

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻名	ページ	出版年
中島孝	神経疾患における廃用性浮腫	Vascular Lab	5(6)	516-519	2008
中島孝	患者の病態にあわせて適切なパリエーションを選択—ガイドラインの作成の実際の適応、	難病と在宅ケア	Vol 14(2)	9-12	2008
宮下光令、秋山美紀、落合亮太、萩原章子、中島孝、福原俊一、大生定義	神経内科的疾患患者の在宅介護者に対する「個別化された重みつきQOL尺度」SEIQoL-DWの測定	厚生指標	55(1)	9-14	2008
中島孝	QOLと緩和ケアの奪還	現代思想	Vol36:2	148-173	2008
中島孝、伊藤博明	緩和ケアとは本来何なのか？生きるためのケアにむけて	難病と在宅ケア	Vol13(10)	9-13	2008
中島孝	神経難病と音楽療法 総論	神経内科	67(3)	228-235	2007
Takahashi T, Kikuchi S, Katada S, Nagai Y, Nishizawa M, Onodera O	Soluble polyglutamine oligomers formed prior to inclusion body formation are cytotoxic	Hum Mol Genet	17 (3)	345-356	2008
Stevanin G, Azzedine H, Denora P, Boukhris A, Tazir M, Lossos A, Luis Rosa A, Lerer I, Hamri A, Alegria P, Loureiro J, Tada M, Hannequin D, Anheim M, Goizet C, Gonzalez-Martinez V, Le Ber I, Forlani S, Iwabuchi K, Meiner V, Uyanik G, Erichsen AK, Feki A, Pasquier F, Belarbi S, Cruz VT, Depienne C, Truchetto J, Garrigues G, Tallaksen C, Tranchant C, Nishizawa M, Vale J, Coutinho P, Santorelli FM, Mhiri C, Brice A, Durr A, on behalf of the SPATAX consortium	Mutations in SPG11 are frequent in autosomal recessive spastic paraplegia with thin corpus callosum, cognitive decline and lower motor neuron degeneration.	Brain	2007, Dec 13	Epub ahead of print, PMID: 18079167	2007
Ishihara T, Ozawa T, Igarashi S, Kitsukawa Y, Takagi M, Hirose M, Tokutake T, Tanaka K, Nishizawa M	Atypical parkinsonism in distal myopathy with rimmed vacuoles	Mov Disord	23(6)	912-915	2008
Yokoseki A, Shiga A, Tan C-F, Tagawa A, Kaneko H, Koyama A, Eguchi H, Tsujino A, Ikeuchi T, Kakita A, Okamoto K, Nishizawa M, Takahashi H, Onodera O	TDP-43 mutation in familial amyotrophic lateral sclerosis	Ann Neurol	63(4)	538-542	2008
Nishihira Y, Tan C-F, Onodera O, Toyoshima Y, Yamada M, Morita T, Nishizawa M, Kakita A, Takahashi H	Sporadic amyotrophic lateral sclerosis: two pathological patterns shown by analysis of distribution of TDP-43-immunoreactive neuronal and glial cytoplasmic inclusions	Acta Neuropathol	116(2)	169-182	2008

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻名	ページ	出版年
Hara K, Shiga A, Nozaki H, Mitsui J, Takahashi Y, Ishiguro H, Yomono H, Kurisaki H, Goto J, Ikeuchi T, Tsuji S, <u>Nishizawa M</u> , Onodera O	Total deletion and a missense mutation of ITPR1 in Japanese SCA15 families	Neurology	71(8)	547-551	2008
Shimohata T, Ozawa T, Nakayama H, Tomita M, Shinoda H, <u>Nishizawa M</u>	Frequency of nocturnal sudden death in patients with multiple system atrophy	J Neurol	255(10)	1483-1485	2008
Orimo S, Uchihara T, Nakamura A, Mori F, Ikeuchi T, Onodera O, <u>Nishizawa M</u> , Ishikawa A, Kakita A, Wakabayashi K, Takahashi H	Cardiac sympathetic denervation in Parkinson's disease linked to SNCA duplication	Acta Neuropathol	2008, Aug 28	Epub ahead of print, PMID: 18751989	2008
Takahashi Y, Seki N, Ishiura H, Mitsui J, Matsukawa T, Kishino A, Onodera O, Aoki M, Shimozawa N, Murayama S, Itoyama Y, Suzuki Y, Sobue G, <u>Nishizawa M</u> , Goto J, Tsuji S	Development of a high-throughput microarray-based resequencing system for neurological disorders and its application to molecular genetics of amyotrophic lateral sclerosis	Arch Neurol	65(10)	1326-1332	2008
Nishihira Y, Tan C-F, Hoshi Y, Iwanaga K, Yamada M, Kawachi I, Tsujihata M, Hozumi I, Morita T, Onodera O, <u>Nishizawa M</u> , Kakita A, Takahashi H	Sporadic amyotrophic lateral sclerosis of long duration is associated with relatively mild TDP-43 pathology	Acta Neuropathol	2008, Oct 16	Epub ahead of print, PMID: 18923836	2008
Takagi M, Tanaka K, Suzuki T, Miki A, <u>Nishizawa M</u> , Abe H	Anti-aquaporin-4 antibody-positive optic neuritis	Acta Ophthalmol Scand	2008, Nov 18	Epub ahead of print, PMID: 19091500	2008
Terajima K, Matsuzawa H, Shimohata T, Akazawa K, <u>Nishizawa M</u> , Nakada T	tract-by-tract morphometric and diffusivity analyses in vivo of spinocerebellar degeneration	J Neuroimaging	2008, Oct 23	Epub ahead of print, PMID: 19021844	2008
Tezuka T, Ozawa T, Takado Y, Sato K, Oyake M, <u>Nishizawa M</u>	Megacolon in patients with multiple system atrophy with predominant parkinsonian features	Mov Disord	in press	in press	2008
西澤正豊	脊髄小脳変性症の全体像と分類	難病と在宅ケア	14(3)	46-48	2008
西澤正豊	スモン・水俣病	Modern Physician	28(5)	661-663	2008
横関明男、譚春鳳、田川朝子、岡本幸市、西澤正豊、高橋均、小野寺理	TAR DNA binding protein-43遺伝子変異を伴った筋萎縮性側索硬化症	Dementia Japan	22(1)	60-67	2008
下畑享良、西澤正豊	脊髄小脳変性症の合併症対策～その多くは対症療法によって改善が望める～	難病と在宅ケア	14(4)	14(4)	2008
下畑享良、西澤正豊	多系統萎縮症の睡眠呼吸障害と突然死	医学のあゆみ	226(8)	586-587	2008
譚春鳳、横関明男、小野寺理、西澤正豊、高橋均	家族性ALSとTDP-43	神経内科	68(6)	558-564	2008

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻名	ページ	出版年
福永秀敏	神経難病と福祉介護機器	福祉介護機器	1巻	1-2頁	2008
福永秀敏	人間の最後期に関わる事ども	難病と在宅ケア	14巻	8-10頁	2008
福永秀敏	天命を全うする医療とは	日本医事新報	4411巻	1頁	2008
福永秀敏	効果的な事例検討の仕組み	医療安全	18巻	40-42頁	2008
福永秀敏 園田至人	呼吸障害・喀痰吸引と補助呼吸器	Modern Physician	28巻	742-744頁	2008
福永秀敏 丸田恭子	コンタクトレンズ長期装用による眼瞼下垂の1例	神経内科	69巻	154-157頁	2008
美馬達哉	脳科学が社会に及ぼす影響	Brain and Nerve	61	18-26	2009
村田加奈子、河原加代子、斉藤恵美子、清水準一、松下祥子、石田千絵、繁田雅弘	奥多摩町健康想像プロジェクトにおける現状分析と課題(第1報)ー生活習慣病に関連する健康指標の経年変化とその分析方法ー	日本保健科学学会誌	11巻2号	p39-50	2008
松下祥子、小倉朗子、村田加奈子、牛込三和子、川村佐和子、本田彰子、牛久保美津子、秋山智、藤田美江、中山優季、清水哲郎	神経難病療養者への訪問看護提供体制の課題に関する研究	第13回日本在宅ケア学会学術集会講演集		印刷中	2009
清水哲郎	鎮静をめぐる臨床倫理	がんけあナビ	1巻 5号	70-75	2008
清水哲郎	緩和ケアと臨床倫理	Pharma Medica	26巻 4号	43-46	2008
清水哲郎	臨床倫理検討シート	緩和ケア	18巻10月増	130-142	2008
坂井さゆり、宮坂道夫、柳原清子	ホスピス/緩和ケア概念と実践についての国際比較研究ー英国・アイルランドのホスピス訪問を通し	新潟大学医学部保健学科紀要	9(1)	271-281	2008
坂井さゆり、宮坂道夫	欧州におけるホスピス・緩和ケアの概念と倫理的問題	生命倫理	18(1)	66-74	2008
宮坂道夫、坂井さゆり、山内春夫	日常臨床における医療倫理の実践	日本外科学会雑誌	110(1)	28-31	2009
藤田美江、諸橋万里子、中村和恵、笹川明子	医療ニードのある療養者の受け入れ改善を目指してー通所施設看護師向け研修会の試みー	日本難病看護学会誌	13巻1号	48	2008

