

## 学位請求論文の内容の要旨

領 域	健康支援科学	分 野	障害保健学
氏 名	三浦利彦		
(論文題目)	Duchenne 型筋ジストロフィーにおける機械による咳介助 (mechanical insufflation-exsufflation : MI-E) の最適な使用条件の検討と効果		
主 査	石川 玲		
副 査	門前 暁		
副 査	尾田 敦		
副 査	高見 彰淑		
<p>拘束性の換気障害を呈する神経筋疾患において長期の人工呼吸管理を必要とする場合、古くは「鉄の肺」と呼ばれる体外式陰圧人工呼吸が行われていたが、1960年頃より気管切開による陽圧人工呼吸 (tracheostomy positive pressure ventilation : TPPV) が主流となった。さらに欧米においては1980年頃、本邦においても1990年頃より気管切開や気管挿管を行わず、鼻マスクや口鼻マスク、マウスピースなどを用いた非侵襲的換気療法 (noninvasive positive pressure ventilation=NPPV) が導入され、近年においては神経筋疾患の呼吸管理の第一選択となっている。</p> <p>NPPVにおいては上気道を空気の通り道として確保する必要があるが、気道分泌物や唾液の流入、上気道閉塞により著しく換気効率が低下する。また、気管切開や気管挿管のような人工物による気道確保がされていないこと、口腔や鼻腔を介しての主気管支からの直接吸引が困難なことから、痰づまりや誤嚥による窒息のリスクが存在する。さらにNPPVの大きな利点として会話や経口摂取が可能ながあげられるが、呼吸筋の筋力低下が主な病態である神経筋疾患では咳機能が低下しているため、誤嚥や唾液の流涎により気道内に侵入した異物を除去する能力が低下し、呼吸器感染、特に誤嚥性肺炎のリスクが高く、NPPVの継続が困難となり、緊急の気管挿管や気管切開移行の原因となる場合がある。</p> <p>このような問題に対して、NPPV を効果的かつ安全に継続するためには、上気道を空気の通り道として確保するための排痰療法、気道クリアランスが重要となる。そのためには咳機能を評価し、適応に応じて徒手や機械による咳介助 (Mechanical insufflation-exsufflation : MI-E) を積極的に導入する呼吸マネジメントが推奨されている。またこれらのマネジメントのノウハウの推奨やガイドラインは、神経筋疾患のモデル疾患といわれるデュシェンヌ型筋ジストロフィーを対象としたものが多く存在する。しかし、MI-E 使用における適切な圧条件設定や咳機能増強の効果に関する検討はまだ少ない。また、MI-E 使用におけるウィーニング率の改善、集中治療室 (ICU) 在室日数の減少、再挿管率の減少などの報告は散見されるが、NPPV と徒手や機械による咳介助の併用による呼吸器合併症の有無や経口摂取率などの長期効果に関する報告はない。</p>			

(注) 論文題目が外国語の場合は、和訳を付すこと。

【細則様式第1-2号続き】

そこで本研究の目的として、神経筋疾患のモデル疾患であるデュシェンヌ型筋ジストロフィーを対象に、機械による咳介助の適切な使用条件の検討と咳機能に与える影響を明らかにするとともに、NPPVと徒手や機械による咳介助の併用における経口摂取率と呼吸器合併症における長期効果を証明することとした。

第1章では、デュシェンヌ型筋ジストロフィーの疫学、呼吸不全の病態、近年の非侵襲的換気療法における呼吸マネジメントの変遷と延命効果について先行研究と自験例を加えて総説としてまとめた。

第2章では、種々の気道クリアランステクニックにおけるMI-Eの位置づけについて、欧米の気道クリアランスガイドラインを基に解説する。また、デュシェンヌ型筋ジストロフィーにおける咳機能評価と徒手や機械による咳介助の概要、適応、効果とリスクに関して先行研究をもとにまとめた。

第3章では、MI-Eの適切な使用圧設定条件について、デュシェンヌ型筋ジストロフィーを対象に、咳のピークフローと最大強制吸気量を効果判定として検討した。

結果、MI-Eの圧設定は従来より推奨されていた $\pm 40\text{cmH}_2\text{O}$ においても、分泌物喀出に有効といわれる $270\text{L}/\text{min}$ を上回る傾向を示していたが、より有効に気道クリアランスを行うために、CPFの正常値である $360\text{L}/\text{min}$ に近い値を得るためには、本人の耐用性に応じてより高い $\pm 50\text{cmH}_2\text{O}\sim 60\text{cmH}_2\text{O}$ 圧設定でのMI-E使用も検討する必要があると思われた。

これを踏まえ、第4章では、当院に長期入院中のNPPVによる長期人工呼吸患者を含めたデュシェンヌ型筋ジストロフィー患者を対象に、徒手や機械による咳介助と咳機能との関連から、経口摂取率と抗生剤を使用した発熱回数による呼吸器合併症の発症率を検証し、その長期効果に関して検討した。

58名のDMD患者が対象となった。NPPV未使用と睡眠時のみ使用の患者の経口摂取率は100%であった。24時間NPPV使用の45名中43名(95.6%)が経口摂取を継続しており、誤嚥性肺炎や窒息による呼吸不全急性増悪に対する気管挿管を要することなくNPPVを継続し、24時間NPPV使用後の平均経口摂取継続期間は $7.2\pm 4.7$ 年(最長16.4年)であった(table 1)。

