

図2 人工鼻

左は気管チューブ用、右は気管切開カニューレ用〔ファーマ人工鼻 ファーマトラック多機能タイプ PS6241 (小林メディカル)〕。

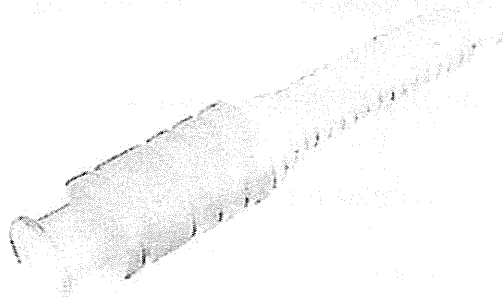


図3 死腔の大きいタイプの人工鼻

tkb ニューモイスト人工鼻 HM304 HME フレックス (東機研)。

が安定している成人であれば、長期の空気呼吸に順応しているので加温加湿がほとんどなくても良い。ただし客観的根拠や科学的裏付けはない。「小児の長期気管切開患者では、在宅においても病院レベルと同様の生理的な加温加湿（気管分岐部で32～34℃、100%相対湿度）を行うことがコンセンサスとなっている」と記述されています。この小児の32～34℃、100%相対湿度は表1からすると34～38 mg/Lの絶対湿度となっていて、現在の人工鼻の性能（せいぜい30 mg/L前後）では達成できないレベルです。

小児では気管切開カニューレは細めのものを用いるため、周りからの空気の漏れが多く、患者自身の呼吸で加湿する受動的なタイプの加湿デバイスの人工鼻はより効率が落ちます。

下記に、国立成育医療研究センターでの在宅気管切開人工呼吸管理における加温加湿に関して述べます。

1. 小児の気管切開+人工呼吸管理

基本的に加温加湿器を使用しています。その大きな理由は使用チューブサ

イズが3.0～5.5mmと本人の気管径に比して細いチューブを使用している
ので呼気が周りに漏れて、人工鼻の性能を十分に活かせず、気道が乾燥して、
痰が粘稠になりチューブが詰まりやすいためです。小児の在宅人工呼吸管理
では、基本的にカフなしチューブで細めのチューブを用い、発声ができるよ
うにしています。それは家族とのコミュニケーションのため、人工呼吸器の
送気に合わせて声を出したり、しゃべる子どもが多い理由からです。

成人や年齢の高い子どもでは、数年前までは6名〔小児気管切開在宅人
工呼吸患者の総数(国立成育医療研究センター)は、2012年現在60名ほど〕
は加温加湿器を使用せずに人工鼻を使用しましたが、その後加湿が不十分で
痰が粘稠となり、咳嗽力が弱い患者で3名ほど人工鼻から加温加湿器に変
更しました。2012年現在、加温加湿器を使用していない患者は、昼間動け
て夜間のみ的人工呼吸器管理で、自分の力で痰を喀出できる患者です。

2. 気管切開で自発呼吸小児患者

基本は人工鼻で管理しています。酸素が必要な患者では、酸素ポートつき
の人工鼻を使用しています。

3. 喉頭気管分離して(永久気管瘻)気管切開カニューレを 使用していない患者

人工鼻を使用できないため、ガーゼ程度で加湿はしていません。

このように、小児では特殊な問題が多いです。

永久気管瘻の患者の加湿にスプレー式の加湿デバイスがあるので紹介しま
す³⁾(図4)。この論文ではこのスプレーと加温加湿器を比べて、加湿状況は

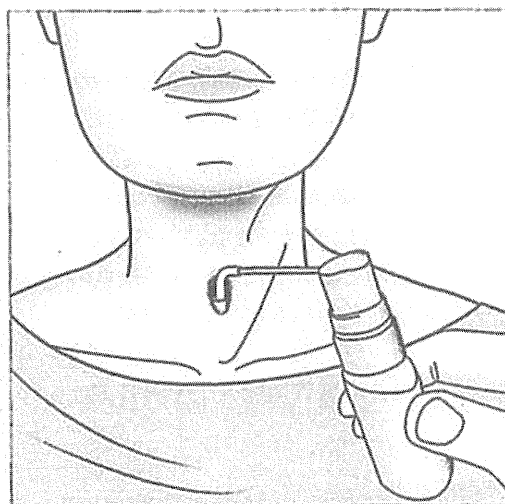


図4 永久気管瘻のための気管スプレー器具
(文献3を参照して作成)

変わらなかったと結論しています。埼玉医科大学総合医療センターの耳鼻咽喉科では、長期間の気管瘻の患者には自宅での自己吸引の器械とネブライザーを購入してもらっています。

おわりに

前述のように、長期気管切開カニューレ管理の加湿に関してはエビデンスレベルの高い文献はありません。人工呼吸管理開始時の急性期は肺の状態も悪く、加温加湿器の設定が不適切であれば、合併症の軽い順に、気道の清浄化能の障害、分泌物の粘稠化、分泌物の固形化、気道閉塞などが起こります。急性期をすぎて慢性期の気道の加湿管理は論文も少なく、客観的なデータがありません。長期呼吸管理の総説にも加湿のことに触れていない論文もあります。臨床的な慣習や経験から、「成人長期気管切開患者の加湿に関しては、全身状態が安定している成人であれば、長期の空気呼吸に順応しているので加温加湿がほとんどなくても良い」という記述が当を得ているかもしれませんが、「急性期は加温加湿器、亜急性期は人工鼻、慢性期は空気開放」という流れでしょうか？ ただし、普段から乾燥している空気を吸っているヨーロッパ人と普段は湿度の高い空気を吸っている日本人の気道が同じであるとは思えません。スプレー式の加湿器はわが国でもすぐにでも作れそうな装置であるし、代用品も探せばすぐ見つかりそうです。永久気管瘻でなくても、気管カニューレにも応用可能です。冬の乾燥時期に特に絶対湿度が下がるのは表1から明らかです。このようなデバイスを用いて、気道の乾燥を防いでください。

小児に関しては「細いチューブを使用しているので呼気が周りに漏れて、人工鼻の性能を十分に活かせずに気道が乾燥して、痰が粘稠になりチューブが詰まりやすい。小児の在宅人工呼吸管理では細めのチューブで発声ができるようにしている。それは家族とのコミュニケーションのため」という記述が小児在宅人工呼吸管理の加湿の難しさを表しています。気管切開で自発呼吸小児患者は慢性期でも人工鼻での管理が必要です。

[参考文献]

- 1) 宮尾秀樹, 官川 豊, 高田稔他: 人工呼吸中の適切な加温加湿. 人工呼吸 19 (1): 3-11, 2002
- 2) Lewarski JS: Long-term care of the patient with a tracheostomy. Respir Care 50 (4): 534-537, 2005
- 3) Reck T, Rozsasi A, Lejaacker R et al: Lower airway humidification in spontaneously breathing tracheostomized patients: comparative study of trachea spray versus heated humidifier. Head Neck 30: 582-588, 2008



Original Article

Breathing intolerance index in healthy infants

Hisaya Hasegawa, Nobuhide Henmi, Shio Tsuruta, Yoshitaka Miyoshi, Yousuke Yamada, Junichi Muto and Masanori Wasa
Division of Neonatal Intensive Care, Tokyo Women's Medical University Medical Center East, Tokyo, Japan

Abstract **Background:** The breathing intolerance index (BITI) is used to justify ventilator use in adult patients with pulmonary or chest wall disease. BITI in ventilated patients is mostly ≥ 0.15 . The mean BITI of healthy adults in the upright sitting position and the supine position is 0.050 ± 0.009 and 0.057 ± 0.016 , respectively. The aim of this study was to establish a normal BITI in infants.

Methods: Thirty healthy infants were examined in the supine position. BITI was defined as $\text{BITI} = (\text{Ti}/\text{Ttot}) \times (\text{TV}/\text{VC})$, where Ti is inspiratory time, Ttot is total breath cycle duration, TV is tidal volume, and VC is vital capacity. TV and Ti/Ttot were obtained from tidal breathing at rest and VC was obtained spirometrically. BITI was calculated using customized software.

Results: The mean \pm SD BITI of 30 healthy infants in the supine position was 0.120 ± 0.013 . The BITI of infants was significantly higher than that of adults.

Conclusions: BITI was measured in healthy infants. Further evaluation is needed to determine the significance and usefulness of BITI.

Key words: breathing intolerance index, infant, pulmonary function.