IV. 研究成果の刊行物・別刷

ALSへの非侵襲的 陽圧呼吸療法の適応

埼玉医科大学神経内科 准教授

こもり てつお
小森 哲夫

筋萎縮性側索硬化症 (ALS) にとって、呼吸障害は生命を左右する重要な症状である。これまで本邦で実施されてきたALSの呼吸障害に対する対策は、呼吸不全に陥った後に気管切開を施行し、侵襲的陽圧呼吸療法 (tracheostomy, invasive positive pressure ventilation: TPPV) で、生命を維持することが中心であった。TPPVは、神経難病の在宅療養支援を推進した医師・看護師・保健師・ケースワーカーなど医療関係者の努力と行政の援助、呼吸器を含めた医療・介護機器の進歩などが作り上げた時代の変遷により、次第にALSにおける呼吸障害への強力な選択肢としての地位を確立してきた。

一方、最近では鼻マスクを使った非侵襲的陽圧呼吸療法 (non-invasive positive pressure ventilation: NPPV) がALSに対しても使用されるようになり、さらに呼吸理学療法的重要性も知られるようになったことで、ALSにおける呼吸障害への発症早期からの対策が包括的に実施できる環境が整いつつある。

そこで、ALSの診療に関連する医療職への情報提供と診療レベルの向上を意図し、QOLを維持したALS患者の療養に寄与することを目的に「ALSに対する包括的呼吸管理指針—呼吸理学療法と非侵襲的陽圧呼吸療法—」(以下、ガイドライン) が作成された。このガイドラインは、医師・看護師・保健師のみならず理学療法士・作業療法士など多種の医療関連専門職種 (multi-disciplinary) が利用しやすいものとするため、多職種の人材が経験と知恵を持ち寄り、ALS患者のQOLを維持した療養生活を念頭においた記載で、具体的例を通じてイメージを持てるようにするなどの工夫がなされている。

さらに呼吸に密接に関連する問題として喀痰排出への呼吸理学療法の方法・効果・限界、気道クリアランスのための機器による喀痰排出の支援法と有効

性および注意点、呼吸不全を増悪させる因子としての栄養管理に関しても言及されている。

本稿では、ガイドラインを念頭において、NPPVの適応と経過につれて遭遇する医学的問題に関して記載する。

NPPVとはどんな呼吸療法か

NPPVは、マスクなどを介して身体に手術侵襲を加えることなく、鼻や口からの換気を人工的に補助する方法である。NPPVはTPPVと同様に陽圧換気療法といえるが、NPPVの開始はどの時点でも容易であり短時間から始めることができることが重要な特徴である。NPPVの導入時点ではbilevel PAPで開始する。これは吸気時と呼気時の2つの異なる圧 (bi-level) を吸気圧 (inspiratory positive air pressure, IPAP) と呼気圧 (expiratory positive air pressure, EPAP) として設定し、患者の呼吸に合わせて、IPAPとEPAPの圧差分の換気を機械的に補助するものである。

一般的に、IPAPは8~20cmH₂O、EPAPは0~4cmH₂O程度である。したがって、4~20cmH₂O程度の圧差で補助呼吸することになる。EPAPはPEEPと同様の意味を持っている。ALSの場合、肺泡自体に問題があるわけではないが、無気肺の予防や球麻痺による上気道閉塞への対処の意味合いを持つ。通常のNPPV専用装置では自発呼吸を補助するSpontaneous mode (S mode)、時間にあわせて呼吸補助するTimed mode (T mode) と、患者の無呼吸により装置が自動的に呼吸補助するS/T modeの三種類がある。ALSの導入時点ではS/T もしくはS modeを利用する。

NPPVの適応

NPPVをいつはじめるのか

アメリカのNAMDRC (National Association for Medical Direction of Respiratory Care) では血液ガス分析で PaCO_2 が45mmHg以上 $\text{SpO}_2 \leq 88\%$ が5分以上持続 $\%FVC$ (努力性肺活量) が50%以下か、最大吸気圧が60cmH₂O以下の内いずれかひとつがあれば慢性呼吸不全でのNPPVの適応があるとされている。しかし、ALS患者の実際例を多数経験すると、この適応では導入が遅すぎる場合があることが多くの専門医から指摘されており、呼吸筋疲労による症状を疑う場合には、より早期から導入し、日中に短時間繰り返し装着しならしていき、徐々に夜間を中心にする装着を行うと成功率が高まると考えられている。

$\%FVC$ はALSの呼吸機能の状態を反映すると考えられているが、一般に総合病院の検査室では呼吸機能検査の際には口にマウスピースをくわえてもらう方法をとっているためALS患者の呼吸機能としての $\%FVC$ は信頼性に疑問がある。ALS患者では口輪筋などの筋力低下がおきるためにマウスピースから息がもれてしまうので、病初期から鼻と口をおおうサイズの合ったマスクを使って漏れがおきないように密着させ呼吸機能を計測する方がよい。

NPPVの導入時点での $\%FVC$ が65%以上の方が以下の方よりも成功率が高いとの報告があるが、 $\%FVC$ の値にかかわらず、動作時の呼吸苦、起座呼吸、全身倦怠感、夜間不眠、早朝の頭痛などが有る場合は、安静時の血液ガス分析、 SpO_2 の異常がなくてもすぐにNPPVの開始を考慮すべきである。

表1

- | |
|---|
| (1) 呼吸不全および呼吸機能の評価 |
| ● 自覚的呼吸症状、呼吸不全の臨床徴候、運動時の呼吸困難感、起床時 |
| ● 呼吸不全の病態把握、肺活量 (%VC) など呼吸機能検査 |
| ● 血液ガス分析 (経皮的測定でも可) での二酸化炭素分圧の測定 |
| ● 夜間や就寝時の SpO_2 の評価およびモニタリング、どこまで低下するか |
| ● 気道のクリアランス、排痰能力 |
| ● MICおよびPeak cough flowの測定 |
| (2) 球麻痺の評価 |
| ● 唾液や分泌物の嚥下と貯留状態 |
| ● 食事の形態・摂取時間・疲労度・栄養障害の程度 |
| ● 発話によるコミュニケーションの状況 |
| ● 声門を閉鎖できるかどうか |

NPPVの開始を考える際に必要となる情報を表1に列挙する。

NPPVと経皮内視鏡的胃瘻増設の関係

ALSでは呼吸不全だけでなく、球麻痺や仮性球麻痺からくる嚥下・栄養障害がおきる。出現する順序は患者によって異なるためALSのNPPV導入のタイミングと栄養障害の改善のための経皮内視鏡的胃瘻増設 (PEG) のタイミングはむずかしい。最近の論文ではALS患者のNPPV後の余命はBMI (body mass index) に依存していることが知られていて、NPPV継続の忍容性 (tolerance) は栄養状態と球麻痺の程度に依存しているとされている。

具体的には、 $\%FVC$ が50%以下では内視鏡操作により呼吸不全を悪化させる可能性がたかく、PEGの造設をあきらめなくてはならない事態に遭遇する。この問題を回避するためには、ALS患者の場合には、本来はNPPV開始前にPEGを行うことが考えられる。しかし、球麻痺で発症した方以外は、NPPVの導入時期は、経口摂取に不便を感じないことも多く、PEGの同意は得られにくいというジレンマに遭遇する時期が経過すると、TPPV後にPEG造設するまで、栄養障害は改善することができない。このため、患者さんに理由を十分に理解していただき、NPPV開始前にPEG造設を行っておくことが、NPPVの継続に有効な手段であると思われる。

NPPVのインフォームドコンセント

米国のALSデータベースからの報告では平穏な最後を迎えるにあたり、重要であった要因のひとつにNPPVの使用をあげている。つまり、NPPVの使用は単に「延命治療」という捉え方ではなく、緩和ケアの一環として捉えることができる。ALS患者が最後まで自分らしい生き方をまっとうするために、少しでも安楽な生活ができるようにサポートする重要な方法という認識である。そのような立場で、NPPVに関するインフォームドコンセントがなされるべきである。

表2 NPPVのインフォームドコンセントで伝える具体的な項目

- (1) NPPVの方法、意義、目的、適応
- (2) TPPVとの相違点と類似点
- (3) NPPV使用時の食事・コミュニケーション法
- (4) NPPVの使用の中止、再開
- (5) NPPVの外出時、在宅時での使用
- (6) NPPV開始後の問題
- (7) NPPVの限界と継続困難時の対処

NPPVのインフォームドコンセントで伝える具体的な項目について表2に示した。TPPVとの相違点と類似点を集約すれば、共に人工呼吸器であるが、侵襲的か非侵襲的かの違いが大きく、また後述するようにNPPVでは、球麻痺症状にともない効果に制限が生ずる。NPPV使用時の食事・コミュニケーションは、球麻痺が許容範囲で鼻マスクを使用できれば、NPPV装着時でも経口摂取が可能である。会話によるコミュニケーションも可能である。

NPPVの使用の中止、再開は、患者自身の呼吸症状や効果によって本人や家族がマスクを着脱したり使用を中止、再開したりすることが自由に可能である。NPPVは外出時にも利用できるが、外部バッテリーなどの電源の確保や車いすなどへの装着についての検討が別に必要である。入浴中の使用には防水の配慮が必要である。NPPV開始後、経過とともに設定を変更していく必要がある。NPPVを継続するためには、排痰を促進し肺炎や無気肺の予防を目的に呼吸理学療法も有用である。NPPVの使用期間は、肺活量よりも排痰が可能で気道クリアランスが保たれるかによってきまる。使用期間は数ヶ月から2～3年までが報告されている。

