

Duchenne 型筋ジストロフィーの人工呼吸管理とその予後

多田羅勝義 神野 進*

IRYO Vol. 62 No. 10 (566-571) 2008

要 旨

筋ジストロフィー専門27施設へ入院中の Duchenne 型筋ジストロフィー (DMD) を対象としてその管理状況を検討した。検討資料として、1999年から毎年1回実施してきた筋ジストロフィー病棟入院患者実態調査結果 (2005-2007年分) を用いた。対象は、年齢、障害度、人工呼吸実施率等から判断すると大多数が進行例であった。人工呼吸導入年齢は 21.4 ± 4.9 歳で、その方法は69%が非侵襲的陽圧人工呼吸であったが、30歳を境に気管切開例が増加していた。一方、入院後新たに人工呼吸導入となった275例を検討した結果、初回導入時には93.8%が非侵襲的陽圧人工呼吸であった。またその5年生存率は85%であった。死亡例は108例で死亡時年齢は 29.5 ± 6.2 歳であった。死因は心不全が54例 (49.1%)、呼吸不全14例 (12.7%)、呼吸器感染症9例 (8.2%) であった。また2例の不整脈死も確認された。人工呼吸導入により DMD の寿命は約10年延長した。入院による詳細な観察、迅速な呼吸管理が好成績につながったと思われる。しかし非侵襲的陽圧人工呼吸での死亡例の37%が呼吸不全であったことは、その管理方法あるいは限界について今後検討が必要なことを示唆した。

キーワード Duchenne 型筋ジストロフィー, 人工呼吸, 生存率, 心不全死

緒 言

かつて全国の筋ジストロフィー病棟にはかろうじて歩行可能な Duchenne 型筋ジストロフィー (以下 DMD) の小児が多数入院していた。現在 DMD 小児患者の多くは在宅療養となり、入院例は年長者が中心となってきた。また、1980年代中頃から換気不全例に対し、積極的に人工呼吸が導入されるようになった。この傾向は1990年代に入り非侵襲的陽圧人工呼吸が用いられるようになりさらに勢いを増した。1999年、厚生省 (現厚生労働省) 精神・神経疾患研究委託費による筋ジストロフィー患者のケアシ

ステムに関する総合研究班では、筋ジストロフィーの呼吸障害等の基本的病態を把握して治療に関する研究を行うこと等を目的に、筋ジストロフィー病棟入院患者のデータベース構築に着手した。その後同研究は、筋ジストロフィーのケアシステムと QOL 向上に関する総合的研究班 (2002-2004年度) さらに筋ジストロフィーの療養と自立支援のシステム構築に関する研究班 (2005-2007年度) に引き継がれた。

今回2005-2007年度研究班の調査データより、DMD の人工呼吸管理およびその予後について検討したので報告する。

国立病院機構徳島病院小児科 *国立病院機構刀根山病院神経内科
別刷請求先: 多田羅勝義, 国立病院機構徳島病院小児科 〒776-8585 徳島県吉野川市鴨島町敷地
(平成20年2月29日受付, 平成20年9月12日受理)

Management of Mechanical Ventilation and Prognosis in Duchenne Muscular Dystrophy
Katsunori Tataru, Susumu Shinno *NHO Tokushima National Hospital, *NHO Toneyama National Hospital
Key Words: Duchenne muscular dystrophy, mechanical ventilation, percentage survival, heart failure

方法・対象

方法は過去の調査¹⁾と同様、政策医療として筋ジストロフィー医療を実践している全国27施設へのアンケート調査とした。調査項目のうちとくに、生年月日、入院年月日、診断名、診断の根拠、障害度、人工呼吸の有無（その方法）、気管切開の有無、酸素使用の有無、人工呼吸導入時年齢、現在の状況を検討項目とした。死亡例については、別に死亡票を作成、診断名、死亡年月日、死因、剖検の有無を調査した。一部不明の項目はあったが、回答率は100%であった。

評価は、検討項目により2007年度調査登録例あるいは2005-2007年度研究登録例を用いて行った。また、入院後新たに人工呼吸導入となった症例の縦断的検討においては1999年度以降9年間のすべての登録例を対象とした。