Bellemare and Grassino identified a relationship between the tension time index of the diaphragm (TTIdi) and diaphragm endurance.¹ They noted that the ability to sustain the transdiaphragmatic pressure swings that are required for continuous autonomous breathing is limited to <45 min when TTIdi is >0.15 . TTIdi is the product of the mean transdiaphragmatic pressure swing divided by the maximum transdiaphragmatic pressure (Pdi/PdiMax) and the inspiratory time divided by total breath time (Ti/Ttot). Koga *et al.* substituted the tidal volume divided by the vital capacity (VT/VC) for Pdi/PdiMax in the Bellemare and Grassino relationship.² Koga *et al.* named this new index the breathing intolerance index (BITI). Koga *et al.* showed that the BITI in ventilated patients is mostly ≥ 0.15 . The aim of this study was to establish a normal BITI in healthy infants.

Methods

Thirty healthy infants were examined in the supine position. There were 16 boys and 14 girls. The mean gestational age was 39.4 ± 1.2 weeks (range, 37.6–40.9 weeks). The mean birth bodyweight was 3033 ± 341 (range, 2530–4034 g). The mean age at the time of measurement was 8.4 ± 7.1 days (range, 0–25 days). BITI was defined as $\text{BITI} = (\text{Ti}/\text{Ttot}) \times (\text{TV}/\text{VC})$. BITI was calculated using a spirometer to analyze flow and volume signals in order to measure Ti, Ttot, TV, and VC. TV and Ti/Ttot were

obtained from tidal breathing at rest and VC was obtained while crying when the sole of the foot was stimulated spirometrically using a pulmonary function measuring system (ARFEEL; Aivision, Tokyo, Japan) and face mask (Fig. 1). BITI was calculated using customized software and was displayed on the PC monitor. Each subject had two sessions: one for baseline values and the other for VC. The most consistent six consecutive TV waveforms at rest were averaged for Ti, Ttot, and TV. VC was defined as the maximum volume observed (Fig. 2). Non-paired Student's t test was used to compare the data. $P < 0.05$ was used to denote statistical significance.

This study was approved by the Tokyo Women's Medical University Research and Ethics Committees. Written informed consent was obtained from the parents.

Results

All examinations were performed without complications. The mean BITI of 30 healthy infants in the supine position was 0.120 ± 0.013 . There was no significant relationship ($r = -0.087$) between age and BITI (Fig. 3).

The mean BITI of 21 healthy adults in the upright sitting position and in the supine position was 0.050 ± 0.009 and 0.057 ± 0.016 , respectively.² The BITI of infants was significantly higher than that of adults (Table 1). The mean Ti/Ttot in healthy infants was significantly higher than that of healthy adults in the supine position (0.450 ± 0.048 vs 0.416 ± 0.055 , respectively). The mean TV/VC in healthy infants was also significantly higher than that of healthy adults in the supine position (0.271 ± 0.049 vs 0.138 ± 0.035 , respectively). The difference in TV/VC had a greater influence on the difference in BITI compared to Ti/Ttot.

Correspondence: Hisaya Hasegawa, MD PhD, Division of Neonatal Intensive Care, Tokyo Women's Medical University Medical Center East, 2-1-10 Nishiogu, Arakawa-ku, Tokyo 116-8567, Japan. Email: hisayani@dnh.twmu.ac.jp

Received 30 January 2013; revised 8 August 2013; accepted 9 October 2013.

© 2013 The Authors

Pediatrics International © 2013 Japan Pediatric Society



Fig. 1 (a) Aivision pulmonary function measuring system and (b) pneumotachometer with mask.

Discussion

For the evaluation of respiration, a wide range of indexes is used, such as respiratory rate, rapid shallow breathing index, maximum inspiratory pressure, and partial pressure of carbon dioxide in arterial blood, but they have been reported to be unreliable for evaluation in the acute care setting.³⁻⁶ Also, use of VC alone to determine the need for ventilator use has been reported as inaccurate.^{7,8}

The increase in the work of breathing leads to muscle fatigue. Because the diaphragm mainly contracts during inspiration, it can become exhausted more rapidly at any given tension if Ti/Tot is abnormally increased. The diaphragm can also become exhausted more rapidly at any given Ti/Tot if the $Pdi/PdiMax$ is greater than normal. Bellemare and Grassino identified a relationship between the tension time index of the diaphragm (TTIdi) and diaphragm endurance (Tlim): $Tlim = 0.1 (TTIdi)^{-3.6}$.¹ But the

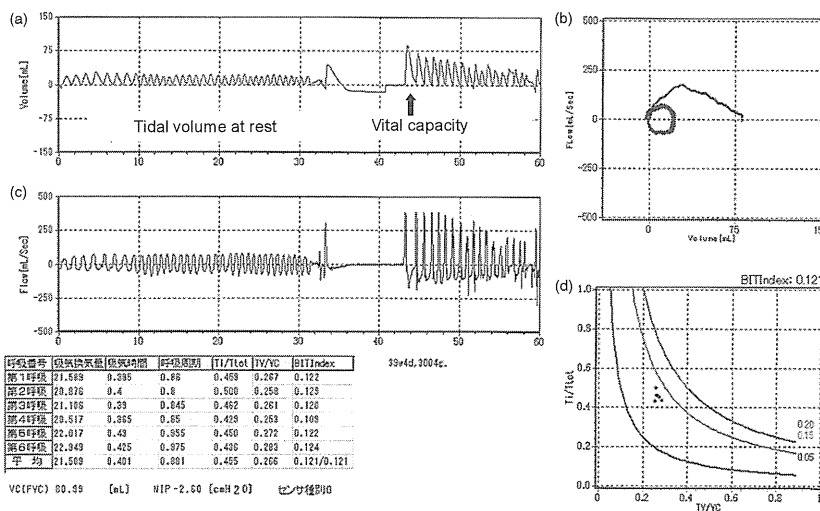


Fig. 2 (a-c) Volume, flows, and (d) breathing intolerance index (BITI). The six consecutive breath-by-breath data are plotted on the graph and averaged to obtain a BITI of 0.121.

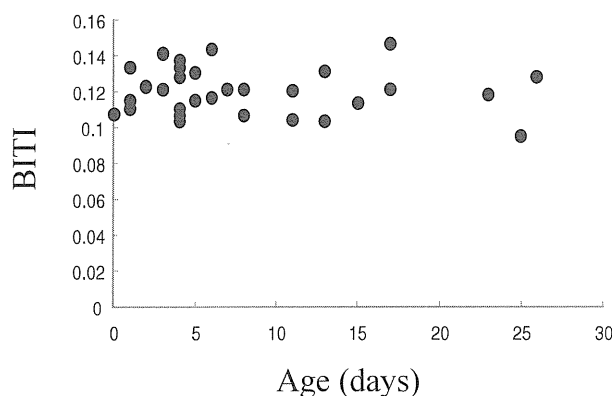


Fig. 3 Breathing intolerance index (BITI) vs age in healthy infants in the supine position.

TTIdi takes into account the exhaustion of only the diaphragm, so the BITI may be more useful because it expresses the endurance of all of the respiratory muscles. The BITI of infants was significantly higher than that of adults. Because this BITI is a physiologic constant, there seems to be no distinction between infants and adults. Infants are considered to have less reserved power in respiration compared to adults.

Table 1 BITI in the supine position

	Adults ($n = 21$) ²	Infants ($n = 30$)	<i>P</i>
BITI	0.057 ± 0.016	0.120 ± 0.013	<0.0001
Ti/Ttot	0.416 ± 0.055	0.450 ± 0.048	0.025
TV/VC	0.138 ± 0.035	0.271 ± 0.049	<0.0001
TV/kg (mL/kg)	8.4 ± 3.0	6.4 ± 1.6	0.001
VC/kg (mL/kg)	61.0 ± 12.7	23.4 ± 3.7	<0.0001

BITI, breathing intolerance index; Ti, inspiratory time; Ttot, total breath cycle duration; TV, tidal volume; VC, vital capacity.

Bach *et al.* hypothesized that a new index, the ventilator requirement index (VRI), which reflects ongoing inspiratory muscle action rather than effort over only one breath cycle, might better correlate with symptomatic inspiratory muscle dysfunction.⁹ Bach *et al.* defined VRI as $(Ti/Ttot \times TV/VC)$ multiplied by respiratory rate, or $60 \times Ti/(Ttot)^2 \times TV/VC$ (an equivalent equation). In the future, it may be necessary to consider the use of VRI in infants.

We measured BITI in healthy infants. Further evaluation is needed to determine the significance and usefulness of BITI.

