定された COI はない。

## 参考文献

- 1) Riva N, Agosta F, Lunetta C, et al : Recent advances in amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol*. 2016 ; 263 : 1241-54.
- 2) Radunovic A, Annane D, Rafiq MK, et al : Mechanical ventilation for amyotrophic lateral sclerosis/motor neuron disease (Review). *Cochrane Database Syst Rev*. 2017 ; 10 : CD004427.
- 3) Chio A, Logroscino G, Hardiman O, et al : Prognostic factors in ALS : a critical review. *Amyotroph Lateral Scler*. 2009 ; 10 : 310-23.
- 4) Chatwina M, Toussaintb M, Gonçalvesc MR, et al : Airway clearance techniques in neuromuscular disorders : a state of the art review. *Respir Med*. 2018 ; 136 : 98-110.
- 5) Desport JC, Torny F, Lacoste M, et al : Hypermetabolism in ALS : correlations with clinical and paraclinical parameters. *Neurodegener Dis*. 2005 ; 2 : 202-7.
- 6) Dupuis L, Gonzalez de Aguilar JL, Echaniz-Laguna A, et al : Muscle mitochondrial uncoupling dismantles neuromuscular junction and triggers distal degeneration of motor neurons. *PLoS One*. 2009 ; 4 : e5390.
- 7) Andersen PM, Borasio GD, Dengler R, et al : Good practice in the management of amyotrophic lateral sclerosis : clinical guidelines. An evidence-based review with good practice points. EALSC Working Group. *Amyotroph Lateral Scler*. 2007 ; 8 : 195-213.
- 8) Mizuno M : Human respiratory muscles : fibre morphology and capillary supply. *Eur Respir J*. 1991 ; 4 : 587-601.
- 9) Duron B, Jung-Caillol MC, Marlot D : Myelinated nerve fiber supply and muscle spindles in the respiratory muscles of cat : quantitative study. *Anat Embryol*. 1978 ; 152 : 171-92.
- 10) Guimarães-Costa R, Similowski T, Rivals I, et al : Human diaphragm atrophy in amyotrophic lateral sclerosis is not predicted by routine respiratory measures. *Eur Respir J*. 2019 ; 53 : 1801749.
- 11) Aboussouan LS : Sleep-disordered breathing in neuromuscular disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015 ; 191 : 979-89.
- 12) Panchabhai TS, Cabodevila EM, Pioro EP, et al : Pattern of lung function decline in patients with amyotrophic lateral sclerosis : implications for timing of noninvasive ventilation. *ERJ Open Res*. 2019 ; 5 : 00044-2019.
- 13) Chatwin M, Ross E, Hart N, et al : Cough augmentation with mechanical insufflation/exsufflation in patients with neuromuscular weakness. *Eur Respir J*. 2003 ; 21 : 502-8.
- 14) Kang SW, Bach JR : Maximum insufflation capacity : vital capacity and cough flows in neuromuscular disease. *Am J Phys Med Rehabil*. 2000 ; 79 : 222-7.
- 15) Newsom-Davis IC, Lyall RA, Leigh PN, et al : The effect of non-invasive positive pressure ventilation (NIPPV) on cognitive function in amyotrophic lateral sclerosis (ALS) : a prospective study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2001 ; 71 : 482-7.
- 16) 坪井知正 : 特集 実地診療に役立つ睡眠時無呼吸症候群 (SAS) と睡眠関連低換気障害の現況と課題 I. 睡眠呼吸障害の種類, 病態生理と診断 肥満低換気症候群を含む睡眠関連低換気の種類と病態生理. *医学書院 呼吸器ジャーナル*. 2019 ; 67 : 414-23.
- 17) Morgan EJ, Zwillich CW : The obesity-hypoventilation syndrome. *West J Med*. 1978 ; 129 : 387-93.
- 18) Arnulf I, Similowski T, Salachas F, et al : Sleep disorders and diaphragmatic function in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000 ; 161 : 849-56.
- 19) Moxham J : *Assisted Ventilation*, 2nd ed. London, BMJ Publishing, 1994, pp89.
- 20) Arnulf I, Similowski T, Salachas F, et al : Sleep disorders and diaphragmatic function in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000 ; 161 : 849-56.
- 21) Ferguson KA, Strong J, Ahmad D, et al : Sleep-disordered breathing in amyotrophic lateral sclerosis. *Chest*. 1996 ; 110 : 664-9.
- 22) Aboussouan LS, Mireles-Cabodevila E : Sleep-disordered breathing in neuromuscular disease : diagnostic and therapeutic challenges. *Chest*. 2017 ; 152 : 880-92.
- 23) Bourke SC, Tomlinson M, Williams TL, et al : Effects of non-invasive ventilation on survival and quality of life in patients with amyotrophic lateral sclerosis : a randomised controlled trial. *Lancet Neurol*. 2006 ; 5 : 140-7.
- 24) Mellies U, Ragette R, Schwake CD, et al : Long-term non-invasive ventilation in children and adolescents with neuromuscular disorders. *Eur Respir J*. 2003 ; 22 : 631-6.
- 25) Ward S, Chatwin M, Heather M, et al : Randomised controlled trial of non-invasive ventilation (NIV) for nocturnal hypoventilation in neuromuscular and chest wall disease patients with daytime normocapnia. *Thorax*. 2005 ; 60 : 1019-24.
- 26) Berlowitz DJ, Howard ME, Fiore JF Jr, et al : Identifying who will benefit from non-invasive ventilation in amyotrophic lateral sclerosis/motor neurone disease in a clinical cohort. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2016 ; 87 : 280-6.
- 27) NICE, National Institute for Health and Care Excellence. *Motor neurone disease : assessment and management*. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng42> (2020年10月13日閲覧)
- 28) Marchese S, Coco DL, Coco AL : Outcome and attitudes toward home tracheostomy ventilation of consecutive patients : a 10-year experience. *Respir Med*. 2008 ; 102 : 430-6.
- 29) Morelot-Panzini C, Bruneteau G, Gonzalez-Bermejo J : NIV in amyotrophic lateral sclerosis: The 'when' and 'how' of the matter. *Respirology*. 2019 ; 24 : 521-30.
- 30) Dorst J, Ludolph AC : Non-invasive ventilation in amyotrophic lateral sclerosis. *Respir Med*. 2001 ; 95 : 101-10.