肺活量が低下してもNPPVは換気量を維持できるはずであるが、排痰ができなくて換気量は維持できなくなり、NPPVの使用に限界が生じる。呼吸苦やSpO₂の低下が改善できない場合はTPPVが必要となる。TPPVに移行しない場合は体内でのCO₂の貯留がおきるが、CO₂の麻酔作用によりかえって呼吸苦は軽減されることが多い。呼吸苦が強い場合には、オピオイドなどの投与が呼吸苦を緩和する場合がある。NPPV装置も機種によって酸素を投与できる装置があり必要に応じて使うことができる。

NPPV導入時のポイント

NPPVの導入は、多専門職種ケアチームとして行うことが望まれるために、通常は入院して導入するとうまくいくことが多い。導入が成功した上で、在宅ケアチームとの連携を行う。ただし、導入時期を早期に行う場合、患者にとっての必要度があまり切実でない時期でもあるため、入院での導入に抵抗を感じる患者も多い。すでに他の身体障害が進んでいる場合など、セットアップされた在宅の環境から慣れない入院環境に移行するのはいろいろと不自由があり、QOLを考えると外来での導入もありえる。しかし、その場合はかなり経験をつんだ、対応のなれた多職種のスタッフと在宅ケアチームとの連携等、十分な準備が必要である。

導入時の機器の設定は、EPAPを使用機種の最低のレベル(例、4 cmH₂O)に設定する。EPAPの最低値は機器により異なる。機器によるEPAPの違いは後段(NPPVの機器と特徴)に記述してある。IPAPはEPAPより2 cmH₂O程度高く設定し開始する。S modeまたはS/T modeで開始し、換気回数(BPM)は、患者の自発呼吸を妨げないような頻度(例えば4回/分)で開始する。IPAPとBPMの設定は患者と話し合い徐々に調整する。

もちろん、導入がスムーズに出来ない場合もある。多くの場合、精神的圧迫感や、機器からの送気と自発呼吸のイメージのずれによる抵抗感などが理由であり、機器設定のこまやかな修正で対処できることも経験する。また、吸気圧が低すぎる場合にも困難感を感じる人が多いようである。もちろん、導入時に球麻痺症状による気道狭窄があれば、なおさら抵抗感が強い。

開始後の問題

NPPV開始後、十分な吸気が送気されないという換気不全感が出現する場合は、IPAPを上昇させて換気を促進し、自発呼吸が減弱し呼吸回数が不足すればBPMを上昇させ必要な換気量を確保する。回数は漸増して12回/分以下を目安にし、必要に応じて増加させる。

上手に導入が行われ、安定した換気が得られるようになると、それを維持しながら療養することとな

る。この時期には、呼吸状態を評価するために、肺活量 (%FVC)、夜間の経皮酸素飽和度 (SpO₂) を適宜測定する。精神的にも時間的にもゆとりが生じることが多く、NPPVの維持が困難になった場合の対処法を患者・家族に説明し理解を深める。呼吸理学療法などの回数を増やしたり、関係職種間での具体的役割を再確認したりする。

排痰ができず、気道のクリアランスの確保が困難で十分な換気が出来なくなると、IPAPを増加させても呼吸不全を改善させることが難しくなる。このため、導入早期から維持期を通じて、排痰を促進し肺炎や無気肺の予防のための呼吸理学療法の役割が大きくなる。

継続が困難な状況での対処法とNPPVの限界

NPPVは肺活量が低下してもIPAPと呼吸回数を増加させることで、また、装置によってはAVAPS機能により機械的には換気量を維持できるが、排痰ができないと実際の肺泡換気量は維持できなくなり、低酸素血症が進行する。種々の方法でも気道クリアランスが確保できず呼吸苦やSpO₂の低下が改善できない場合にはTPPVが必要となる。TPPVに移行しない場合は換気量の低下とともにCO₂の貯留がおきる。ゆっくりCO₂が貯留およびO₂が低下すると、と高CO₂血症の麻酔作用により呼吸苦が軽減される

ことが多い。進行の早い場合は呼吸苦が強い場合もあり、オピオイドなどを投与し呼吸苦を緩和する。

まとめ

NPPVに関して、適応および導入から限界までに遭遇する可能性の高い医学的事項について解説した。NPPVに対する理解なくして、ALSの長期療養における体系的・包括的呼吸管理は成り立たないと考えている。頭書したガイドラインが広く利用されることを望んでいる。

参考文献

- 1) Bach JR. : Amyotrophic lateral sclerosis: prolongation of life by noninvasive respiratory AIDS. Chest. 2002 Jul;122(1):92-8
- 2) Bourke SC, Bullock RE, Williams TL et al : Noninvasive ventilation in ALS: indications and effect on quality of life. Neurology. 2003 Jul 22;61(2):171-7
- 3) Bourke SC, Bullock RE, Williams TL et al : Noninvasive ventilation in ALS: indications and effect on quality of life. Neurology. 2003 Jul 22;61(2):171-7
- 4) Ferrero E, Prats E, Povedano M et al : Survival in amyotrophic lateral sclerosis with home mechanical ventilation: the impact of systematic respiratory assessment and bulbar involvement. Chest. 2005 Jun;127(6):2132-8
- 5) Gruis KL, Brown DL, Lisabeth LD et al : Longitudinal assessment of noninvasive positive pressure ventilation adjustments in ALS patients. J Neurol Sci. 2006 Aug 15;247(1):59-63
- 6) <http://www.neurology.jp.org/guideline/ALS/index.html>
- 7) 小森哲夫, 笠井秀子, 松下祥子ら: 症例から学ぶ筋萎縮性側索硬化症に対する非侵襲的陽圧呼吸療法 (NIPPV) の限界, 特定疾患患者の生活の質の向上に関する研究班, 平成13年度研究報告書, 2002.3.
- 8) 小森哲夫, 笠原良雄, 出倉麻子ら: 筋萎縮性側索硬化症に対する継続的・非侵襲的陽圧呼吸療法 (NIPPV) と呼吸理学療法 (RPT) の呼吸機能に及ぼす長期的影響, 特定疾患患者の生活の質の向上に関する研究班, 平成12年度研究報告書, pp66-70, 2001.3.
- 9) Lechtzin N, Scott Y, Busse AM et al : Early use of non-invasive ventilation prolongs survival in subjects with ALS. Amyotroph Lateral Scler. 2007 Jun; 8(3): 185-8
- 10) Lo Coco D, Marchese S, Pesco MC et al : Noninvasive positive-pressure ventilation in ALS: predictors of tolerance and survival. Neurology. 2006 Sep 12; 67(5): 761-5
- 11) Miller R.G., Rosenberg J.A., Gelinas D.F. et. al : Practice parameter: The care of the patient with amyotrophic lateral sclerosis (an evidence-based review) Report of the quality standards subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology. 1992; 43: 1311-1323, 1999
- 12) Pinto A, de Carvalho M, Evangelista T et al : Nocturnal pulse oximetry: a new approach to establish the appropriate time for non-invasive ventilation in ALS patients. Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord. 2003 Apr; 4(1): 31-5
- 13) 厚生労働省難治性疾患克服研究事業「特定疾患患者の生活の質 (QOL) の向上に関する研究」班 ALSにおける呼吸管理ガイドライン作成小委員会: 筋萎縮性側索硬化症の包括的呼吸ケア指針——呼吸理学療法と非侵襲的陽圧換気療法 (NIPPV)

● 巻頭特別対談

編集長 藤田 隆雄 (NIPPV) / 副編集長 藤田 隆雄 (NIPPV)

医療の法律相談

医療と法を考える

三六七〇円

● 巻頭特別対談

編集長 藤田 隆雄 (NIPPV) / 副編集長 藤田 隆雄 (NIPPV)

● 巻頭特別対談

編集長 藤田 隆雄 (NIPPV) / 副編集長 藤田 隆雄 (NIPPV)

神経難病呼吸ケアの実践*

小森 哲夫**

Key Words : amyotrophic lateral sclerosis, phrenic nerve conduction study, respiratory physical therapy, non-invasive positive pressure ventilation, tracheostomy invasive positive pressure ventilation

はじめに

神経難病の中でも筋萎縮性側索硬化症 (amyotrophic lateral sclerosis : ALS) は、特に呼吸ケアを必要とする疾患であり、我が国では以前から呼吸不全に陥った後に気管切開し陽圧換気療法を実施することが行われてきた。加えて近年では、ALS患者が少しでも快適に療養するために、呼吸障害の進行を予測しながら早期から呼吸ケアを導入する試みが実践されつつある。現在、ALSの包括的呼吸ケアとして、①呼吸障害の評価、②呼吸理学療法・気道クリアランス、③非侵襲的陽圧呼吸療法、④気管切開・侵襲的陽圧呼吸療法が挙げられる。本邦におけるこれら全体の試みは1996年に始まったばかりである^{1,2)}。その後積み重ねてきた臨床経験を集約する形で、厚生労働省の「特定疾患患者のquality of life (QOL) の向上に関する研究」班において、2007年度に「筋萎縮性側索硬化症の包括的呼吸ケア指針」³⁾が作成されている。

I. 呼吸障害の評価

ALSの呼吸障害に対処するタイミングと方法を考えるためと呼吸障害の予後を推定するために、

呼吸障害を評価することが大切である。Table 1に評価方法の一覧を示す。評価方法はいくつもあるが、障害の日安をつけるために臨床症状を大切にしなければならない。評価に大切な臨床症状として、動作時の息切れ・起座呼吸・夜間不眠・起床時頭痛・発声量低下・発声時間短縮などが挙げられる。

呼吸機能検査では、%FVCが指標として用いられることが多い。%FVCが50%以下なら呼吸補助を考慮することが日米のガイドライン^{4,5)}で

Table 1 Evaluation methods of respiratory muscle dysfunction

- ・臨床症状
- ・呼吸機能検査
 - －%FVC, %MVV
 - －動脈血ガス分析
- ・呼吸筋力評価
 - －最大吸気圧 (PImax), 最大呼気圧 (PEmax)
 - －SNIP (sniff nasal inspiratory pressure)
 - －最大呼気流量 (PCF)
- ・電気生理学的評価
 - －横膈神経伝導検査, 針筋電図検査, 経頭蓋磁気刺激検査

* Practice of Total Respiratory Care for Amyotrophic Lateral Sclerosis.