References

- 1 Bellemare F, Grassino A. Effect of pressure and timing of constriction on human diaphragm fatigue. *J. Appl. Physiol.* 1982; **53**: 1190–95.
- 2 Koga T, Watanabe K, Sano M *et al.* Breathing intolerance index, a new indicator for ventilator use. *Am. J. Phys. Med. Rehabil.* 2006; **85**: 24–30.
- 3 Pierson DJ. Indication for mechanical ventilation in adults with acute respiratory failure. *Respir. Care* 2002; **47**: 249–65.
- 4 Wedzicha JA, Muir JF. Noninvasive ventilation in chronic obstructive pulmonary disease, bronchiectasis and cystic fibrosis. *Eur. Respir. J.* 2002; **20**: 777–84.
- 5 AARC. Consensus statement: Noninvasive positive pressure ventilation. *Respir. Care* 1997; **42**: 365–9.
- 6 International Consensus Conferences in Intensive Care Medicine. Noninvasive positive pressure ventilation in acute respiratory failure. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001; **163**: 283–91.
- 7 Bellemare F, Grassino A. Force reserve of the diaphragm in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J. Appl. Physiol.* 1983; **55**: 8–15.
- 8 Gelinas D. Nocturnal oximetry as an early indicator of respiratory involvement in ALS: Correlation with FVC plus symptoms and response to NIPPV therapy. *Amyotroph. Lateral Scler. Other Motor Neuron Disord.* 2000; **1**: 38–9.
- 9 Bach JR, Goncalves M, Eisenberg M *et al.* A ventilator requirement index. *Am. J. Phys. Med. Rehabil.* 2008; **87**: 285–91.

先天性中枢性肺胞低換気症候群における炭酸ガス換気応答試験の検討

山田 洋輔, 長谷川久弥, 邊見 伸英, 鶴田 志緒, 三好 義隆, 和佐 正紀

東京女子医科大学東医療センター新生児科

要旨:【はじめに】先天性中枢性肺胞低換気症候群 (Congenital Central Hypoventilation Syndrome: CCHS) における呼吸中枢の評価法として炭酸ガス換気応答試験があるが、まとまった報告はない。我々は CCHS に同試験を施行し、正常児、早産児、特発性無呼吸発作児との比較を行った。【対象・方法】対象は CCHS の 5 症例、6 測定 (乳児期 4 例、青年期 2 例) である。アイビジョン社製呼吸機能測定器を用い、5% CO₂ と 95% O₂ の混合気による再呼吸法にて測定した。【結果・考察】乳児期測定の平均は 2.7 ml/kg/min/mmHg で、正常新生児 (40.4 ± 14.8)、早産児 (23.9 ± 8.9)、特発性無呼吸発作児 (19.2 ± 9.8) と比較して低値であった。また、CCHS の最高値 (7.0) でも、正常児の最低値 (20.0) より著しく低値であった。青年期測定も正常成人と比較して低値であり、複数回測定した症例においては成長後の改善を認めなかった。【まとめ】炭酸ガス換気応答試験値は CCHS において極めて低値であり、CCHS の呼吸生理学的診断に有用であること、呼吸中枢障害の重篤さが呼吸生理学的にも示唆された。

Quantitative evaluation of the ventilatory response to CO₂ in congenital central hypoventilation syndromeYosuke Yamada, Hisaya Hasegawa, Nobuhide Henmi, Shio Tsuruta,
Yoshitaka Miyoshi, Masanori Wasa

Tokyo Women's Medical University Medical Center East

Summary: *Introduction:* There are only a few reports on the evaluation of the respiratory center in congenital central hypoventilation syndrome (CCHS) using the Ventilatory Response to carbon dioxide (VR CO₂) to date. We measured the VR CO₂ in CCHS and compared the results with normal controls, preterm infants and infants with idiopathic apnea. *Method:* 6 measurements in 5 cases of CCHS (4 taken in infancy, 2 in adolescence) were reviewed. The VR CO₂ was measured using a pulmonary function measuring system made by Aivision Japan with Read's rebreathing technique. *Result:* The average VR CO₂ taken in infancy was 2.7 ml/kg/min/mmHg, which was lower compared to normal infants (40.4 ± 14.8), preterm infants (23.9 ± 8.9), and infants with idiopathic apnea (19.2 ± 9.8). Even the highest value in CCHS (7.0) was remarkably lower than the lowest value in normal infants (20.0). Measurements taken in adolescence were also lower compared to normal adults. A case with measurements taken both in infancy and adolescence did not show improvement over time. *Conclusion:* The VR CO₂ in CCHS was extremely low, which suggests that the disorder of the respiratory center in CCHS is severe and that the VR CO₂ is useful in making a respiratory physiologic diagnosis of CCHS.

Key Words: 先天性中枢性肺胞低換気症候群, 炭酸ガス換気応答試験, Ventilatory Response to CO₂ (VR CO₂), 呼吸中枢の定量評価

[2013年3月18日受稿, 2013年8月8日受理]

はじめに

先天性中枢性肺胞低換気症候群 (Congenital Central Hypoventilation Syndrome: CCHS) は、延髄にある呼吸中枢の先天的な異常により、睡眠時の中枢性無呼吸を主症状とする症候群である¹⁾。呼吸中枢の評価法として、炭酸ガス換気応答試験 (Ventilatory Response to CO₂: VR CO₂) がある²⁾。呼吸中枢の生理的反応である、血中二酸化炭素濃度上昇に対し換気量を増加させる反応に着目した検査であり、定量的に評価できるという特徴もある。しかし、2007年のCCHS疫学調査³⁾では炭酸ガス換気応答試験は37例中14例の35%に施行されているのみであった。現状では、臨床症状、血液ガス分析、呼気終末二酸化炭素濃度、分時換気量測定などからの除外診断、CCHSの病因遺伝子とされる*PHOX2B* 遺伝子の変異⁴⁾などによる診断が行われおり、CCHSにおいて呼吸生理学的に診断が行われている症例は少なく、また複数症例についての報告は認められない。

今回我々は、CCHSにおける炭酸ガス換気応答値を測定し、測定時期に応じて正常小児、正

常成人と、さらに無呼吸発作を呈する他疾患の児と比較することで、CCHSの呼吸生理学的診断への有用性と呼吸中枢障害の評価について検討したので報告する。

方 法

対象は、1988年から2012年にかけて炭酸ガス換気応答試験を施行しえた5例 (男4例、女1例) であり、総測定回数は1症例のみ2回測定したため6回である。各症例におけるCCHSの診断は、全例が臨床症状から同様の症状を呈する疾患を除外することでなされ、そのうち4例が*PHOX2B* 遺伝子検索を行っていた。それぞれの臨床像を表1に記す。在胎週数は39週3日から41週5日 (平均40週3日)、出生体重

表1 CCHS症例のプロフィール

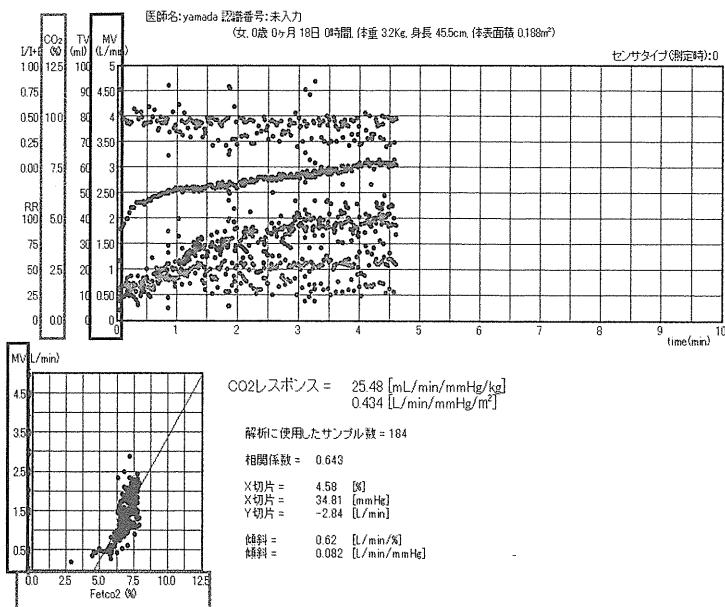
症例数/測定回数	5/6
男/女	4/1
在胎週数	39週3日～41週5日 (平均40週3日)
出生体重	2,450～3,226 g (平均2,797 g)
CCHS発症時期	出生直後：4人、1歳時：1人
<i>PHOX2B</i> 変異型	25PARM：3人、26PARM：1人