- trophic lateral sclerosis. *Ther Adv Neurol Disord.* 2019 ; 12 : 1756286419857040.
- 31) D'Cruz RF, Murphy PB, Kaltsakas G : Sleep disordered breathing in motor neurone disease. *J Thorac Dis.* 2018 ; 10 (Suppl 1) : S86-S93.
  - 32) Gonzalez-Bermejo J, Perrin C, Janssens JP, et al : Proposal for a systematic analysis of polygraphy or polysomnography for identifying and scoring abnormal events occurring during non-invasive ventilation. *Thorax.* 2012 ; 67 : 546-52.
  - 33) Jounieaux V, Aubert G, Dury M, et al : Effects of nasal positive-pressure hyperventilation on the glottis in normal awake subjects. *J Appl Physiol.* 1995 ; 79 : 176-85.
  - 34) Shimohata T, Tomita M, Nakayama H, et al : Floppy epiglottis as a contraindication of CPAP in patients with multiple system atrophy. *Neurology.* 2011 ; 76 : 1841-2.
  - 35) Madeiro F, Andrade RGS, Piccin VS, et al : Transmission of oral pressure compromises oronasal CPAP efficacy in the treatment of OSA. *Chest.* 2019 ; 156 : 1187-94.
  - 36) Fanfulla F, Delmastro M, Berardinelli A, et al : Effects of different ventilator settings on sleep and inspiratory effort in patients with neuromuscular disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005 ; 172 : 619-24.