** 埼玉医科大学神経内科 Tetsuo KOMORI : Department of Neurology, Saitama Medical University

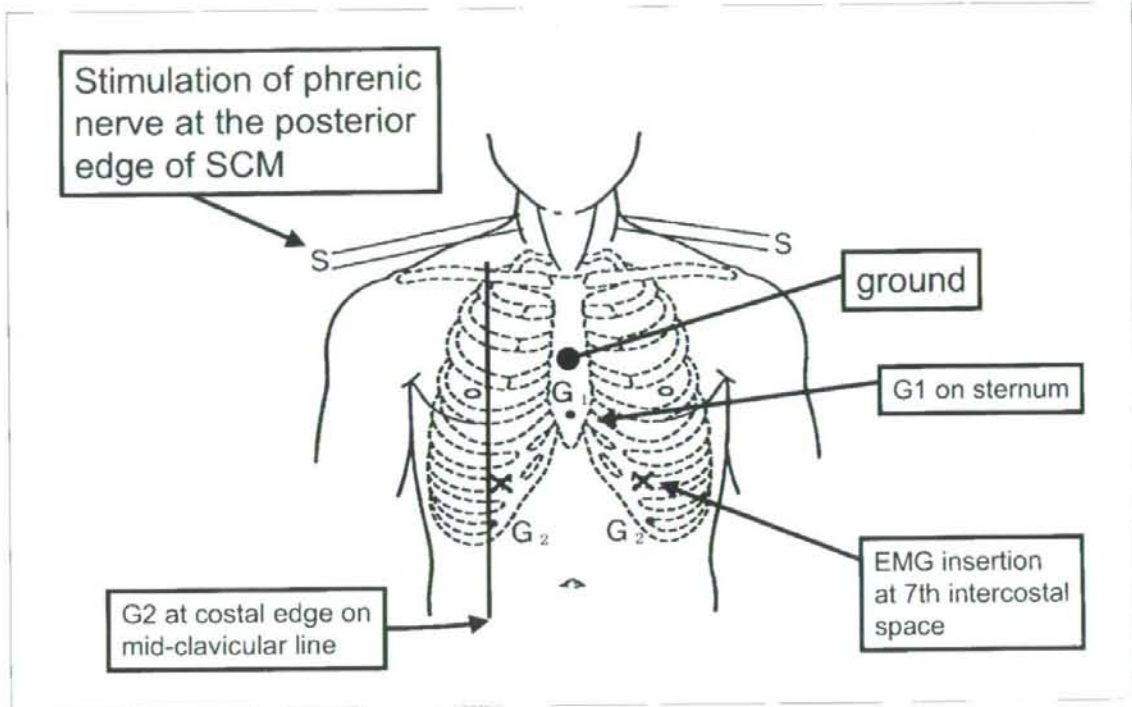


Fig. 1 Diagram of the electrodes placement for diaphragm evaluation
G1 : cathode, G2 : anode (remake from ref.no.8)

示されているように、一種の gold standard の感がある。次に、呼吸筋力の指標として最大吸気圧 (PImax) や最大呼気圧 (PEmax) が用いられる。この2つの指標は、胸腔内圧であるが、気道が保たれていればそれぞれ吸気筋力と呼気筋力を反映する。しかし、顔面筋萎縮・筋力低下により呼吸機能測定時のマウスピースを十分にくわえることが難しい場合など、検査値の正確さに欠けることも多く経験する。これを避ける為に、マスクを使って測定することが勧められる。さらに、吸気筋力を反映する検査として「ひと嗅ぎ」する時の鼻腔内圧 (sniff nasal inspiratory pressure : SNIP) がある。PImax に比べて、筋力低下が進行している状態でも測定できる⁹⁾。これらの呼吸筋力検査は、圧を測定するものであり、気道が確保されない状況では検査値に誤差を生じる。

これまでに示したいずれの検査も、患者の協力なしには成立しない検査であるが、最大の吸気筋である横隔膜を横膈神経伝導検査と針筋電図で電気生理学的に評価する方法は患者の協力を必要とせず客観的指標となる⁷⁾。

横膈神経伝導検査は、横隔膜の支配神経である横膈神経を刺激し横隔膜から筋電位を記録する。電極の配置や刺激部位、横膈膜筋電図の針の刺入位置を Fig. 1 に示す。横膈神経伝導検査においては安定した筋電位 (Fig. 2) を記録することが出来る有用な方法であり、針筋電図では四肢筋同様に干渉波形や安静時自発放電で評価することが出来る。ALS において経時的に検査すると誘発筋電図における CMAP 振幅が低下してくることで呼吸筋障害の進展を観察することが出来る⁹⁾。両側の CMAP 振幅の平均値を用いると、客観的予後予測の指標となる可能性が高い¹⁰⁾。

II. 呼吸理学療法・気道クリアランス

ALS に対する呼吸理学療法は、薬物療法が乏しい中で呼吸機能を維持するために考えられた。基本的内容は、脊柱胸郭可動域の維持、呼吸介助と呼吸法の体得が主目的となるが、呼気筋力低下を補い気道クリアランスを保つための排痰訓練・介助も重要な内容である (Table 2)。Fig. 3 に手技のいくつかを示す。さらに、これらを患者の病態

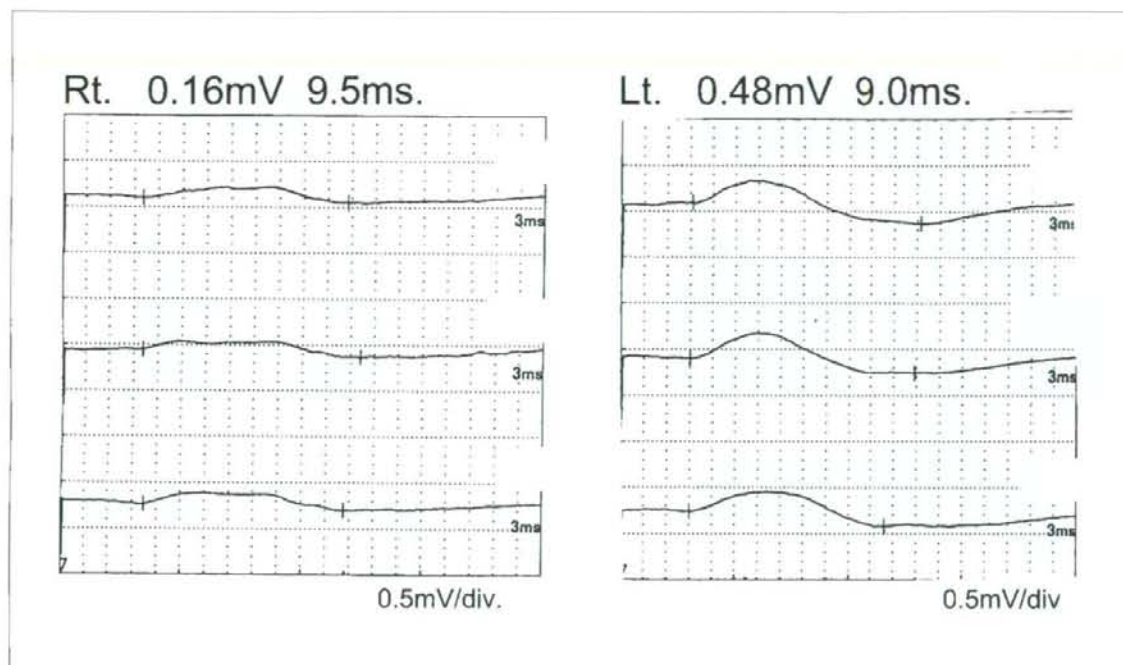


Fig. 2 CMAP of phrenic nerve conduction study

Right side CMAP amplitude is below normal lower cut off, but left side CMAP is completely normal. Such difference is usually found in the recording from ALS.