人工呼吸導入例の予後を検討する目的でKaplan-Meier法により生存分析を行った。アウトカムは死亡とし、統計ソフトはJMP5.1 (SAS Ins.)を用いた。

対象およびその背景

1. DMD入院数

2005年；848例(38.7%)、2006年；805例(38.0%)、2007年；793例(38.4%)であった。()は筋ジストロフィー病棟全入院患者に対する割合である。死亡例は、2005年；23例、2006年；38例、2007年；47例であった。なお2007年度の登録例のうち、新規入院は66例(うち40例は人工呼吸例)、一方退院は29

例(うち19例は人工呼吸例)であった。入院後新たに人工呼吸導入となった症例は275例であった。

2. 年齢(2007年度入院例)

年齢は 28.0 ± 7.7 歳(平均±標準偏差)、25-30歳が最も多く178名、次いで30-35歳が170名、20-25歳167名、一方10歳代は127名、10歳未満は3名であった。

3. 障害度(2007年度入院例)

障害度分類は、厚生省研究班の8ステージ分類によった。ステージⅧ(座位保持不能)が対象の72%を占め、ステージⅤ,Ⅵはそれぞれ8名、40名であった。ステージⅧの年齢分布をみると、14-40歳と非常にばらつきが大きかった。13歳以下は9名入院していたが、この年齢層も含め歩行可能(ステージⅣ以下)な患者はいなかった。

4. 死亡例

登録された死亡例は、2005年；23例、2006年；38例、2007年；47例、計108例であった。

結 果

1. 人工呼吸

1) 2007年度登録例での検討(横断的資料)

人工呼吸導入年齢：2007年度入院例に退院例、死亡例を含めた全登録例で人工呼吸導入年齢の記載のあった583名をみると、 21.4 ± 4.9 歳(平均±標準偏差)であった。その分布を図1に示した。

人工呼吸方法：2007年度登録869例中694例が人工呼吸例であったが、そのうち69.0%が非侵襲的陽圧人工呼吸、31.0%が気管切開による人工呼吸であった。両者を年齢別に検討(図2)すると、30歳頃ま

