

神経疾患の呼吸障害に対する生理学的検査法の検討

眞野 智生 (奈良県立医科大学脳神経内科)

井口 直彦 (奈良県立医科大学脳神経内科)

岩佐 直毅 (奈良県立医科大学脳神経内科)

杉江 和馬 (奈良県立医科大学脳神経内科)

研究要旨

神経疾患の呼吸障害は予後決定因子の一つであり、早期に発見し、呼吸状態の把握や予後予測することは臨床的に重要である。呼吸障害を起こす神経疾患の代表例である筋萎縮性側索硬化症 (ALS) の患者を対象とし、呼吸障害に対する生理学的検査法の検討を行った。今後スモン患者への応用が期待できる。

A. 研究目的

神経疾患の多くは進行性や難治性で、根治治療法が確立されておらず、症状に対する対症療法が治療の中心となる。呼吸筋麻痺により呼吸障害を引き起こす疾患では、最終的に人工呼吸器による呼吸管理が必要になることも多く、呼吸不全は死因の一つである。神経疾患に伴う呼吸障害を早期に発見し、呼吸状態の把握や予後の予測、人工呼吸器導入の時期を決定することは臨床的に重要である。呼吸障害を起こす神経疾患の代表例である筋萎縮性側索硬化症 (ALS) を対象とし、呼吸障害に対する生理学的検査法の検討を行った。

B. 研究方法

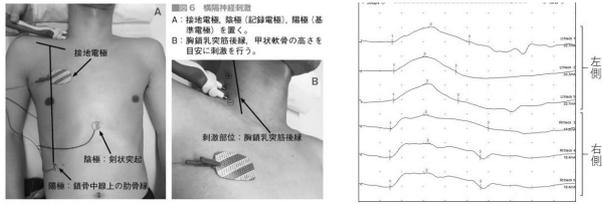
ALS の診断基準である El Escorial 改訂診断基準の possible 以上の患者を対象とし、横隔膜超音波検査による呼気時吸気時の横隔膜厚差 (DDT)、横隔神経神経伝導検査による複合筋活動電位の振幅 (DCMAP)、デバイスによる胸郭可動域の測定を試みた。日常診療で呼吸機能評価として実施しているスパイロメーターによる努力肺活量 (FVC)、動脈血血液ガス分析における二酸化炭素分圧 (PaCO₂)、ALSFRS-R などの自覚症状との関連性を検討した。

(倫理面の配慮)

奈良県立医科大学附属病院の倫理審査委員会において、安全対策と生命倫理に関してヘルシンキ宣言および「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に基づいた十分な審議を行った。

C. 研究結果

孤発性 ALS 患者 14 例 (男性 10 例、平均年齢 71.0 歳、平均罹病期間は 29.2 ヶ月) が対象。呼出が十分にできず 2 例でスパイロメーターの測定はできなかった。DDT、DCMAP、胸郭可動域は test-retest を行い、級内相関係数はそれぞれ 0.9824、0.9886、0.9815 で、測定誤差は少なかった。努力性肺活量 (FVC) と DDT、DCMAP、胸郭可動域との相関係数 (r) は、0.77、0.50、0.30 で、DDT、DCMAP は FVC との強い相関を認めたと、胸郭可動域は傾向レベルであった。一方で、胸郭可動域は BMI (Body Mass Index) と負の相関を示し (r = -0.35)、BMI 25 以上の肥満症例 1 例を除いた検討では、FVC と胸郭可動域は相関を示した (r = 0.58)。肥満症例では、胸郭可動域測定は呼吸機能の把握が不十分と考えられた。二酸化炭素分圧 (PaCO₂) と DDT、DCMAP、胸郭可動域との相関係数 (r) は、-0.55、-0.61、-0.45 で、PaCO₂ と相関を認めた。FVC 80% 以下または PaCO₂ 42 mmHg



基準：0.3mV

山崎博輝ら INTENSIVIST 2016; vol8: 891-7

Bolton CF. Muscle and Nerve 2008; 38: 1058-9

左右3回ずつ測定し、それぞれの最大振幅の平均値を横隔神経CMAPの振幅として記録

(CMAP: compound motor action potential)