に応じて分類したカテゴリーを参考に組み立てる¹¹⁾。すなわち、呼吸筋力が保たれている時期には呼吸筋訓練も考慮するが、呼吸障害が進行するにつれてケアの側面が強くならざるをえない。呼吸理学療法の効果を知るためにPImaxを経時的に測定すると、PImaxが開始後一時的に改善することを含めて6ヵ月程度維持される例が見られる¹⁰⁾ (Fig. 4)。

呼吸筋力低下が進行して来ると、球麻痺による咽頭筋機能障害も加わって喀痰排出が障害され、気道クリアランスの低下が起こる。気道クリアランスを保つことは、呼吸機能維持に大切である。その指標として最大呼気流量 (PCF) が用いられる。PCFが低下すると用手的呼吸介助などで喀痰排出を促進する必要がある。さらに、+30mmH₂O程度の陽圧で吸気して肺を膨らませた状態から、一挙に-30mmH₂Oで吸引し喀痰排出を図る機械的咳補助 (mechanical assisted cough : MAC) も有用である。現在この機器は保険診療で認可されていないが、早急な認可が待たれる。

Table 2 Program of respiratory rehabilitation for ALS

- (1) 肋間筋・体幹筋のストレッチ
(脊柱・胸部可動域訓練)
 - ①背臥位での体幹の回旋運動
 - ②側臥位での体幹の回旋運動
 - ③背臥位で吸気時の胸腰椎の持ち上げ
 - ④背臥位での胸部と肩甲帯の分離運動
 - ⑤背臥位で肋骨捻転
 - ⑥肋間筋のストレッチ
 - ⑦大胸筋のストレッチ
- (2) 呼吸パターンの改善 (呼吸介助法)
 - 上部・下部胸部介助手技
 - 深くゆっくりの目すほめ呼吸
 - 横隔膜呼吸
- (3) 最大吸気圧 (PImax) の30%ないし15%のThreshold TM負荷。またはabdominal padによる横隔膜への500g~1kgの加重負荷を10分間、1~2回/日 (吸気筋訓練)

distorsion of trunk



stretching of the intercostal space



expiratory support on upper thorax



expiratory support on lower thorax



Fig. 3 Some methods of repiratory physical therapy

III. 非侵襲的陽圧換気療法 (non-invasive positive pressure ventilation : NPPV)

吸気圧 (inspiratory positive air pressure : IPAP) と呼気圧 (expiratory positive air pressure : EPAP) の2つの陽圧を機器で設定し、主に鼻マスクを通じて圧差分を補助換気する方法である。この方法は、気道が確保されているほど換気に困難がないことが特徴である。従って、ALSでは球麻痺が軽度で気道に狭窄がない患者への導入・維持が容易であるが、球麻痺が存在しても試みる価値はある。着脱が容易で在宅での利用に適し、呼吸障害が軽度な時期から導入して呼吸筋の休息を図ることが重要である。実際、NPPVにより呼吸筋を休息させると%VC、PImax、PEmaxの低下率が低下する¹²⁾。ALSにおけるNPPVの適応を考慮する際に必要な事項をTable 3に示す。

種々の検査値も大切であるが、最も考慮すべきは患者の自覚症状である。使用できる期間は症例により異なるが、球麻痺の程度に関連することが多い。しかし、導入後に球麻痺が進行しても数年間維持出来る例も少なくない。導入は、多数例を経験するまで、入院環境下に導入の方が安全に行える。当初はEPAPを機器の最低レベルに合わせ、IPAPとEPAPの圧差を2cmH₂Oとして短時間からはじめ、徐々に装着時間の延長と圧差の拡大を図る。睡眠中の肺泡低換気を改善させる目的で夜間の使用を優先して考える。導入後NPPVの機器設定を変更しなくても換気が安定すると、NPPVを維持することになる。維持期には、患者の身体的・精神的安定を保てるように多専門職種によるサポートが必要である。球麻痺が進行して気道狭窄が起こるか、呼吸筋力低下により喀痰排出が困難になるとNPPVの維持が困難になる。機器の設

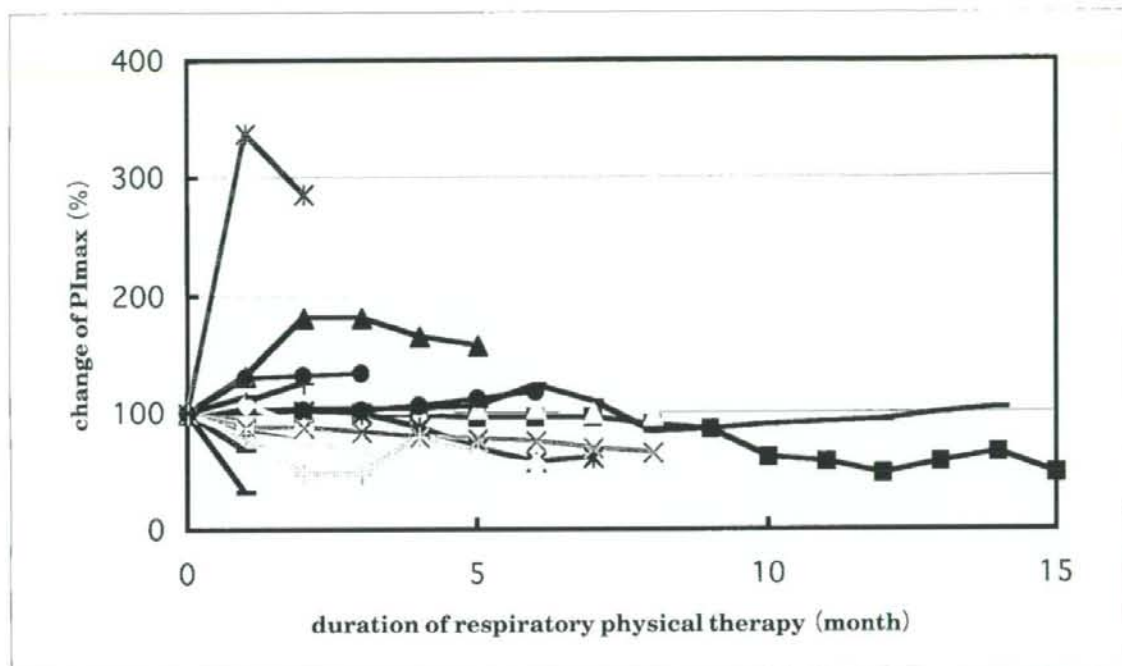


Fig. 4 Serial change of the maximum inspiratory pressure (PI_{max}) under long term respiratory rehabilitation

Table 3 Medical consensus for the induction of NPPV

NPPVの適応	導入時に必要な医療情報
<ol style="list-style-type: none"> ALSの告知が行われ、呼吸や嚥下に関する予後を理解していること 導入時点では、嚥下機能のうち第2相（咽頭相）の障害が軽度であること、すなわち簡便には球麻痺がないかあっても軽度で気道閉塞がないことが望ましい。 自分で機器の着脱が可能、または着脱できる介護人がいつもいること 緊急通報ができる能力があること 	<ol style="list-style-type: none"> 呼吸症状の評価 <ol style="list-style-type: none"> 自覚的呼吸症状（特に夜間の症状） 呼吸不全の臨床徴候（起座呼吸なども） 拘束性換気障害が主体で、閉塞性換気障害でないこと 血液ガス分析での二酸化炭素分圧が上昇していること（経皮的測定でも可） %FVC < 50%は指標となるが、これに捕らわれることなく自覚症状を重視して導入時期を考える。 球麻痺の評価 <ol style="list-style-type: none"> 気道の閉塞の程度 唾液や分泌物の程度 食事の方法 発語によるコミュニケーションの状況

定変更や気道クリアランスに努力してもNPPVで呼吸機能が維持出来なくなると、NPPVは限界を迎え継続は困難となる。

IV. 気管切開・侵襲的陽圧呼吸療法 (tracheostomy invasive positive pressure ventilation : TPPV)

球麻痺が進行し喀痰排出が出来なくなった状態

での呼吸不全を改善するにはTPPV以外に有効な選択肢がないことは広く理解されているところである。我が国のTPPVの歴史は長く、技法は成熟している。TPPVによりALSの死因のほとんどを占める呼吸不全は克服できるが、他の身体機能低下を克服するものではない。TPPV後にも、ADL低下は進行することを理解しておかなければならない。

ま と め

神経難病とくにALSにおける包括的呼吸ケアの実践について解説した。これらは、あくまで対症療法であり神経難病に対する緩和ケアの概念で整理される。対症療法ではあるが、患者が少しでも快適な療養生活を送るために重要な意味を持つことが理解されれば幸いである。

文 献

- 1) 小森哲夫, 三明裕知, 道山典功ほか: 筋萎縮性側索硬化症の呼吸障害に関する研究—客観的呼吸障害評価法の検討—. 厚生省特定疾患調査研究班社会医学研究部門特性疾患に関するQOL研究班平成8年度研究報告書pp102-114, 1997
- 2) 小森哲夫, 宮川哲夫, 道山典功ほか: 筋萎縮性側索硬化症の呼吸障害に関する研究—至適呼吸理学療法プログラムの研究—. 厚生省特定疾患調査研究班社会医学研究部門特性疾患に関するQOL研究班平成8年度研究報告書pp115-119, 1997
- 3) ALSにおける呼吸管理ガイドライン作成小委員会