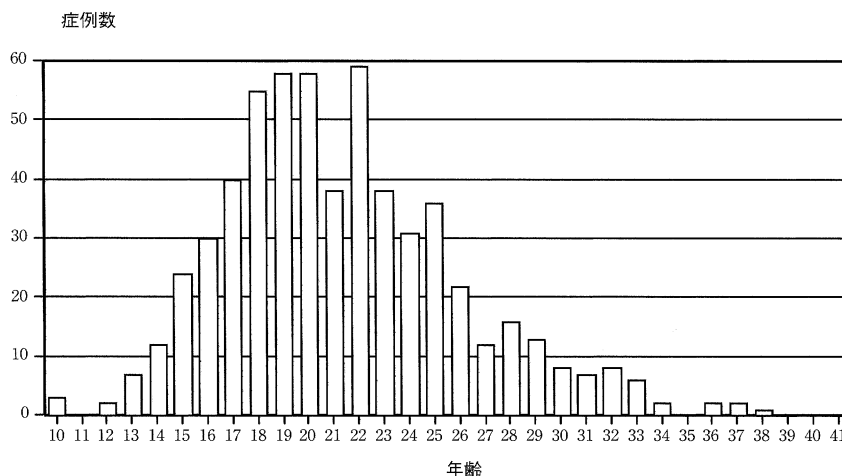


図1 人工呼吸導入時年齢

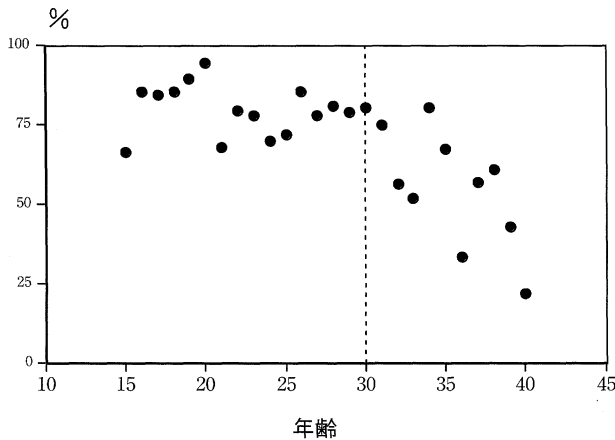


図2 年齢別人工呼吸方法
●：非侵襲的陽圧人工呼吸の割合

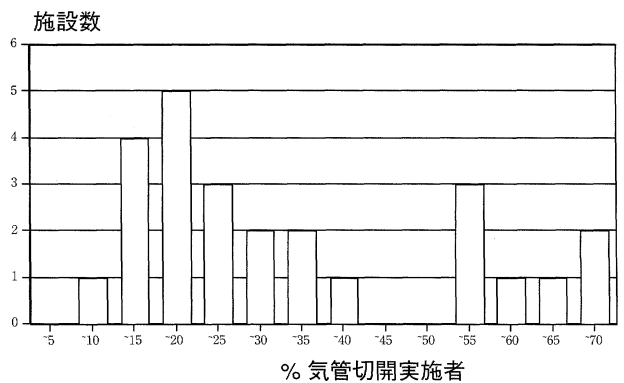


図3 施設別気管切開実施率
%気管切開実施者：人工呼吸症例のうち、気管切開実施者の割合

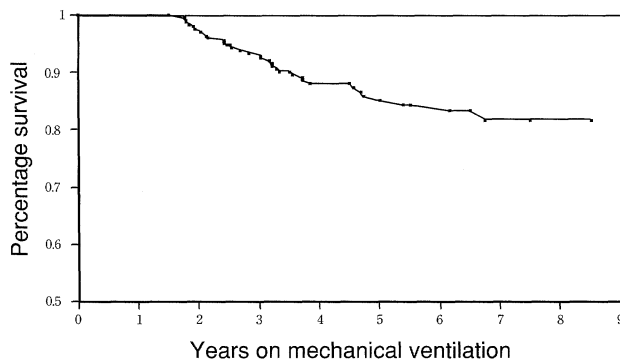


図4 人工呼吸導入例の生存曲線

では非侵襲的陽圧人工呼吸が75%前後であるが、以後減少していた。施設別の気管切開実施率（気管切開による人工呼吸例／全人工呼吸例）を図3に示したが、最高70.0%、最低は8.3%と、施設間で大きな差がみられた。人工呼吸を実施せず気管切開のみ施行例は4例、気管切開を実施しているが非侵襲的陽圧人工呼吸という例が3例あった。

酸素：2007年度登録例で酸素使用は121例、非侵襲的陽圧人工呼吸の15%、気管切開例の21.4%に酸素が使用されていた。また人工呼吸を行わず、酸素のみ使用が3例あった。

2) 入院中にあらたに人工呼吸導入になった症例での検討（縦断的資料）

対象とした275例の導入時年齢は 23.3 ± 5.0 歳（平均±標準偏差）であった。人工呼吸方法は、非侵襲的陽圧人工呼吸が259例（93.8%）、気管切開下人工呼吸が16例（5.8%）、体外式陰圧人工呼吸が1例であった。さらに人工呼吸導入後に気管切開となった症例が28例あったが、移行時の年齢は 28.2 ± 6.0 歳

であった。

この275例中、19例（51.4%）が心不全、10例（27.0%）が呼吸不全、2例（5.4%）が呼吸器感染症で死亡した。このうち、非気管切開の29例に限ってみると、心不全死13例（48.1%）、呼吸不全死10例（37.0%）であったが、呼吸不全死の10例はすべて人工呼吸例であった。一方、気管切開実施の8例では、全例がやはり人工呼吸例で、心不全死が6例（75.0%）、気管出血死が1例あったが、呼吸不全死例はなかった。

人工呼吸導入例の生存曲線を図4に示した。5年生存率は85%であった。

2. 死亡例

死亡時年齢は、2005年； 27.7 ± 4.2 歳、2006年； 30.9 ± 7.8 歳、2007年； 29.6 ± 5.4 歳、3年間をまとめると、 29.5 ± 6.2 歳であった。一方、心不全例のみの死亡時年齢をみると、2005年； 27.4 ± 4.2 歳、2006年； 28.9 ± 8.5 歳、2007年； 30.8 ± 3.8 歳であった。