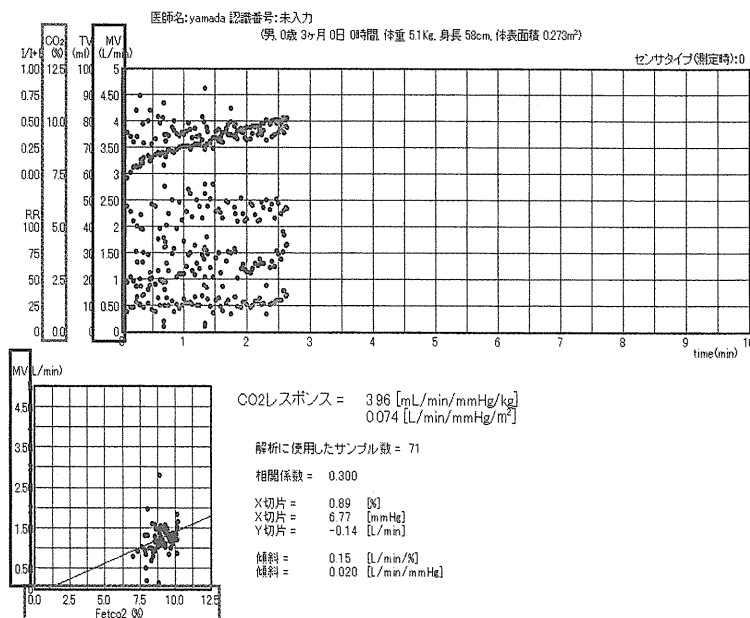
左図はアイビジョン社製呼吸機能測定装置である。右図は測定の様子であり、マスクを見にフィットさせ閉鎖回路を作り、バッグに5% CO₂と95% O₂の混合気を満たし、呼気終末二酸化炭素濃度が7%になるまで再呼吸させる。

図1 呼吸機能測定装置と炭酸ガス換気応答試験測定方法

< 正常例 >



< CCHS 例 >



CCHS: Congenital Central Hypoventilation Syndrome

上図が正常例であり, 下図が CCHS 例である。各図とも上段には一呼吸ごとの呼気終末二酸化炭素濃度 (EtCO₂), 一回換気量, 分時換気量 (MV), 呼吸数, 呼気:吸気時間がプロットされている。下段は横軸に EtCO₂, 縦軸に MV がプロットされているグラフであり, 両者の相関を直線に近似した際の傾きを炭酸ガス換気応答値 (VR CO₂ または CO₂ レスポンス) として表示している。CCHS 例では正常例に比べ EtCO₂ 上昇に対する MV の増加が小さく, 炭酸ガス換気応答値が低値となっている。

図 2 炭酸ガス換気応答試験測定結果

は 2,450 g から 3,226 g（平均 2,797 g），CCHS の発症時期は出生直後が 4 人，1 歳時が 1 人，*PHOX2B* 遺伝子変異は 25PARM（Polyalanine Repeat Expansion Mutation）が 3 人，26PARM が 1 人であった。測定時期は乳児期が計 4 測定，青年期である 18 歳時と 20 歳時の測定をそれぞれ 1 例ずつ計 2 測定行った。測定時は全例において呼吸管理方法が確立し，全身状態が安定している慢性期であった。乳児期測定の 4 例全例が気管切開による人工呼吸管理，青年期測定の 2 例ともにマスクによる人工呼吸管理を行っていた。

測定にはアイビジョン社の呼吸機能測定装置を用い，Read らによる再呼吸法²⁾にて測定した。延髄の呼吸中枢のみを評価できるよう，大脳の呼吸賦活刺激による影響が生じにくい自然睡眠時に検査を行った。当科での測定装置と測定結果の一例を図 1，図 2 に示す。この方法は，閉鎖回路内にて 5% 二酸化炭素と 95% 酸素の混合気を連続して再呼吸させるもので，一呼吸ごとの換気量と呼気終末二酸化炭素濃度を記録し，その相関を直線に近似した際の傾きを炭酸ガス換気応答値（VR CO₂ または CO₂ レスポンス）としている。単位は，既存の報告にて体重換算

による ml/min/kg/mmHg と体表面積換算による L/min/m²/mmHg の 2 種類を認めたため，両方を使い分けた。乳児期測定では体重換算の単位を用い，青年期測定では体表面積換算の単位を用いた。

比較対象とした炭酸ガス換気応答値の基準値は，乳児期測定においては当科の邊見らによる，2012 年の正常新生児 113 例を対象に測定した結果⁵⁾を利用した。また CCHS の他に無呼吸発作を呈する疾患として早産児 23 例⁶⁾，特発性無呼吸発作児 19 例⁷⁾との比較も行った。青年期測定については，我々の検索しえた文献の結果⁸⁻¹¹⁾を用いて比較した。比較に際しては，本検討では症例数が少なく適切な統計学的処理が行えないため，数値との単純比較にとどめた。

なお，本検討については東京女子医科大学倫理委員会の承認を得て行われた。

結 果

全例で合併症なく測定は終了した。6 測定のうち，乳児期 4 測定の平均は 2.7 ml/min/kg/mmHg（- 0.2 ~ 7.0）であり，青年期 2 測定の平均は 0.01 L/m²/min/mmHg（- 0.04 ~ 0.02）であった。症例別の測定結果を表 2 に示した。

表 2 炭酸ガス換気応答試験測定結果

症例	性別	発症時期	<i>PHOX2B</i> (PARM)	測定時年齢	炭酸ガス換気応答値* (ml/min/kg/mmHg)	炭酸ガス換気応答値* (L/min/m ² /mmHg)
1	男	出生直後	25	5 か月 18 歳	- 0.2 (- 1.0)**	(- 0.00)** - 0.04
2	女	出生直後	未施行	7 か月	0.0	
3	男	1 歳	25	20 歳		0.02
4	男	出生直後	25	2 か月	7.0	
5	男	出生直後	26	4 か月	4.0	
平均					2.7	0.01

* 既存の報告例にあわせ，乳児期測定は体重あたり，青年期測定は対表面積あたりの単位を用いて平均値を算出している。

** () 内は同一症例における比較のために数値の記載を行っているが，それぞれの単位での平均値の算出には用いていない。

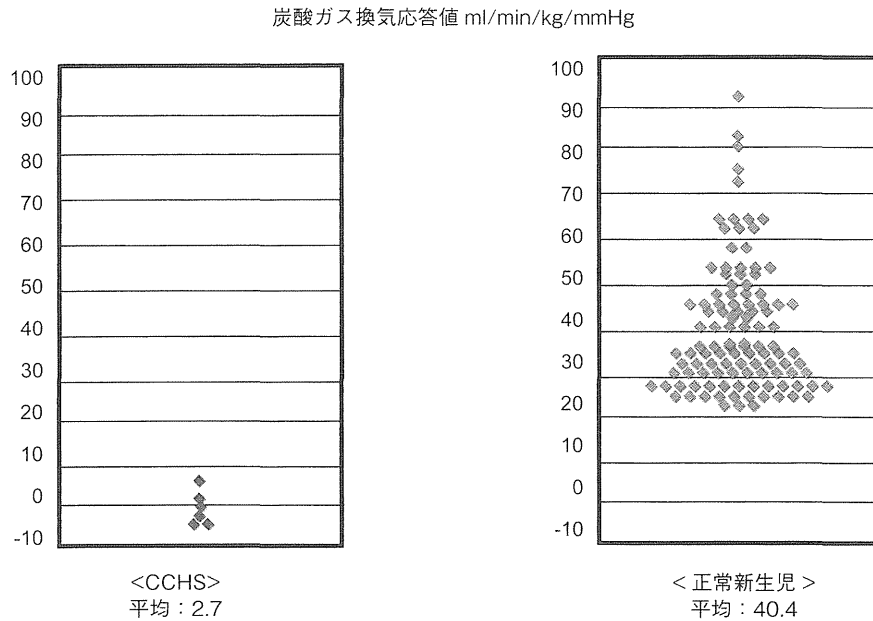


図3 乳児期に測定したCCHSと正常新生児との比較

乳児期測定の比較では、当科で検討した正常新生児の基準値は 40.4 ± 14.8 、修正29週から36週までの早産児23例の平均は 23.9 ± 8.9 、特発性無呼吸発作児19例の報告例では 19.2 ± 9.8 であり、CCHSの炭酸ガス換気応答値は極めて低値であった。また、乳児期測定と正常新生児それぞれの測定値のプロットを図3に示した。平均値でも大きな差があるが、CCHSでの最高値が7.0に対し、正常新生児は最低値でも20.0であり、1例もオーバーラップしている症例はなかった。

青年期測定の比較では、正常成人の報告例は $0.74 \sim 1.26 \text{ L/m}^2/\text{min}/\text{mmHg}$ であり、青年期測定においても炭酸ガス換気応答値は低値であった。また、表2の症例1は生後5か月と18歳時に測定を行っているが、炭酸ガス換気応答値は低値のままであった。

今回の検討からは、測定数が少ないこともあり炭酸ガス換気応答値とCCHS発症時期、

PHOX2B 遺伝子変異型それぞれとの相関は認めなかった。

考 察

CCHSは先天性の呼吸中枢障害であり、現在のところ根治療法はない。睡眠時の無呼吸発作は重篤なものが多く、新生児期の発症が多いことから気管切開による人工呼吸管理を受けている児も多い。これまでは、CCHSは除外診断であり、無呼吸を生じる疾患を否定することで間接的に診断がなされていた。呼吸管理においても確立した方法はなく、個々の症例において各施設の判断で行っている³⁾。