(委員長 小森哲夫): 筋萎縮性側索硬化症の包括的呼吸ケア指針—呼吸理学療法と非侵襲陽圧換気療法 (NPPV), 2008

- 4) <http://www.neurology-jp.org/guideline/>
- 5) Miller RG, Rosenberg JA, Gelinas DF et al: Practice parameter: The care of the patient with amyotrophic lateral sclerosis (an evidence-based review). Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 52: 1311-1323, 1999
- 6) 荻野美恵子, 上出直人, 平賀よしみほか: ALSに対するSNIPの有用性—第一報—. 厚生労働省科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業特定疾患患者の生活の質 (Quality of Life, QOL) の向上に関する研究平成17年度総括・分担研究報告書 pp.49-52, 2006
- 7) 小森哲夫, 三明裕知, 道山典功: 神経筋疾患における呼吸不全の包括的治療—筋萎縮性側索硬化症を中心に—. *Med Reha* 7: 42-48, 2001
- 8) Bolton CF: Clinical neurophysiology of the respiratory system. *Muscle Nerve* 16: 809-813, 1993
- 9) 小森哲夫, 三明裕知: 呼吸障害とその対策. *Brain Medical* 14: 78-84, 2002
- 10) 小森哲夫, 清水俊夫: 筋萎縮性側索硬化症における横隔膜機能の電気生理学的評価. *臨床脳波* 46: 49-54, 2004
- 11) 小森哲夫: 神経筋疾患の呼吸リハビリテーション, リハビリテーション医学の新しい流れ (里守明元, 才藤栄一ほか編). 先端医療技術研究所, 東京, p294-299, 2005
- 12) 小森哲夫: ALSにおけるNIPPVの意義と実践. *神経内科* 64: 387-394, 2006

ABSTRACT: Previous studies suggest that in amyotrophic lateral sclerosis (ALS) the abductor pollicis brevis (APB) and first dorsal interosseous (FDI) are more severely involved than abductor digiti minimi (ADM). To elucidate the pattern, frequency, extent, and specificity of such dissociated muscle atrophy in ALS, compound muscle action potentials recorded from APB, FDI, and ADM were analyzed in 77 ALS patients, 171 normal controls, and 196 disease controls. Compared with normal controls, ALS patients had a reduced APB/ADM amplitude ratio ($P < 0.001$) and FDI/ADM ratio ($P < 0.001$), whereas patients with other anterior horn diseases showed similar APB/ADM and FDI/ADM ratios to normal values. Decreased APB/ADM ratio was found in 41% of ALS patients, 5% of normal controls, and 4% of disease controls. Prominent muscle atrophy in APB and FDI, with relatively preserved ADM, appears to be specific to ALS. Dissociated hand muscle atrophy presumably reflects part of the pathophysiology and supports the diagnosis of ALS.

Muscle Nerve 37: 426–430, 2008

DISSOCIATED SMALL HAND MUSCLE ATROPHY IN AMYOTROPHIC LATERAL SCLEROSIS: FREQUENCY, EXTENT, AND SPECIFICITY

SATOSHI KUWABARA, MD,¹ MASAHIRO SONOO, MD,² TETSUO KOMORI, MD,³ TOSHIO SHIMIZU, MD,⁴ FUMIKO HIRASHIMA, MD,⁵ AKIRA INABA, MD,⁶ SONOKO MISAWA, MD,¹ YUKI HATANAKA, MD,² and The Tokyo Metropolitan Neuromuscular Electrodiagnosis Study Group*

¹ Department of Neurology, Graduate School of Medicine, Chiba University, 1-8-1 Inohana, Chuo-ku, Chiba 260-8670, Japan

² Department of Neurology, Teikyo University School of Medicine, Tokyo, Japan

³ Department of Neurology, Saitama Medical University, Saitama, Japan

⁴ Department of Neurology, Tokyo Metropolitan Neurological Hospital, Tokyo, Japan

⁵ Department of Neurology, Saitama Prefectural Rehabilitation Center, Saitama, Japan

⁶ Department of Neurology, Yokosuka Kyosai Hospital, Yokosuka, Japan

Accepted 30 October 2007

In patients with amyotrophic lateral sclerosis (ALS), muscle wasting preferentially affects the thenar muscle (abductor pollicis brevis, APB) and first dorsal interosseous (FDI) muscle compared with the hypothenar muscles,^{5,13,14} and this pattern of dissociated small hand muscle atrophy has been termed the “split hand” by Wilbourn.¹⁴ Although a loss of motor neurons has been demonstrated using motor unit number estimates in both APB and the hypothenar muscle (abductor digiti

minimi, ADM),^{1,3,8,15} a previous study comparing the loss of motor unit numbers in APB and ADM showed that the loss in APB is far greater than in ADM.⁷

APB, FDI, and ADM are innervated by spinal motor neurons of the same segments (C8 and T1), and FDI and ADM have the same ulnar nerve supply. Although it is not known why APB and FDI are preferentially affected compared with ADM, it is also unclear whether the dissociated muscle atrophy is seen specifically in ALS. Previous reports have shown a similar dissociation in disorders affecting lower motor neurons, such as spinal muscular atrophy (SMA) and spinocerebellar ataxia type 3 (SCA-3),⁹ and even in normal elderly individuals.¹¹ Furthermore, the comparison between APB and FDI involvement has rarely been examined.

We therefore conducted a prospective multicenter study to elucidate the pattern, frequency, extent, and specificity of the dissociated small hand

Abbreviations: ADM, abductor digiti minimi; ALS, amyotrophic lateral sclerosis; APB, abductor pollicis brevis; BSMA, bulbo-spinal muscular atrophy; CMAP, compound muscle action potential; CSA, cervical spondylotic amyotrophy; FDI, first dorsal interosseous; LMND, lower motor neuron disorders; SCA, spinocerebellar ataxia; SMA, spinal muscular atrophy

Key words: amyotrophic lateral sclerosis; compound muscle action potential; nerve conduction study; small hand muscle; split hand

Correspondence to: S. Kuwabara; e-mail: kuwabara-s@faculty.chiba-u.jp

© 2008 Wiley Periodicals, Inc.
Published online 30 January 2008 in Wiley InterScience (www.interscience.wiley.com). DOI: 10.1002/mus.20949

muscle atrophy in ALS and the results were compared with those of a large number of normal as well as neurological controls.

MATERIALS AND METHODS

Subjects. Seventy-seven consecutive ALS patients, 171 normal controls, and 196 disease controls were prospectively examined between February 1 and September 30, 2007. They were seen at EMG clinics of 11 tertiary medical centers (The Tokyo Metropolitan Neuromuscular Electrodagnosis Study Group). The ALS patients fulfilled the revised El Escorial criteria¹ for definite, probable, or probable laboratory-supported ALS. There were 43 men and 34 women ranging in age from 45–83 years (mean, 66 years). Disease duration ranged from 4–50 months (mean, 14 months). We excluded coincidental carpal tunnel, cubital tunnel, or Guyon canal syndrome on the basis of clinical examination and nerve conduction studies.

During the same study period, 171 normal volunteers (84 men and 87 women; mean age, 47 years; range, 23–76 years) and 196 patients with small hand muscle atrophy caused by a disorder other than ALS (103 men and 93 women) were also examined. The disease controls included 16 patients with lower motor neuron disorders such as SMA ($n = 6$), bulbospinal muscular atrophy (BSMA, genetically confirmed; $n = 5$), and SCA-3 (genetically confirmed; $n = 5$); 28 with cervical spondylotic amyotrophy; and 152 with polyneuropathy. SCA-3 was included in lower motor neuron disorders because its spinal pathology usually showed loss of motor neurons, and hence it can be regarded as a type of anterior horn disease.⁶ Causes of polyneuropathies included chemotherapeutic agents, alcohol abuse, vitamin B₁ deficiency, POEMS syndrome, and diabetes. We excluded patients with mononeuropathy or multiple mononeuropathy.

Nerve Conduction Studies. Nerve conduction studies were performed by conventional procedures using EMG machines (Viking 4, Nicolet Biomedical Japan, Tokyo, Japan, or Neuropack, Nihon-Kohden, Tokyo, Japan). Compound muscle action potentials (CMAPs) were recorded from the APB, FDI, and ADM muscles after median or ulnar nerve stimulation at the wrist. For FDI recording the active electrode was placed on its belly and the reference electrode at the medial aspect of the proximal interphalangeal joint of the index finger. Skin temperature on the forearm or palm was monitored and maintained above 33°C. The initial negative-peak amplitudes were measured for all CMAPs. Absolute amplitudes, amplitude ratios of APB/ADM, FDI/ADM, and FDI/APB, and amplitude differences of APB – ADM, FDI – ADM, and FDI – APB were measured.^{2,11} All patients gave informed consent to the study procedures, which were approved by the local ethics committee.

Statistical Analyses. The differences in CMAP amplitudes and amplitude ratios between the normal and patient groups were analyzed using the Mann-Whitney *U*-test. Regression analyses were performed using Spearman's rank correlation test.

RESULTS

Normal Subjects. Table 1 shows CMAP amplitudes of APB, ADM, and FDI and their amplitude ratios and differences. In normal controls the mean CMAP amplitude was similar for APB and ADM; therefore, the APB/ADM amplitude ratio was 1.0 and the APB-ADM amplitude difference was nearly zero. The mean FDI amplitude was 50% higher than those of APB and ADM, and the FDI/ADM and FDI/APB ratios were approximately 1.5. When these data were plotted against the subjects' age, absolute amplitudes declined with age; there were weak inverse

Table 1. CMAP amplitude ratios and differences.