各年度の死因を表1に示した。各年度とも心不全が第1位を占めていた。第2位も各年度変わらず呼吸不全であった。呼吸器感染症が毎年ほぼ10%を占めた。以下は年度により順位の変動があったが、2007年度は気道出血が2例（2例とも気管切開例）、不整脈2例（1例は心室細動と明記）、また、他に心不全に不整脈を併記している例が2例あった。

3年間をまとめてその他の死因をみると、血栓症（部位不明）、脳梗塞が各1例あった。また人工呼吸未実施例の死亡は9例あったが、その死因は心不

表1 死因

| ／年度 死因 | 2005年 | | 2006年 | | 2007年 | | 合計 | |
|-----------|-------|------|-------|-----|-------|------|-----|------|
| | 患者数 | % | 患者数 | % | 患者数 | % | 患者数 | % |
| 心不全 | 12 | 52.2 | 20 | 50 | 22 | 46.8 | 54 | 49.1 |
| 呼吸不全 | 3 | 13 | 3 | 7.5 | 8 | 17 | 14 | 12.7 |
| 呼吸器感染症 | 2 | 8.7 | 2 | 5 | 5 | 10.6 | 9 | 8.2 |
| 突然死 | 1 | 4.3 | 3 | 7.5 | 1 | 2.1 | 5 | 4.5 |
| その他 | 5 | 21.7 | 10 | 25 | 11 | 23.4 | 26 | 23.6 |
| 合計 | 23 | | 38 | | 47 | | 108 | |

全5例，他は呼吸器感染症，気管出血，突然死，不明が各1例で，呼吸不全はなかった。

なお，剖検率は2007年度調査で18.6%であった。

考 察

今回の対象は入院例という限定された症例であったが，その年齢，障害度，人工呼吸実施率等の情報を検討した結果，進行例というカテゴリでまとめることができると判断した。

まず障害度であるが，現在DMD評価で用いられている障害度分類は，Swinyard and Deverの分類を日本式に改訂した上田の分類²⁾を基にしたものである。この分類では，ステージⅧは姿勢保持不能であり，作成当時これは同時に離床不能を意味した。しかし現在では座位保持装置を用いることにより必ずしも寝たきりを意味しない。そのためステージⅧの判定が困難で，それがステージⅧ症例の年齢的ばらつきが大きにつながったと考えられる。縦断的検討を行うためには当然スケールを変えないことが重要な条件であるが，平均寿命が20歳前後の時代のスケールを現代に用いることの限界も考慮した改訂が必要ではないだろうか。

進行例の臨床症状として換気不全は最も重要である。一般に呼吸筋力低下による換気不全は10歳代後半から深刻になるとされている³⁾。今回の検討では，人工呼吸導入年齢は，横断的資料では21.4±4.9歳，さらに縦断的資料では23.3±5.0歳であった。神経筋疾患では通常よりもわずかに大きい負荷により容易に呼吸不全が顕在化する⁴⁾。American Thoracic SocietyのDMDの呼吸管理に関するコンセンサスステートメント⁵⁾でも換気不全が呼吸器感染症により増悪すること，呼吸管理に排痰法をはじめとした呼吸リハビリテーションが重要であることが述べられている。したがって人工呼吸導入時年齢は，われわれの実施している呼吸管理を評価すべき数字と解

釈できる。さらに，横断的検討結果に比較して縦断的検討で2歳近く人工呼吸導入時期が先に延びたことは，入院による注意深い呼吸管理がこの差をもたらしたと推測される。また人工呼吸未導入例で呼吸不全死が1例もなかったことは，DMDにおいては少なくとも人工呼吸が必要な例にはほぼ確実に実施されていると考えられる。