近年、CCHS原因遺伝子の一つとして*PHOX2B* 遺伝子の変異が発見され診断率が向上した。そのなかで、これまでより多くの患者情報が蓄積され、さらに患児の同胞、血縁者の遺伝子検査を行うことにより、無症状あるいは軽症のCCHSや睡眠時無呼吸症候群と思われる

た成人の CCHS が存在することも明らかとなった¹²⁾。また、*PHOX2B* 遺伝子変異を認めない CCHS が存在することも報告されるなど¹³⁾、CCHS には様々な臨床型があることが判明した。そのため、CCHS の診断において呼吸中枢を直接的に評価し、遺伝子診断に加えて呼吸生理学的診断を行うことの重要性が再認識されることとなっている。

呼吸中枢の評価法には、呼吸中枢の二酸化炭素への反応を利用した炭酸ガス換気応答試験がある。現在主流となっている測定法である Read の再呼吸法は、1964 年に初めて報告された²⁾。本邦では新生児や小児における炭酸ガス換気応答試験の報告は非常に少なく、これまで基準値も定まっていなかったが、当科では正常新生児の基準値の検討を行い、さらに特発性無呼吸発作などの病態に炭酸ガス換気応答試験を施行し臨床に役立てている^{5, 6)}。今回は CCHS に対し炭酸ガス換気応答試験を施行し、正常児や無呼吸を呈する他の疾患と比較することで、CCHS の呼吸生理学的診断への有用性と呼吸中枢障害の評価について検討を行った。

本検討において、CCHS の炭酸ガス換気応答値は乳児期から青年期までの測定いずれにおいても、正常例の基準値と比較し低値であった。平均値において大きな差があり、乳児期測定では CCHS の最高値でも、正常児の最低値からみて著しく低い値であった。さらに、無呼吸発作を呈する CCHS 以外の疾患として修正 29 週から 36 週までの早産児と特発性無呼吸発作児との比較を行ったが、CCHS の炭酸ガス換気応答値はこれらの症例に比しても低値であり、呼吸中枢障害が重篤であることが示唆された。

症例 1 においては、約 18 年の成長を経て炭酸ガス換気応答試験の再検を行ったが、炭酸ガス換気応答値は改善せず、ほぼ横ばいの結果であった。前出の特発性無呼吸発作児の報告では、無呼吸発作が消失した後の炭酸ガス換気応答値

は 19.2 ± 9.8 から 31.9 ± 8.7 へと改善していた。このことは、CCHS の呼吸中枢障害は永続的であり、これまで自然軽快した症例はないということ呼吸生理学的にも裏付ける結果となった。

本検討では、CCHS が希少疾患であることが影響し、炭酸ガス換気応答試験を施行できた症例が少なく統計学的検討を行うことができなかった。今後は他施設との共同研究などを検討し、症例数を増加させることが必要である。

また症例数増加は統計解析に加えて、炭酸ガス換気応答値による CCHS の重症度判定にも寄与する可能性がある。CCHS の重症度についてはすでに、*PHOX2B* 変異型によって臨床症状の重症度、発症時期、合併症の有病率などが異なることが報告されている¹²⁾。ポリアラニンの繰り返し数が少ないほど臨床的に軽症であり、特に 25PARM では乳児期以降の発症例や呼吸器感染症罹患時のみ呼吸管理を行う症例が存在する。本検討では 25PARM においても、全例が常時の睡眠時呼吸管理を要する症例であったため、軽症 CCHS の炭酸ガス換気応答試験は施行できなかったが、症例数が増加することで炭酸ガス換気応答値と CCHS の重症度との関連についても検討可能となる。それにより、気管切開または口鼻マスクによる人工呼吸管理のどちらを選択すべきかなど、CCHS における呼吸管理法選択の一助となることが期待される。

まとめ

CCHS における炭酸ガス換気応答値は正常児や他の無呼吸発作を呈する疾患と比較して極めて低値であり、また成長後も改善を認めなかった。炭酸ガス換気応答試験は CCHS の呼吸生理学的診断に有用であり、CCHS の呼吸中枢障害は重篤で永続性であることが呼吸生理学的にも示唆された。今後は症例数を増加させ、CCHS における炭酸ガス換気応答値のより正確な評価

法を確立し、炭酸ガス換気応答値と CCHS の重症度、*PHOX2B* 変異型などとの関連を検討することが望まれる。

謝辞 本検討における、CCHS 症例の *PHOX2B* 遺伝子変異を検索していただきました、山形大学医学部小児科学講座早坂清教授をはじめとする医局員の皆様に深謝いたします。

なお、本論文の要旨は第 45 回日本小児呼吸器疾患学会 (2012 年 9 月於旭川) で発表した。また本研究は厚生労働科学研究 (難治性疾患政策研究事業) の一環として行った。

文 献

- 1) Mellins RB, Balfour HH, Turino GM, et al: Failure of automatic control of ventilation (Ondine's curse). Report of an infant born with this syndrome and review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 1970; 49: 487-504.
- 2) Read DJ: A clinical method for assessing the ventilator response to carbon dioxide. *Aust Ann Med* 1967; 16: 20-32.
- 3) Hasegawa H, Kawasaki K, Inoue H, et al: Epidemiologic survey of patients with congenital central hypoventilation syndrome in Japan. *Pediatrics Int* 2012; 54: 123-126.
- 4) Sasaki A, Kanai M, Kijima K, et al: Molecular analysis of congenital central hypoventilation syndrome. *Hum Genet* 2003; 114: 22-26
- 5) 邊見伸英, 長谷川久弥, 鶴田志緒, 他: 新生児における炭酸ガス換気応答試験の検討 正常新生児 113 例の正常値の検討. *日本周産期・新生児医学会雑誌* 2012 ; 48 : 357.
- 6) 菅波佑介, 長谷川久弥, 邊見伸英, 他: 早産児における炭酸ガス換気応答試験の検討. *日本周産期・新生児医学会雑誌* 2012 ; 48 : 358.
- 7) 伊藤令子, 小林啓子, 伊藤裕司, 他: 未熟児・新生児における CO₂ 換気応答. *日児誌* 1992 ; 96 : 2252-2257.
- 8) 本田良行, 宮村実晴, 山田良行, 他: CO₂ 換気応答曲線の迅速測定法による研究. *臨床生理* 1971 ; 1 : 173-181.
- 9) Takano N, Sakai A, Iida Y: Analysis of Alveolar PCO₂ control during the menstrual cycle. *Pflugers Arch* 1981; 390: 56-62.
- 10) Miyamura M, Yamashina T, Honda Y: Ventilatory response to CO₂ rebreathing at rest and during exercise in untrained subjects and athletes. *Jpn. J. Physiol* 1976; 26: 245-254.
- 11) Kunitomo F, Kimura H, Tatsumi K, et al: Sex differences in awake ventilator drive and abnormal breathing during sleep in eucapnic obesity. *Chest* 1988; 93: 968-976.
- 12) 早坂 清, 荒井博子, 吉田悠紀, 他: 先天性中枢性低換気症候群における *PHOX2B* 遺伝子異常について. *日児誌* 2011 ; 115 : 769-776.
- 13) Trochet DE, Pontual LO, Straus CH, et al: *PHOX2B* germline and somatic mutations in late-onset central hypoventilation syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 177: 906-911.