	Number	Amplitude ratio			Amplitude difference (mV)		
		APB/ADM	FDI/ADM	FDI/APB	APB-ADM	FDI-ADM	FDI-APB
Normal	171	1.0 (0.3)	1.5 (0.4)	1.6 (0.5)	-0.3 (2.9)	4.8 (3.0)	5.1 (3.4)
ALS	77	0.7 (0.5)**	1.1 (0.6)**	2.3 (2.7)*	-1.7 (2.1)**	0.4 (2.2)**	2.1 (2.6)**
Bulbar	24	0.8 (0.3)**	1.2 (0.4)**	1.6 (0.6)	-1.2 (2.1)*	1.3 (2.6)*	2.5 (2.2)**
Upper limb	31	0.7 (0.6)**	1.0 (0.3)**	2.4 (3.4)	-1.7 (2.2)*	-0.3 (1.1)**	1.4 (2.5)**
Lower limb	18	0.7 (0.3)**	1.1 (0.4)**	1.9 (2.8)	-1.2 (2.1)*	1.3 (2.6)*	2.5 (2.2)*
LMND	16	1.1 (0.4)	1.4 (0.5)	1.4 (0.5)	0.7 (2.7)	2.5 (3.6)	1.8 (3.1)*
CSA	28	3.8 (5.0)**	1.2 (0.3)**	0.8 (0.6)	2.6 (3.4)**	1.6 (1.9)**	-1.0 (4.5)**
Neuropathy	152	1.3 (1.2)	1.5 (0.5)	1.4 (1.0)	0.8 (2.7)	3.4 (3.4)	2.6 (4.1)

ALS, amyotrophic lateral sclerosis; LMND, lower motor neuron disease; CSA, cervical spondylotic amyotrophy; * $p < 0.05$; ** $p < 0.001$ compared with normal values. Data are expressed as mean (SD)

relationships between age and amplitudes of APB ($P = 0.03$), ADM ($P = 0.046$), and FDI ($P = 0.04$). However, there was no significant relationship between age and amplitude ratios of APB/ADM, FDI/ADM, and FDI/APB, and age-dependent changes were not found in analyses of amplitude differences. These findings suggest that absolute CMAP amplitudes decline with age, but the extent of decrease does not significantly differ for APB, ADM, and FDI. Therefore, age-matched normal controls were used for absolute amplitude analyses, and for CMAP amplitude ratios the data of all the normal subjects were compared with those of the patients.

The values of absolute amplitudes and amplitude ratios did not show a Gaussian distribution and considerable variability was noted for each value (SD ranged from 22% to 31% of the mean values). The normal limits were therefore defined as a value outside a 2.5 SD of the mean of the logarithmically transformed values of the normal controls. For amplitude ratios the lower limits were set at 0.6 for the APB/ADM ratio and 0.9 for FDI/ADM ratio. Using these cutoff values, 95%–99% of normal subjects had values within the normal range (Table 2).

To assess interlaboratory variation of amplitude measurements, the mean APB, ADM, and FDI amplitudes were compared among 11 laboratories but the values were not significantly different.

ALS and Other Forms of Neurogenic Amyotrophy. Of the 77 ALS patients, three had absent responses from APB ($n = 3$), ADM ($n = 1$), or FDI ($n = 2$). These patients were excluded from amplitude analyses. Figure 1 compares the absolute amplitude of the three muscles in normal controls and in patients with ALS, lower motor neuron disorders (LMND), cervical spondylotic amyotrophy (CSA), and polyneuropathy. Compared with normal values, all the

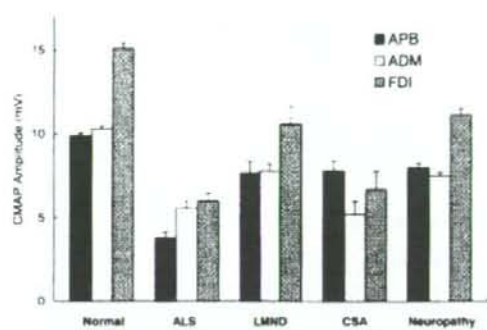


FIGURE 1. The mean CMAP amplitude of the abductor pollicis brevis (APB), abductor digiti minimi (ADM), and first dorsal interosseus (FDI) muscles in normal subjects and in patients with amyotrophic lateral sclerosis (ALS), lower motor neuron disorders (LMND), cervical spondylotic amyotrophy (CSA), and polyneuropathy. LMND included spinal muscular atrophy (Kugelberg-Welander disease), bulbospinal muscular atrophy, and spinocerebellar ataxia type 3. Error bars indicate SEM.

amplitudes were significantly lower in all the patient groups. However, patterns of the amplitude decreases differed among these disorders. The LMND and neuropathy groups showed a pattern similar to that of the normal subjects, CMAP amplitudes being similarly low in APB and ADM, and high in FDI. In contrast, ALS patients had markedly reduced APB and FDI amplitudes. APB/ADM and FDI/ADM ratios, therefore, were the lowest among ALS patients (Table 1). In CSA patients ADM amplitudes were lowest, and therefore the APB/ADM ratio was high. Analyses of amplitude differences showed similar results; ALS patients had greater differences between APB and ADM amplitudes and between FDI and ADM amplitudes. Thus, both amplitude ratio and amplitude difference analyses suggest that in ALS, APB, and FDI are more severely affected than ADM.

In ALS patients there was no significant relationship between disease duration and APB/ADM and FDI/ADM amplitude ratios, suggesting that the dissociated muscle involvement occurs at an early stage of the disease. In subgroups of ALS patients divided according to region of symptom onset (bulbar, upper limb, and lower limb), the CMAP amplitude ratios and differences were similar for the three subgroups (Table 1).

Table 2 shows the percentage of patients with abnormally decreased APB/ADM and FDI/ADM ratios. The ALS group included much higher percentages of patients with abnormal CMAP amplitude ratios, which were rarely found in the other patient

Table 2. Percentage of patients with abnormal amplitude ratio.

	Number	Amplitude ratio		
		APB/ADM < 0.6	FDI/ADM < 0.9	APB/ADM < 0.6 and FDI/ADM < 0.9
Normal	171	5%	1%	0%
ALS	77	40%*	34%*	20%*
LMND	16	6%	13%	6%
CSA	28	0%	14%	0%
Neuropathy	152	3%	10%	0%

APB, abductor pollicis brevis; ADM, abductor digiti minimi; FDI, first dorsal interosseus; ALS, amyotrophic lateral sclerosis; LMND, lower motor neuron disease; CSA, cervical spondylotic amyotrophy; * $p < 0.001$, compared with normal data.

groups. In particular, abnormality of both the APB/ADM and FDI/ADM ratios was found in 20% of ALS patients, none of the 171 normal controls, and only one (0.5%) of the 196 patients with LMND, CSA, or polyneuropathy; only one patient with BSMA had abnormal amplitude ratios of both APB/FDI (0.42) and FDI/ADM (0.88).

DISCUSSION

Our results confirmed that in ALS the APB and FDI muscles are preferentially affected compared with ADM,^{4,6,12,13} and showed that this pattern of dissociated small hand muscle atrophy is nearly specific to ALS. In our ALS patients the APB/ADM ratio appeared to be more sensitive and specific than the FDI/ADM ratio, as shown in Table 2. These results suggest that the dissociated small hand muscle involvement is supportive of a diagnosis of ALS.

Previous studies demonstrated that dissociated small muscle atrophy is most frequently seen in ALS.^{7,14} However, this phenomenon is reported occasionally in other anterior horn diseases,⁹ and even in normal elderly individuals.¹¹ Our data showed that when cutoff values of CMAP amplitude ratio are set based on data from a large number of normal controls, preferential involvement of both APB and FDI is nearly specific to ALS, although 1 (6%) of the 16 patients with LMND showed decreased APB/ADM and FDI/ADM ratios. The three muscles, APB, ADM, and FDI, were almost equally affected in our patients with LMND or axonal neuropathy. The prominent dissociated hand muscle atrophy, particularly the combination of APB/ADM ratio <0.6 and FDI/ADM ratio <0.9 , was rarely found in LMND, CSA, and polyneuropathy. Although exceptional cases may be present,⁹ the dissociated involvement among muscles presumably leads to a diagnosis of ALS. Regarding the age-dependent effects, it is reasonable to suppose that absolute amplitudes decline with aging due to the physiological loss of motor units. However, our findings do not provide evidence of age-related changes in amplitude ratio and thereby different age-dependent effects among the small hand muscles. A previous report comparing the age-related changes in the APB, ADM, and FDI muscles suggested that APB and FDI undergo greater age-dependent changes than ADM. However, the study examined the differences, not ratios, in CMAP amplitudes between APB and ADM, or FDI and ADM.¹⁰ We also studied amplitude differences, but our data showed that aging does not appear to be associated with prominent differences in the ex-

tent of motor unit loss among the small hand muscles.

It is not clear what mechanisms cause the preferential involvement of APB and FDI in ALS, but several possibilities were raised in a previous study.^{5,7} First, because humans use the thumb and index finger more often than other fingers, the more frequent use of APB and FDI may lead to more oxidative stress or may place more metabolic demand on APB and FDI spinal motor neurons. Second, although the pattern of degeneration of anterior horn cells is random in ALS, APB or FDI cortical motor neurons far outnumber those of ADM. Consequently, the corticospinal connections of APB or FDI motor neurons are much more extensive than those of ADM motor neurons, and this could result in more prominent glutamate excitotoxicity in APB and FDI spinal motor neurons.^{5,10,12} Further studies will be required to elucidate the mechanisms of vulnerability of APB and FDI in ALS.