人工呼吸がDMDの予後改善をもたらすことについては，すでに大規模な研究報告⁶⁾⁻⁸⁾がある。一方，予後についてわが国の報告を振り返ってみると，Mukoyamaらが人工呼吸の導入以前の調査で，DMDの死亡年齢は1970-1974年では17.81±3.68歳であったが，1980-1984年には19.96±3.90歳と延長したと報告⁹⁾している。またその報告の中で，この延長は呼吸器感染症対策が関与したと述べている。その後DMDへの積極的人工呼吸導入後の調査¹⁾（2000-2004年）では27.5±6.3歳と飛躍的に延長していることが判明，今回の調査ではさらに2年延長が確認された。すなわち，人工呼吸を主とした呼吸管理の充実によりほぼ10年延長したことになる。Eagleら⁶⁾も抗生物質による肺炎治療と人工呼吸が予後改善に貢献したと同様の解釈をしている。

今回の研究にも参加しているYasumaら¹¹⁾は，自施設での入院例の5年生存率を87.9%と，われわれの成績85%と同様の結果を報告した。一方Simondsら¹⁰⁾は非侵襲的陽圧人工呼吸を導入した23例の5年生存率を73%と報告している。またEagleらは最新の報告⁸⁾で人工呼吸例の死亡時年齢を22.2歳だとしてしている。Eagleらの症例は共に非侵襲的陽圧人工呼吸かつ在宅例である。われわれの症例も大部分は非侵襲的陽圧人工呼吸であったが，全例入院例であり，入院による詳細な観察，迅速な対応がこの死亡年齢の差として現れたのではなからうか。

一方，人工呼吸中にもかかわらず，非侵襲的陽圧人工呼吸で呼吸不全死が37%あったという事実には注目すべきである。Simondsら¹⁰⁾も，非侵襲的陽圧

人工呼吸実施の23例中5例が呼吸不全死したと報告している。教科書的に、DMDの呼吸不全は進行性であるから定期的評価により人工呼吸の条件変更、実施時間延長（睡眠時のみから覚醒時にも追加）を考慮しなければならない¹²⁾とされている。たとえば、睡眠中の口腔からの大量エアリークは非侵襲的陽圧人工呼吸の成否に大きく関連する問題である¹³⁾。エアリーク対策として、筆者は非侵襲的陽圧人工呼吸を開始した54例のDMDにおいて、経過観察中大量エアリークを認めた24例の設定を従量式から従圧式に変更し、エアリークを解消したことを報告¹⁴⁾した。エアリークの問題を含め、今後非侵襲的陽圧人工呼吸の管理方法を具体的に評価していく必要がある。

今後、非侵襲的陽圧人工呼吸の限界についての検討も必要と思われる。その限界には当然、管理方法が大きく関与するであろう。非侵襲的陽圧人工呼吸は、そもそもその回路が非閉鎖系であり、換気が不安定である。また胸郭変形による気管狭窄は気道確保に多大な影響を及ぼす。Eagleも側弯対策が予後を改善することを報告⁸⁾し、この問題の重要性を主張している。以上のような理由から、非侵襲的陽圧人工呼吸は、換気の確実性において気管切開による方法に劣る¹⁵⁾。つまり非侵襲的陽圧人工呼吸の効果を良好に維持するためにはより緻密な管理が必要である。したがって、自己の管理体制を客観的に評価することが重要であり、漫然と非侵襲的陽圧人工呼吸を続けることは避けるべきである。

今回の検討で、非侵襲的陽圧人工呼吸下での呼吸不全死が10例確認され、一方気管切開例で呼吸不全死がなかったことは、以上の推論を実証する結果と考えられる。

現在DMDの半数は心不全で死亡している。他の報告⁵⁾¹⁶⁾に比較して高頻度であるが、これは呼吸不全死減少による相対的増加と考えられる。心不全対策としてEmeryら¹⁶⁾は、比較試験による成績はないもののACE阻害薬、 β 遮断薬を投与すべきとしている。今回の結果で注目すべきは、最近3年間の心不全例の死亡時年齢が延長傾向にあることである。この変化は β 遮断薬等による積極的治療効果の可能性もあり、この点についてもさらに検討が必要である。

循環器関連の死因としては、2006年、2007年に、それ以前にはみられなかった不整脈死が登録された。DMDの不整脈に関しては、拡張型心筋症が重症になるまでは頻度が低いとされている¹⁷⁾。しかし心不