教育講演 2

重症心身障害児者における気道病変
—内視鏡を中心とした管理—

長谷川 久 弥

キーワード：気道病変、喉頭軟化症、気管軟化症

I. はじめに

長期に機械的人工呼吸を受けている重症心身障害児者では、様々な気道のトラブルが起こる。気管切開チューブや吸引チューブの刺激による肉芽形成や出血などの医療行為に伴うトラブルだけでなく、長期間ベッド上で同じ姿勢をとり続けることによる気道の変形がトラブルの原因となる場合も多くみられる。これらの気道病変は症状からすると喘息との鑑別が困難なこともある。薬剤不応性の喘鳴や通年性の喘鳴を認める場合には気道病変の存在を疑い、積極的に検索をすすめる必要がある。この稿では、重症心身障害児者に起こりやすい気道病変とその治療法について述べる。

II. 検索のすすめ方

気道病変の存在が疑われた場合には、画像検査を中心とした検索をすすめる。頸部側面 X 線検査、頸部・胸部 CT 検査は気道病変の検索として多くの情報を与えてくれる。胸部の造影 CT 検査は気管腕頭動脈瘻も危険性の予知や血管による気道の圧迫状態の把握に有用である。直接的な診断としては喉頭・気管・気管支鏡検査が最も有用である。診断だけでなく、気道病変に対する治療を行うことも可能である。

III. 上気道病変

1. 舌根沈下

長期臥床を行っている場合、重力の影響を受けて舌根部が後方に移動し、上気道閉塞を来す場合がある(図 1)。姿勢の工夫などで症状が軽減する場合もあるが、長期にわたって舌根沈下の状態が続くと、扁平喉頭(図 2)などの喉頭の変形を来し、呼吸症状だけでなく誤嚥なども起こしやすくなる。下顎の挙上や姿勢の工夫などで改善する場合もあるが、経鼻持続陽圧呼吸(CPAP)を併用することにより、より安定した管理が可能となる場合も多い(図 3)。管理困難な場合には経鼻エアウェイ(図 4)が有効な場合があるが、重症例では気管切開を必要とする。

2. 喉頭軟化症

喉頭軟化症は吸気時に喉頭の閉塞、狭窄を来し、吸気性喘鳴、閉塞性無呼吸などをおこす。Olney 分類¹⁾では 3 つのタイプに分類される(図 5)。重症例では、喉頭レーザー形成術などの積極的治療が必要となる場合もある(図 6)²⁾。重症心身障害児者では喉頭軟化症単独ではなく、扁平喉頭などの気道病変を合併している場合も多くみられる。こうした場合には喉頭レーザー形成術の有効率が低くなることが報告されている³⁾。

3. 誤嚥

喉頭の変形や嚥下機能障害のある例では、食物だけでなく唾液などの誤嚥を来し、肺炎などの呼吸器トラブルを起こす場合も多い。重症例では喉頭気管分離手術などの適応となる。嚥下機能の評価には従来、造影剤を用いた嚥下試験が行われてきた。この方法は嚥下困難な例で施行困難なことや造影剤の誤嚥の問題があった。こうした問題を解決するために、われわれの施設では経鼻喉頭ファイバースコ

東京女子医科大学東医療センター 新生児科 医師

連絡先 〒116-8567

東京都荒川区西尾久 2-1-10

東京女子医科大学東医療センター 新生児科

(長谷川久弥)

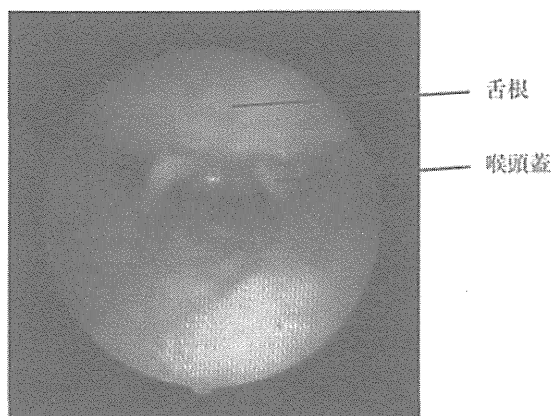


図1 舌根沈下

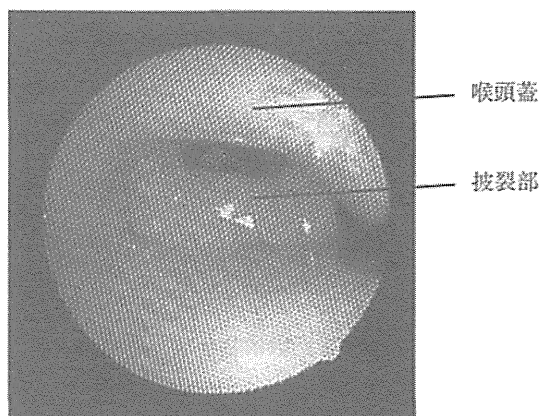
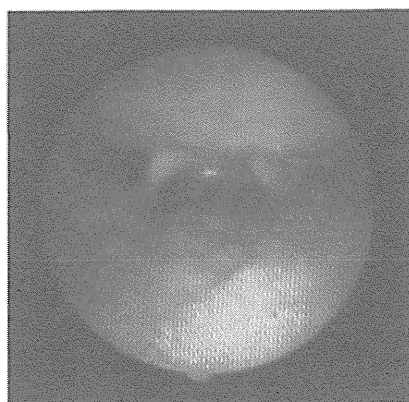
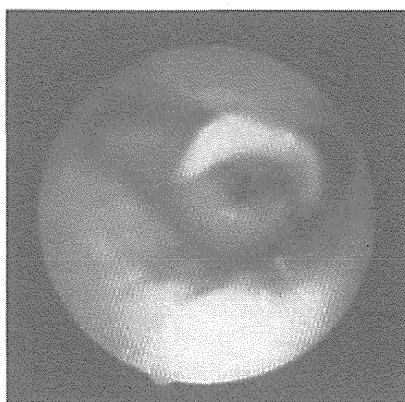


図2 扁平喉頭



CPAP (-)



CPAP (+)

図3 上気道閉塞に対する CPAP の効果

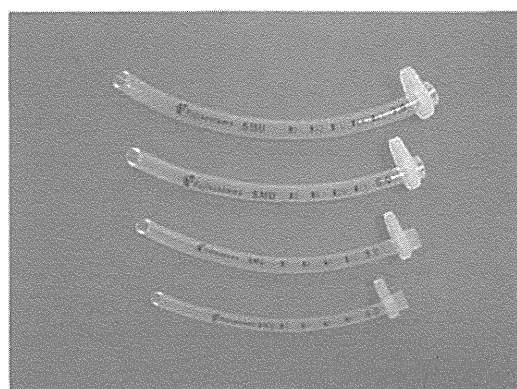


図4 シリコン製経鼻エアウェイ(試作品)

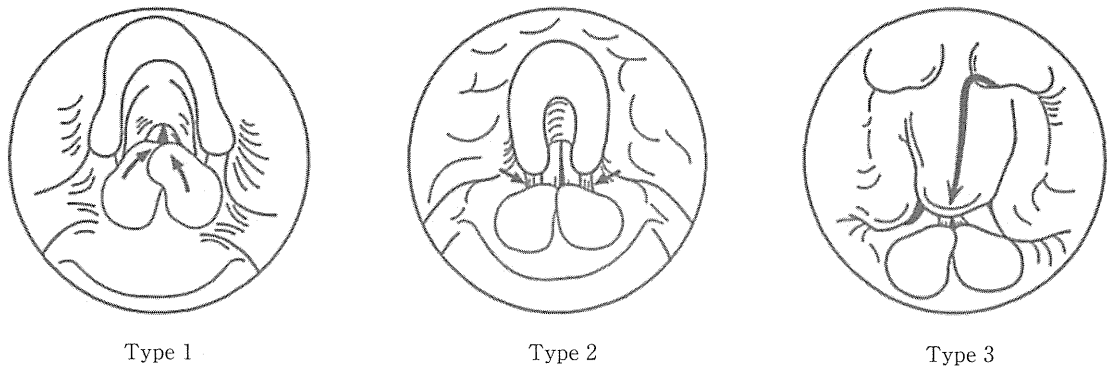


図5 喉頭軟化症の分類(Olney DR, et al. 文献1より引用)

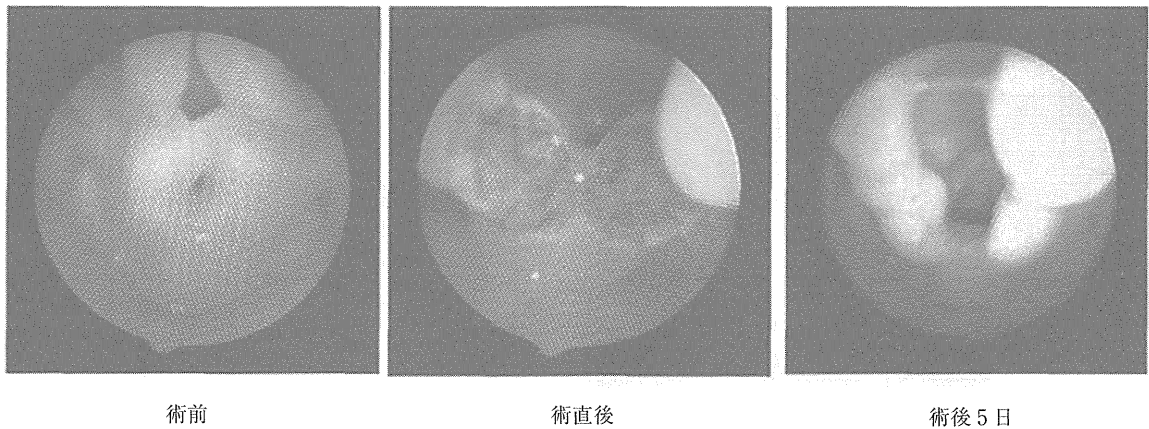


図6 喉頭軟化症に対する喉頭レーザー成形術

ピーを行いながら、生理食塩水をカテーテルで咽頭に注入する嚥下試験を行っている。この方法は、嚥下困難な例でも施行可能で、誤嚥の危険性も少なく、誤嚥を起こす原因検索も可能となっている。気管切開施行例ではスピーキングバルブ(図7,8)を用いることにより、誤嚥の危険性を減らすことができるだけでなく、気管内吸引の頻度を減らせるなどの利点もある。