The differences in patterns of small hand muscle involvement in ALS and CSA could be of clinical significance because their differential diagnosis is important on clinical practice. In CSA the ADM and FDI seemed to be more preferentially affected than APB. Patients with CSA can have variable patterns according to the affected spinal segments or nerve roots but, as a group, the APB was relatively spared, and this contrasts with the pattern in ALS patients. Again, the reason for the dissociation in CSA patients is unknown, but we speculate that there may be some differences in the spinal segments innervating APB and ADM/FDI, or in distribution of APB and ADM/FDI motor neurons in the anterior horn. This issue should be examined in future studies.

A simple comparison of multiple CMAP amplitudes could provide new insights into the pathophysiology of disorders causing neurogenic amyotrophy. The dissociated muscle involvement presumably reflects part of the pathophysiology of ALS. We suggest that when such dissociated amyotrophy is clearly detected during nerve conduction studies in patients with suspected ALS, subsequent needle examination will lead to its diagnosis in most instances.

*The Tokyo Metropolitan Neuromuscular Electrodiagnosis Study Group: Chiba University Hospital: Drs. Kazuaki Kanai, Setsu Sawai, and Sagiri Isobe; Teikyo University Hospital: Mr. Satoshi Hoshino; Tokyo Metropolitan Neurological Hospital: Drs. Yasuhiro Kagamiyama, Yumiko Kugio, and Yumi Awatsu; Saitama Prefectural Rehabilitation Center: Drs. Tadashi Ichikawa and Hiroyuki Yamada; Kyorin University Hospital: Dr. Chizuko Oishi; Tokyo Women's Medical University Hospital: Dr. Eiichi Ito; International Medical Center of Japan: Dr. Hiroko Kuroono; Hiroshima City Asa Citizens Hospital: Dr. Katsumi Kurokawa; and Jichi Medical University Hospital: Dr. Mikio Sawada.

REFERENCES

1. Armon C, Brandstater ME. Motor unit number estimate-based rates of progression of ALS predict patient survival. *Muscle Nerve* 1999;22:1571-1575.
2. Bloem BR, van Dijk JG, Beckley DJ, Zwinderman AH, Remler MP, Roos RA. Correction for the influence of background muscle activity on stretch reflex amplitudes. *J Neurosci Methods* 1993;46:167-174.
3. Bromberg MB. Motor unit estimation: reproducibility of the spike-triggered averaging technique in normal and ALS subjects. *Muscle Nerve* 1993;16:466-471.
4. Brooks BR, Miller RG, Swash M, Munsat TL. El Escorial revisited: revised criteria for the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis. Available at: <http://www.wfnals.org/guidelines/1998elescorial/elescorial1998schema.htm>
5. Eisen A. Comment on the lower motor neuron hypothesis. *Muscle Nerve* 1993;16:870-872.
6. Kinoshita A, Hayashi M, Oda M, Tanabe H. Clinicopathological study of the peripheral nervous system in Machado-Joseph disease. *J Neurol Sci* 1995;130:48-58.
7. Kuwabara S, Mizobuchi K, Ogawara K, Hattori T. Dissociated small hand muscle involvement in amyotrophic lateral sclerosis detected by motor unit number estimates. *Muscle Nerve* 1999;22:870-873.
8. McComas AJ. Motor unit estimation: anxieties and achievements. *Muscle Nerve* 1995;18:369-379.
9. Schelhaas HJ, van de Warrenburg BPC, Kremer HPH, Zwarts MJ. The "split hand" phenomenon. Evidence of a spinal origin. *Neurology* 2003;61:1619-1620.
10. Van Damme P, Dewil M, Robberecht W, Van Den Bosch L. Excitotoxicity and amyotrophic lateral sclerosis. *Neurodegener Dis* 2005;2:147-159.
11. Voermans NC, Schelhaas HJ, Munneke M, Zwarts MJ. Dissociated small hand muscle atrophy in aging: the senile hand is a split hand. *Eur J Neurol* 2006;13:1381-1384.
12. Weber M, Eisen A, Stewart H, Hirota N. The split hand in ALS has a cortical basis. *J Neurol Sci* 2000;180:66-70.
13. Wilbourn AJ, Sweeney PJ. Dissociated wasting of medial and lateral muscles with motor neuron disease. *Can J Neurol Sci* 1994;21(Suppl 2):S9.
14. Wilbourn AJ. The "split hand syndrome." *Muscle Nerve* 2000; 23:138.
15. Yuen EC, Olney RK. Longitudinal study of fiber density and motor unit number estimate in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Neurology* 1997;49:573-578.

ABSTRACT: Needle electromyography (EMG) of the tongue is traditionally used as a key to the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis (ALS), although relaxation of the tongue is often difficult to achieve. Recently, frequent abnormalities in the EMGs of the sternocleidomastoid (SCM) and upper trapezius muscles in ALS have been reported. To elucidate the diagnostic utility of these muscles we performed a multicenter prospective study to examine EMGs of the tongue (genioglossus), SCM, and trapezius in 104 ALS or suspected ALS patients. We also examined EMGs of the SCM and trapezius in 32 cervical spondylosis (CS) patients. We mainly evaluated fibrillation potentials/positive sharp waves (Fib/PSWs) and fasciculation potentials. Complete relaxation was achieved in 85% of ALS patients in the trapezius, but in only 6% of patients in the tongue. Fib/PSWs were observed in 8%, 13%, and 45% of ALS patients in the tongue, SCM, and trapezius, respectively, whereas fasciculation potentials were observed in 1%, 7%, and 39%, respectively. Abnormal spontaneous activity of any type was found in 9%, 17%, and 63% of patients, respectively. The high frequency of abnormal spontaneous activity in the trapezius was similar among the different diagnostic categories, and even 72% of clinically suspected ALS (progressive muscular atrophy) patients showed them in their trapezius. We did not observe Fib/PSWs or fasciculation potentials in any of our CS patients, thus these findings have excellent specificity. Tongue EMG added little utility over the clinical sign of tongue atrophy. Abnormal spontaneous activity in the trapezius would be more useful for the early diagnosis of ALS.

Muscle Nerve 39: 63–70, 2009

UTILITY OF TRAPEZIUS EMG FOR DIAGNOSIS OF AMYOTROPHIC LATERAL SCLEROSIS

MASAHIRO SONOO, MD,¹ SATOSHI KUWABARA, MD,² TOSHIO SHIMIZU, MD,³ TETSUO KOMORI, MD,⁴ FUMIKO HIRASHIMA, MD,⁵ AKIRA INABA, MD,⁶ YUKI HATANAKA, MD,¹ SONOKO MISAWA, MD,² YUMIKO KUGIO, MD,³ and THE TOKYO METROPOLITAN NEUROMUSCULAR ELECTRODIAGNOSIS STUDY GROUP*

¹ Department of Neurology, Teikyo University School of Medicine, 2-11-1 Kaga, Itabashi-ku, Tokyo 173-8605, Japan

² Department of Neurology, Graduate School of Medicine, Chiba University, Chiba, Japan

³ Department of Neurology, Tokyo Metropolitan Neurological Hospital, Tokyo, Japan

⁴ Department of Neurology, Saitama Medical University School of Medicine, Saitama, Japan

⁵ Department of Neurology, Saitama Prefectural Rehabilitation Center, Saitama, Japan

⁶ Department of Neurology, Yokosuka Kyosai Hospital, Kanagawa, Japan

Accepted 13 August 2008

Amyotrophic lateral sclerosis (ALS) is a progressive and fatal neurological disorder that involves both the upper motor neuron (UMN) and the lower motor neuron (LMN), and therefore diagnostic testing

must be sufficiently sensitive and specific. Needle electromyography (EMG) plays an important role in the diagnosis of ALS both by confirming LMN dysfunction in clinically affected regions and detecting evidence of LMN dysfunction in clinically uninvolved regions. The revised El Escorial Criteria (EEC)⁴ for the diagnosis of ALS include electrophysiologic criteria that require evidence of denervation and reinnervation in at least two of four regions of the neuraxis (cranial, cervical, thoracic, and lumbosacral) to assure widespread LMN involvement.

One drawback of the EEC is its rather low sensitivity in early stages of the disease.^{2,29,35} One reason

Abbreviations: ALS, amyotrophic lateral sclerosis; CS, cervical spondylosis; EEC, revised El Escorial criteria; EMG, electromyography; Fib/PSW, fibrillation potentials and/or positive sharp waves; LMN, lower motor neuron; MUP, motor unit potential; PMA, progressive muscular atrophy; SCM, sternocleidomastoid; UMN, upper motor neuron

Key words: amyotrophic lateral sclerosis; needle electromyography; upper trapezius; tongue; sternocleidomastoid

Correspondence to: M. Sonoo; e-mail: sonoom@med.teikyo-u.ac.jp

© 2008 Wiley Periodicals, Inc.
Published online 15 December 2008 in Wiley InterScience (www.interscience.wiley.com). DOI 10.1002/mus.21196