Table 1 : characteristic of all patients at the end of study

		No ventilatory support (n=6)	Nocturnal NPPV (n=7)	Full-time NPPV (n=45)
Age(range)		18.4 $\pm$ 2.7(15-23)	21.4 $\pm$ 5.1(14-28)	31.2 $\pm$ 7.0(17-45)
VC(ml)		2081.7 $\pm$ 602.1	1118.6 $\pm$ 687.3	287.4 $\pm$ 211.9
MIC(ml)		2537.5 $\pm$ 179.7	2311.4 $\pm$ 510.1	1703.0 $\pm$ 708.7
CPF(L/min)		294.2 $\pm$ 71.0	202.1 $\pm$ 96.7	54.1 $\pm$ 62.6
assisted CPF(L/min)		356.7 $\pm$ 51.3	324.2 $\pm$ 58.6	254.2 $\pm$ 70.3
MI-E	Constant use	0(0%)	2(28.6%)	35(77.8%)
	Emergency use only	6(100%)	5(71.4%)	10(22.2%)
Power-operated vehicle	enable	6(100%)	7(100%)	42(93.3%)
	disable	0(0%)	0(0%)	3(6.7%)
Nutrition method	Oral feeding	6(100%)	7(100%)	43(95.6%)
	Tube feeding	0(0%)	0(0%)	2(4.4%)

NPPV : noninvasive positive pressure ventilation VC : vital capacity MIC : maximum insufflation capacity CPF : cough peak flow assisted CPF : manually assisted cough peak flow MI-E : mechanical insufflation-exsufflati

【細則様式第 1 - 2 号続き】

呼吸器合併症の影響を検討するため、それぞれの患者の自力の咳と徒手咳介助の CPF 値と MI-E 導入の有無により、以下の 4 期間の経過年数を調査した (Figure 1)

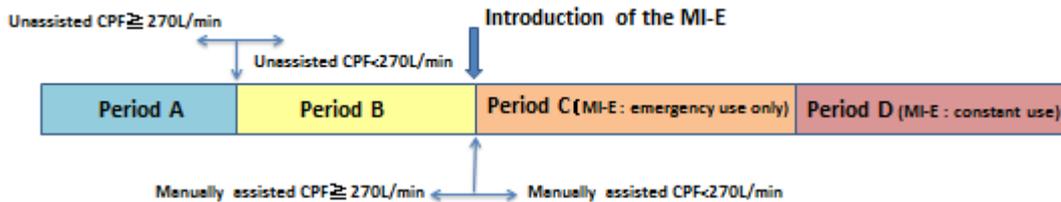


Figure 1 : Different study periods based in CPF value on unassisted coughing and manually assisted coughing and use of MI-E

呼吸器感染の指標として、それぞれの期間における抗生剤を必要とした 37 度以上の発熱回数を診療記録より調査した。

Period A B C D における延べ人数は、それぞれ 15、33、12、37 名。抗生剤を必要とした発熱回数はそれぞれ 39、91、173、258 回であった (Table 2)。各 Period における発熱回数は、咳機能が低下した時期においても MI-E の日常的な継続使用が不要または困難であった Period C において、発熱回数が最も多い傾向を示したが、他の Period と比較し、発熱回数に統計的な有意差は見られなかった (Bonferroni test by SPSS Ver22.0)。自力や徒手介助による CPF が 270L/min 以下となった時期 (period D) においても 0.79 回と、より咳機能が保たれていた時期 (Period A) の 0.76 回と比較して有意差は無く、明らかな誤嚥性肺炎のエピソードも確認されなかった。

Table 2 : Frequency of fever needed antibiotics treatment as a respiratory tract infections

	Total patients	Times of RTIs	Patients years	RTIs/patients-years	RTI/year/patient
Period A	15	39	59.8	0.65	0.76
Period B	33	91	148.9	0.61	0.67
Period C	12	173	100.1	1.73	1.35
Period D	37	258	308.3	0.84	0.79

RTIs, respiratory tract infections

CPF 評価に基づき、徒手咳介助や MI-E による気道クリアランスを活用することにより、24 時間 NPPV 使用を含めた DMD 患者においても、安全に経口摂取を継続することが可能であった。NPPV と MI-E により気管挿管や気管切開を回避し、経口摂取を継続し、DMD 患者の生命予後と QOL の改善をはかることが可能であると考えられる。

重度な運動機能障害と内部障害 (呼吸不全・心不全) を合併し、緩徐に進行するデュシェンヌ型筋ジストロフィーにおいては、長期の人工呼吸管理によって一定の延命効果は証明されてきたものの、医療コストの増大、活動性の低下、患者及び家族の生活の質 (quality of life : QOL) の低下が問題となってきた。NPPV はこれらの問題を軽減する新しい呼吸管理方法として主流となりつつある。本論文が 24 時間終日人工呼吸器を必要とする患者でも、安全に経口摂取を継続し、呼吸器合併症を予防して、NPPV を効果的かつ安全に継続するための一助になると考える。

【細則様式第 1 - 2 号続き】

学位論文のもととなる研究成果としての筆頭著者原著

論文題目	Rate of oral intake and effects of mechanical insufflation-exsufflation on pulmonary complications in patients with Duchenne muscular dystrophy.
著者名	Toshihiko Miura
掲載学術誌名	Journal of physical Therapy Science
巻, 号, 項	Vol. 29 No. 3
掲載年月日	2017 年 3 月予定