IV. 下気道病変^{4~6)}

1. 気道の変形

長期に人工呼吸をしている症例では、同じ姿勢(主に仰臥位)になっている時間が長くなり、重力の

影響で進行性に前後に薄い胸郭になってくる。胸郭の前後径が短くなることにより、この中に含まれている気道系も変形を来す。変形の度合いは必ずしも人工換気期間の長短とは一致せず、また、同一の基礎疾患でも違う経過をとる場合も多いことから、個々の症例で対応していく必要がある。気道系の病変の検索を行うのに最も有効な検査は気管支ファイバースコープである。気道の変形の評価だけでなく、血管性拍動を確認することにより、気管腕頭動脈瘤の危険性を把握することが可能である(図9)。胸部CT検査を併用することにより、より正確な病態の把握が可能となる。

気道は変形しただけでは直接的に換気状態の悪

化を来すことは稀であるが、進行すると狭窄や軟化症など臨床的にも問題となるトラブルに発展していくため、定期的な評価と早期対応が重要となる。

2. 気管・気管支肉芽

長期人工換気を施行している例では挿管チューブや吸引チューブの刺激により、気管、気管支肉芽を形成する場合がある。気管肉芽は挿管チューブ、気管切開チューブなどの刺激で形成され、吸引チューブの刺激で増悪する。経口挿管による場合、チューブ先端位置が一定していないため、比較的気管肉芽を形成しにくい。気管切開チューブの場合、チューブ先端位置が一定しているため、一度刺激に対して気道粘膜が反応しやすくなると高率に気管肉芽を形成する(図10)。気管切開チューブの出口に肉芽が形成されると、気管切開チューブその

ものによる刺激だけでなく、気管内吸引を行うたびに吸引チューブが刺激を加えるため、加速度的に増悪する。気管支肉芽は吸引チューブの刺激によって形成される場合が多く、解剖学的特徴から右下葉枝に形成される場合が多くみられる。全周性に狭窄を来す場合と半球状に突出した肉芽を形成する場合があります。特に後者では入ってきた空気が出られずに check valve 状態となる大葉性肺気腫などを起こしやすいため注意が必要である。気管・気管支肉芽の治療は肉芽形成の原因となる刺激を減らすことを第一に考える。具体的には気管切開チューブの種類を変更し、先端位置をずらしたり、長さを変更できる特殊チューブ(図11)を用いたりする。また、気管内吸引の際のチューブを挿入する長さを制限し、肉芽にあたらないように工夫する。刺激を減らす努

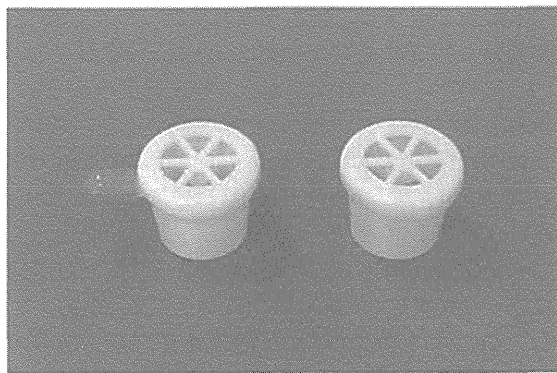


図7 スピーキングバルブ

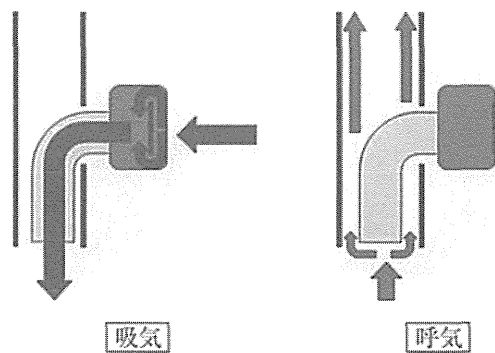


図8 スピーキングバルブの空気の流れ

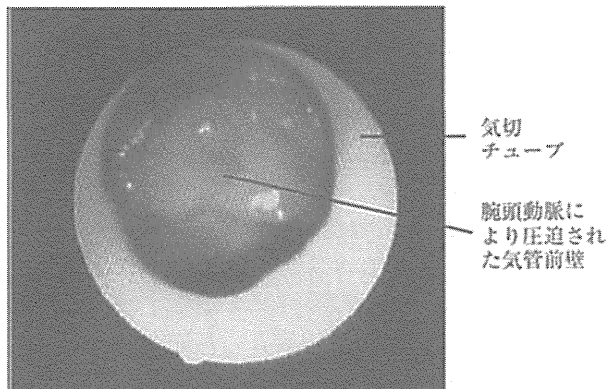


図9 腕頭動脈の圧迫による気管狭窄(気切チューブ下)

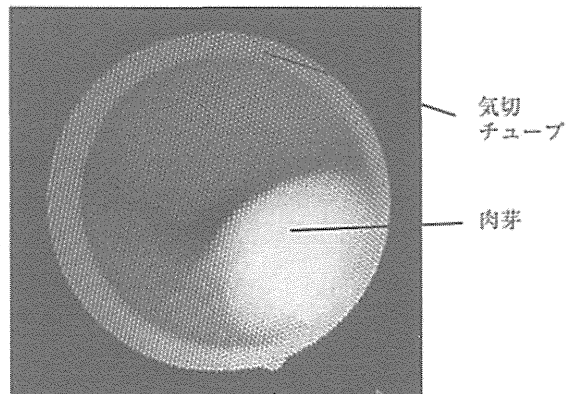


図10 気管肉芽(気管切開チューブ下)

力をして肉芽の成長が止まらない場合には、ステロイド、カテコラミンなどの薬剤の投与を行う。薬剤投与によっても改善せず、呼吸状態の悪化を来す場合には、気管支ファイバースコープを用いたレーザー焼灼術を行う。レーザー焼灼術は有効性の高い治療であるが、稀にチューブの燃焼や出血を来す場合があるので、日常的に刺激の少ない管理を心がけ、肉芽形成を予防することが重要である。

3. 気管・気管支軟化症

正常の気管では、膜性部/軟骨部の比率は1:4.5になっている。気道の変形が進み膜性部の比率が増大すると気道を支える力が弱くなり、呼吸運動に伴う気道の著しい扁平化および閉塞の所見を呈する

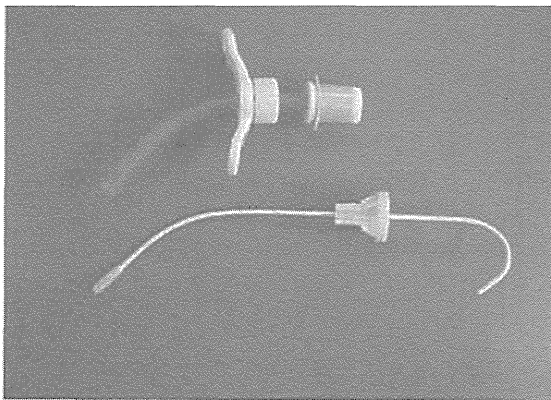


図11 アジャストフィット NEO® (富士システムズ)

気管・気管支軟化症を発症する(図12)。症状としては、呼吸性喘鳴、犬吠様咳嗽、繰り返す呼吸器感染などがあるが、重症になると **dying spell** という呼気時に気道がつぶれたままになってしまい、場合によっては心肺停止に至るような発作を起こすことがある。軽症例では経過をみるだけでよいが、重症例では積極的な管理を行う必要がある。気管・気管支軟化症の治療としては以下のようなものがある。

1) high PEEP 療法

呼気時に気道閉塞を来してしまうような例では著しい換気不全を来すため、呼気時の気道閉塞を予防するために呼気終末に高い圧をかける人工呼吸法が high PEEP 療法である。通常、7~10cmH₂O 程度の圧を呼気終末にかけ、気道閉塞を予防する。年少児で啼泣などの強い場合には、鎮静剤の投与を併用する場合もある。

2) 大動脈前方固定術

大動脈を持ち上げ胸骨の裏側に固定することで、大動脈と結合組織でつながっている気管を持ち上げて閉塞を防ぐ治療法である。傷が比較的小さい、異物を体内に残さないなどの利点があるが、気管・気管支軟化症の範囲の広いものや、胸郭の変形の強い場合には十分な効果の得られない場合がある。