横隔神経神経伝達検査



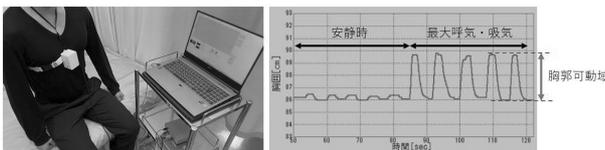
最大呼気時

最大吸気時

前腋窩線上、第8-10肋間の高さで測定

最大呼気時と最大吸気時に、横隔膜厚を3カ所で測定
それぞれの平均値の差から横隔膜厚差を記録

横隔膜超音波検査



座位でベルトを胸骨剣状突起上に巻いて測定

最大呼気・吸気による深呼吸を行い
呼気時、吸気時の胸囲の差を測定
5回の平均値を胸郭可動域として記録

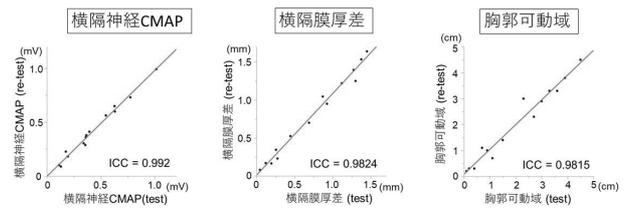
胸郭可動域測定

ALS患者14例 性別：男性10例、女性4例

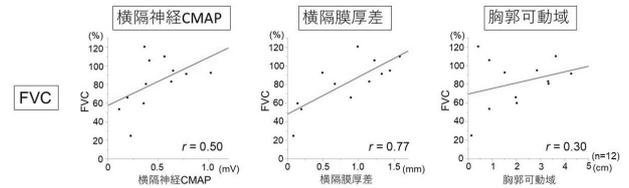
	平均 (SD)
年齢(歳)	71.0 (8.26)
罹病期間(月)	29.2 (22.2)
BMI(kg/m ²)	19.5 (3.70)
FVC(%)	81.9 (27.1) 2例測定できず
PaCO ₂ (mmHg)	41.7 (4.20)
ALSFRS-R	33.1 (7.82)
ALSFRS-R(呼吸項目)	11.3 (0.91)
横隔神経CMAP(mV)	0.44 (0.26)
横隔膜厚差(mm)	0.77 (0.53)
胸郭可動域(cm)	1.88 (1.39)

患者背景

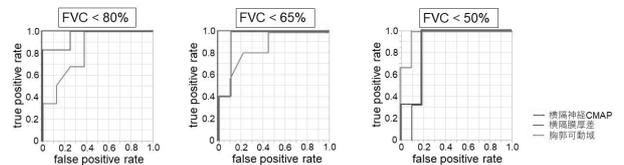
以上が ALS 患者の非侵襲的機械換気導入との関連が報告されており、本研究も FVC 80%、PaCO₂ 42 mmHg をカットオフ値として検討した。DDT、DCMAP、胸郭可動域について ROC 曲線を用いて解析を行うと、FVC 80% 以下に対する AUC は 0.96、1.00、0.82、PaCO₂ 42 mmHg 以上に対する AUC は 0.65、0.81、0.70 となり、いずれも高い予測能が示唆



結果：再現性の検討



結果：FVCと各検査の関連



AUC (Area Under the Curve)

横隔膜厚差	1.00000	横隔神経CMAP	1.00000	胸郭可動域	0.96970
横隔神経CMAP	0.95833	横隔膜厚差	0.93333	横隔神経CMAP	0.87879
胸郭可動域	0.82292	胸郭可動域	0.85556	横隔膜厚差	0.84848

結果：各検査からのFVCの予測

FVCのカットオフを設定し(80%、65%、50%)、それぞれでROC曲線を作成

された。

D. 考察

ALSの呼吸障害評価法の予後予測については数多く検討されており、スパイロメーターを用いたFVCでは、50~80%以下をカットオフとすることで予後との関連が報告されている^{1,2)}。本研究にて、DDT、DCMAP、胸郭可動域³⁾の測定は、FVC低下、PaCO₂上昇の予測能を示した。呼吸機能検査は検査手技の観点から感染対策が難しい。マスク装着などの感染防御をしながら可能な検査法は、昨今の感染パンデミック以降、注目を浴びつつある。

E. 結論

DDT、DCMAP、胸郭可動域は、簡便かつ非侵襲で、再現性は高い。横隔神経CMAP、横隔膜厚差、胸郭可動域³⁾はFVC低下、PaCO₂上昇の予測し、予後予測因子となる可能性が期待できる。スモン患者含めた

その他の神経疾患の呼吸障害評価に有用である可能性が高い。

G. 研究発表

1. 学会発表

- 1) Naohiko Iguchi, Tomoo Mano, Naoki Iwasa, Akira Kido, Kazuma Sugie. Multiple Novel Biomarkers For the Evaluation of Respiratory Function in ALS. 7th Asian Oceanian Congress on Clinical Neurophysiology, 2021 Kuala Lumpur (優秀演題賞)

H. 知的財産権の出願

なし

I. 文献

- 1) Baumann F et al. Use of respiratory function tests to predict survival in amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler*. 2010;11:194-202
- 2) Lechtzin N et al. Amyotrophic lateral sclerosis: evaluation and treatment of respiratory impairment. *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord*. 2002; 3: 5-13
- 3) Nishigaki Y et al. Development of new measurement system of thoracic excursion with biofeedback: reliability and validity. *J Neuro Engineering Rehabilitation*. 2013; 10: 45.