全死例がこのように増加してきた現在、不整脈に注目した管理体制も必要となろう。従来単に突然死例と報告されていた症例の中には不整脈死が含まれていた可能性がある。また同じく拡張型心筋症に関連して、心原性脳梗塞についても今後注目しておくことも必要であろう。

本研究は厚生労働省精神・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のシステム構築に関する研究によった。

最後に、この調査にご協力いただきました各施設担当者（2007年度）のお名前を列記させていただき、あらためてお礼申し上げます。（敬称略）

石川悠加（八雲病院）、黒田健司（道北病院）、今清覚（青森病院）、吉岡勝（西多賀病院）、間宮繁夫（あきた病院）、望月仁志（東埼玉病院）、三方崇嗣（下志津病院）、中島孝（新潟病院）、小牧宏文（国立精神・神経センター武蔵病院）、石原傳幸（箱根病院）、大野一郎（医王病院）、渡邊宏雄（長良病院）、小長谷正明（鈴鹿病院）、小西哲郎（宇多野病院）、藤村晴俊（刀根山病院）、松村隆介（奈良医療センター）、陣内研二（兵庫中央病院）、藤崎敏行（松江病院）、福田清貴（広島西医療センター）、荒畑創（大牟田病院）、福留隆泰（長崎神経医療センター）、今村重洋（熊本再春荘病院）、島崎里恵（西別府病院）、斉田和子（宮崎東病院）、植村安浩（南九州病院）、石川清司（沖縄病院）

[文献]

- 1) 多田羅勝義, 福永秀敏, 川井 充. 国立病院機構における筋ジストロフィー医療の現状. 医療 2006; 60: 112-8.
- 2) 上田 敏. Duchenne型筋ジストロフィー症下肢機能の経過とその評価. 総合リハ 1983; 11: 253-7
- 3) Bach JR. Home mechanical ventilation for neuromuscular ventilatory failure: Conventional approaches and their outcomes. in Noninvasive mechanical ventilation. Philadelphia: Hanley & Belfus Inc; 2002: p103-27.
- 4) Bach JR. Conventional "End-stage" management. In: Management of patients with neuromuscular disease. Philadelphia: Hanley & Belfus; 2004: p155-83.
- 5) American Thoracic Society Board of Directors.

- Respiratory care of the patient with Duchenne muscular dystrophy : ATS Consensus Statement. *Am J Respir Crit Care Med* 2004 ; 170 : 456-65.
- 6) Eagle M, Baudouin SV, Chandler C et al. Survival in Duchenne muscular dystrophy : improvements in life expectancy since 1967 and the impact of home nocturnal ventilation. *Neuromuscul Disord* 2002 ; 12 : 926-9 .
- 7) Jeppesen J, Green A, Steffensen BF et al. The Duchenne muscular dystrophy population in Denmark, 1977-2001 : prevalence, incidence and survival in relation to the introduction of ventilator use. *Neuromuscul Disord* 2003 ; 13 : 804-12.
- 8) Eagle M, Bourke J, Bullock R et al. Managing Duchenne muscular dystrophy—the additive effect of spinal surgery and home nocturnal ventilation in improving survival. *Neuromuscul Disord* 2007 ; 17 : 470-5 .
- 9) Mukoyama M, Kondo K, Hizawa K et al. Life span of Duchenne muscular dystrophy patients in the hospital care program in Japan. *J Neurological Sciences* 1987 ; 81 : 155-8 .
- 10) Simonds Ak, Muntoni F, Heather S et al. Impact of nasal ventilation on survival in hypercapnic Duchenne muscular dystrophy. *Thorax*. 1998 ; 53 : 949-52.
- 11) Yasuma F, Konagaya M, Sakai M et al. A new lease on life for patients with Duchenne muscular dystrophy in Japan. *Am J Med* 2004 ; 117 : 363.
- 12) Bach JR, Ishikawa Y, Kim H. Prevention of pulmonary morbidity for patients with Duchenne muscular dystrophy. *Chest* 1997 ; 112 : 1024-8 .
- 13) Mehta S, Nicholas S H. Noninvasive Ventilation. *Am J Respr Crit Care Med*. 2001 ; 163 : 540-77.
- 14) 多田羅勝義. Duchenne 型筋ジストロフィーにおける人工呼吸管理. *東女医大誌*. 2007 ; 77 : E32-9 .
- 15) Baydur A, Layne E, Aral H et al. Long term non-invasive ventilation in the community for patients with musculoskeletal disorders : 46 year experience and review. *Thorax* 2000 ; 55 : 4-11.
- 16) Emery A, Muntoni F. Cardiac problems. In : *Duchenne Muscular Dystrophy*. 3rd Ed, New York : Oxford ; 2004 : p223-4 .
- 17) Ishikawa Y Bach JR. Cardiac management. In : *Management of patients with neuromuscular disease*. Philadelphia : Handley & Belfus ; 2004 : p 75-103.