3) 外ステント術

脆弱な気道を外側に支え(ステント)をつけることにより補強し、虚脱を防ぐ治療法である。外ステントとしてはゴアテックス製リング付人工血管を用い、気管支ファイバースコープで気道内の状態を

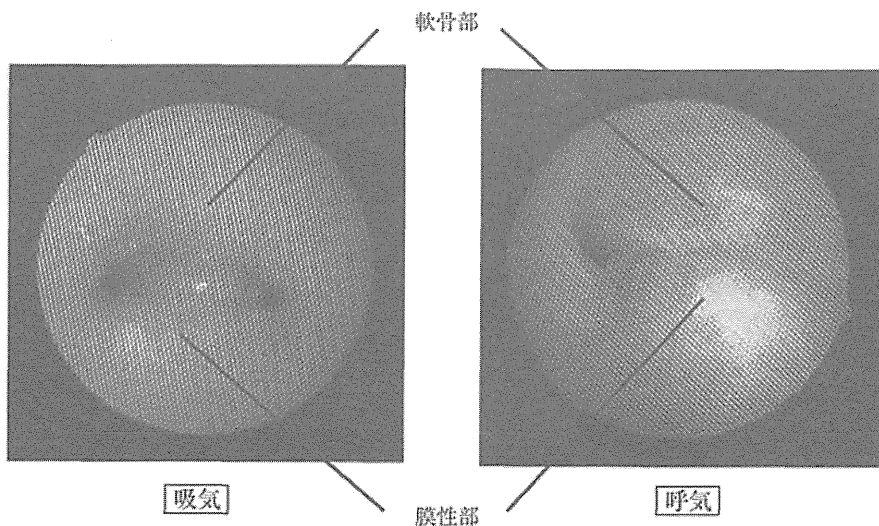


図12 気管軟化症(呼気時に気道の閉塞を認める)

観察しながら、最もよく気道が開く位置で人工血管内を固定する。気管・気管支軟化症の範囲の広いものでも有効で、最も確実な方法であるが、手術の傷が大きかったり、異物を体内に残してくる欠点がある。

4) 内ステント術

外ステントとは反対に内側からステントを入れて脆弱な部分を補強する方法である。開胸する必要がなく、手技そのものは容易である。簡単に施行したくなるが、異物を気道内に残すことから、肉芽形成などの気道粘膜の反応が著しく、術後の気道病変の管理に難渋する場合が多く、長期的な有効性は低い。他の治療法が選べない場合に選択する方法である。

4. 気管・気管支狭窄

気道の変形の仕方によっては、軟化症ではなく、気管・気管支狭窄を来す場合がある(図 13)。気管・気管支狭窄の積極的治療としてはバルーン拡張術がある。バルーン拡張術を施行する際には、拡張に適したバルーンカテーテルを選択するために、事前に狭窄部位の長さ、拡張したい径などを測定しておく必要がある。透視下に気管支ファイバースコープでガイドしながら狭窄部位にバルーンカテーテルを挿入し、狭窄部位にバルーンカテーテルが留置されたことを確認した後、ゆっくりとバルーンを膨らませていき、8 気圧で 30 秒間拡張する。拡張中はパルスオキシメータなどで児の監視を行い、状態が悪化した場合には即座に中止する。拡張術終了後に再度、気管支ファイバースコープで観察を行い、拡

張が不十分な場合には同様の処置を再度行う。

V. おわりに

長期人工呼吸に伴う気道病変は、進行した後では治療が困難になる場合も多くみられる。気管支ファイバースコープなどによる気道の定期的な観察と、体位変換など気道の変形の進行を予防する対策をたてることが重要である。気道病変は疑って検索をすすめなければ診断、治療に到達しない。薬剤不応性の喘鳴や通年性の喘鳴を認め、通常の喘息として疑問が持たれる場合には気道病変の存在を疑い、積極的に検索をすすめる必要があるものと思われる。

文献

- 1) Olney DR, Greinwald JH, Smith RJH, et al. Laryngomalacia and Its Treatment. *Laryngoscope* 109 : 1770-5. 1999.
- 2) Hasegawa H, Sakai M and Tsuruta S. The evaluation of lung function tests in laser laryngoplasty for severe laryngomalacia. *The Medical Journal of Matsudo City Hospital* 18 : 5-9. 2008.
- 3) Denoyelle F, Mondain M, Gresillon N, Roger G, Chaudre F, Garabedian EN. Failures and complications of supraglottoplasty in children. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 129 : 1077-80. 2003.
- 4) 長谷川久弥. 新生児の気道病変. *日本小児科学会雑誌*111 : 649-58. 2007.
- 5) 長谷川久弥. 気管切開が必要な新生児の病気と管理. *小児看護*33 : 1596-600. 2010.
- 6) 長谷川久弥. 新生児・小児の気管・気管支軟化症. *小児科* 51 : 795-804. 2010.

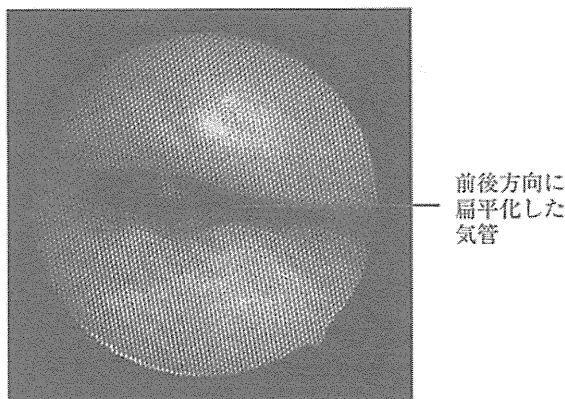


図 13 変形による気管狭窄

—小児在宅医療に必要な手技—
在宅人工呼吸療法

鈴木康之

はじめに

新生児医療、呼吸管理技術、小児集中治療の進歩に伴い、長期の人工呼吸管理を必要とする患者数は年々増加している。楠田¹⁾の報告では、NICU長期入院患者の増加が問題となり、年間約100名の受け入れ施設および在宅支援体制が必要である。我々の施設では1983年より小児在宅人工呼吸管理の施行をしており、延べ患者数が101名となった。その約6割がNICUの出身者であり、また現在小児病棟に入院中の長期呼吸管理患者の半数がNICUの出身者である。

平成23年度に東京都が実施した「災害時の在宅人工呼吸器使用難病患者に係る人工呼吸器等実態調査(プレ調査)」では東京都全体の訪問看護ステーションを対象に行った結果、85.8%の回答率で患者数は842名であった²⁾。そのうち小児慢性医療費助成を行っているものが101名(12%)であり、日本全国規模の調査はないが単純に人口比で推測すると、在宅人工呼吸小児患者は1,000～1,500名程度と推察される。また、気管切開下の人工呼吸管理が全体の48.2%、鼻マスク使用の非侵襲的人工呼吸(noninvasive positive pressure ventilation: NPPV)患者が38.8%と気管切開管理がより多い結果であった。24時間人工呼吸使用患者が46.6%と、常時人工呼吸器依存の高い患者が約半数と重症患者が多いことが示されている。

すずき やすゆき 国立成育医療研究センター手術・集中治療部
〒157-8535 東京都世田谷区大蔵2-10-1
E-mail address: suzuki-y@ncehd.go.jp

在宅人工呼吸管理の適応疾患

小児在宅人工呼吸管理の適応疾患を表1に示した。呼吸中枢の異常、神経筋疾患、気道・胸郭・肺疾患の三つに分類され、国立成育医療研究センターでの101症例の疾患群の内訳はそれぞれ約1/3ずつであった。新生児期から発症して低年齢で在宅人工呼吸管理となる疾患として、先天異常や低酸素性脳症など呼吸中枢異常、気管肺胸郭疾患が多く、神経筋疾患は10代以降に在宅人工呼吸管理となる症例が多い。

小児在宅人工呼吸管理の分類

在宅用の人工呼吸管理は陽圧式人工呼吸管理、陰圧式人工呼吸管理、横隔神経ペースキングがあげられる。我が国における小児在宅患者では陽圧式人工呼吸管理が主流であり、その中で気管切開人工呼吸管理が多いが、乳児用や小児マスクの開発により、NPPVがより低年齢で導入されるケースが多くなっている³⁾。横隔神経ペースキングは先天性中枢性低換気症候群や高位頸椎損傷が適応疾患であるが、我が国では保険適用となっていないため、小児患者ではほとんど使用されていない³⁾。

NICUから在宅人工呼吸への流れ

NICUで救命治療や外科治療後に全身状態が安定し、呼吸器合併症、慢性肺障害、重篤な中枢神経障害、筋力低下などさまざまな理由で人工呼吸器からの離脱が困難と判断された患者が対象である。全身状態も含めて人工呼吸器使用中に病状が