Management of Mechanical Ventilation and Prognosis in Duchenne Muscular Dystrophy

Katsunori Tatara, Susumu Shinno*

Abstract We reviewed the management of inpatients with Duchenne muscular dystrophy (DMD) treated at 27 hospitals specializing in muscular dystrophy treatment based on the results of the 2005 to 2007 muscular dystrophy ward inpatient surveys conducted annually since 1999. Most of the patients surveyed had advanced DMD based on age, severity, and ventilator usage. Use of ventilators was started at the mean age of 21.4 ± 4.9 years. Non-invasive positive pressure ventilator (NIPPV) was used in 69% of the patients ; however, more patients underwent tracheotomy after the age of 30. NIPPV was initially used in 93.8% of 275 patients who started to use ventilators after their hospital admission. The 5-year survival of these patients was 85%. One hundred and eight (108) patients died at the mean age of 29.5 ± 6.2 years. The cause of death was heart failure in 54 patients (49.1%), respiratory failure in 14 patients (12.7%), and respiratory infection in 9 patients (8.2%). Two patients died of arrhythmia. Use of ventilators prolonged the survival of DMD patients by about 10 years. The prolonged survival may be due to thorough monitoring and prompt respiratory management in the hospital setting. However, that 37% of patients on NIPPV died of respiratory failure suggests the current respiratory management in DMD patients and its limitations need to be reviewed.

今月の



隣に伝えたい

新たな言葉と概念

【NIV】 〔英〕 non-invasive ventilation

〔和〕 非侵襲的人工呼吸

〔NIV 関連語(日本語, 英語)〕 非侵襲的陽圧人工呼吸 non-invasive positive pressure ventilation (NIPPV, NPPV), 鉄の肺 iron lung, 体外式陰圧人工呼吸器 negative pressure chest respirator あるいは chest respirator (CR)

〈解説〉 気管(内)挿管や気管切開なしで行う人工呼吸。侵襲性が少なく患者の精神的身体的負担が少ない方法として注目されている。マスクやマウスピースを用いて陽圧で管理する方法と胸郭を陰圧の空間で覆う方法の2つに大きく分類される。

前者は非侵襲的陽圧人工呼吸 non-invasive positive pressure ventilation (NIPPV) と呼び、小型で取り扱いが簡単な機械がいくつもの会社から供給されるようになるとともに、在宅人工呼吸療法が保険診療でも認められるようになって、慢性呼吸不全を伴う神経筋疾患や呼吸器疾患患者の長期療養を支える手段としてこの20年の間に急速に普及してきた。また急性呼吸不全に使用可能な機種も登場している。一方後者の呼吸器は体外式(陰圧)人工呼吸器 negative pressure chest respirator, chest respirator (CR) と呼ばれ1928年に Drinker & Shaw によって実用化され、1950年代のポリオ流行時にはさかんに使われた「鉄の肺」にルーツをもつ。わが国では1980年代に筋ジストロフィーの呼吸管理にさかんに用いられたが、1990年代に NIPPV にとって代わられた。最近陰圧だけでなく陽圧も加えられ、痰出しの機能も追加された機種が登場し注目を集めている。

〈関連分野〉 神経内科, 神経小児科, 呼吸器科

(川井 充)