

症例報告

体外式人工呼吸装置の夜間装着により通学可能となった
活性型 PDHC 低下症の1例

東京女子医科大学 医学部 小児科学 (主任:大澤真木子教授)

¹⁾現 ソフィアこどもクリニック²⁾現 清水こどもクリニック

ニシムラ	ツトム	ナカノ	カズトシ	ナカジマ	ヒロアキ	シミズ	カツノリ	オグニミヤコ
西村	敏・中野	和俊・中野	寛明 ¹⁾ ・清水	勝則 ²⁾ ・小国美也子				
スズキ	ハルコ	シシクラ	ケイコ	フクヤマ	ユキオ	オオサワ	マキコ	
鈴木	暘子・宍倉	啓子・福山	幸夫・大澤真木子					

(受付 平成12年2月16日)

緒言

筋症状を主体とした緩徐進行性のミトコンドリア・ミオパチーで、昼間の状態からは推測困難であった夜間の呼吸障害を合併した症例に、体外式人工呼吸装置を夜間のみ装着したところ、患者の quality of life (QOL) の向上に有用であったので報告する。

症例

患児：12歳時に易疲労性と動悸を主訴に発症した女児で、家族歴、既往歴に特記すべきことはない。易疲労性と動悸を認めた後に、遠足で登山途中で下肢に力が入らず歩行不能になるエピソードが出現し、筋由来酵素および乳酸・ピルビン酸の高値を指摘され、当科に精査入院した。

第1回入院時現症：13歳1カ月で、身長147.4 cm (-1.0 SD)、体重35.2kg (-1.3 SD)、体温37.0℃、脈拍数90回/分・整、呼吸数20回/分・整である。

胸腹部の理学的所見に異常はない。眼瞼下垂、眼球運動障害、小脳症状等はない。深部腱反射は

正常で、病的反射は陰性である。触覚・痛覚・振動覚異常はない。片足立ち、階段昇降は可能で、腕立て伏せ、腹筋運動は不可能である。握力は左13.5kg、右14.0kgである。徒手筋力テストは腹直筋：3-、顎筋・三角筋・腸腰筋：3、その他：4~5と近位筋優位の筋力低下を認めた。

検査所見：血中CK193mU/ml、乳酸55.4mg/dl、ピルビン酸1.79mg/dl、L/P比30.9と高値を示した。髄液所見は細胞数0/3、蛋白23mg/dl、糖70

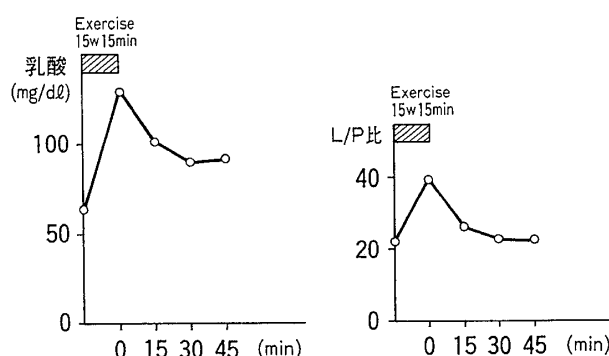


図1 第1回入院時、エタゴメーター負荷(15ワット、15分)

Tsutomu NISHIMURA, Kazutoshi NAKANO, Hiroaki NAKAJIMA¹⁾, Katsunori SHIMIZU²⁾, Miyako OGUNI, Haruko SUZUKI, Keiko SHISHIKURA, Yukio FUKUYAMA and Makiko OSAWA [Department of Pediatrics (Director: Prof. Makiko OSAWA), Tokyo Women's Medical University, School of Medicine, ¹⁾present; Sophia Children's Clinic, ²⁾present; Shimizu Pediatric Clinic]: An efficacy of an extracorporeal-chest-respirator during sleep for a case with mitochondrial cytopathy

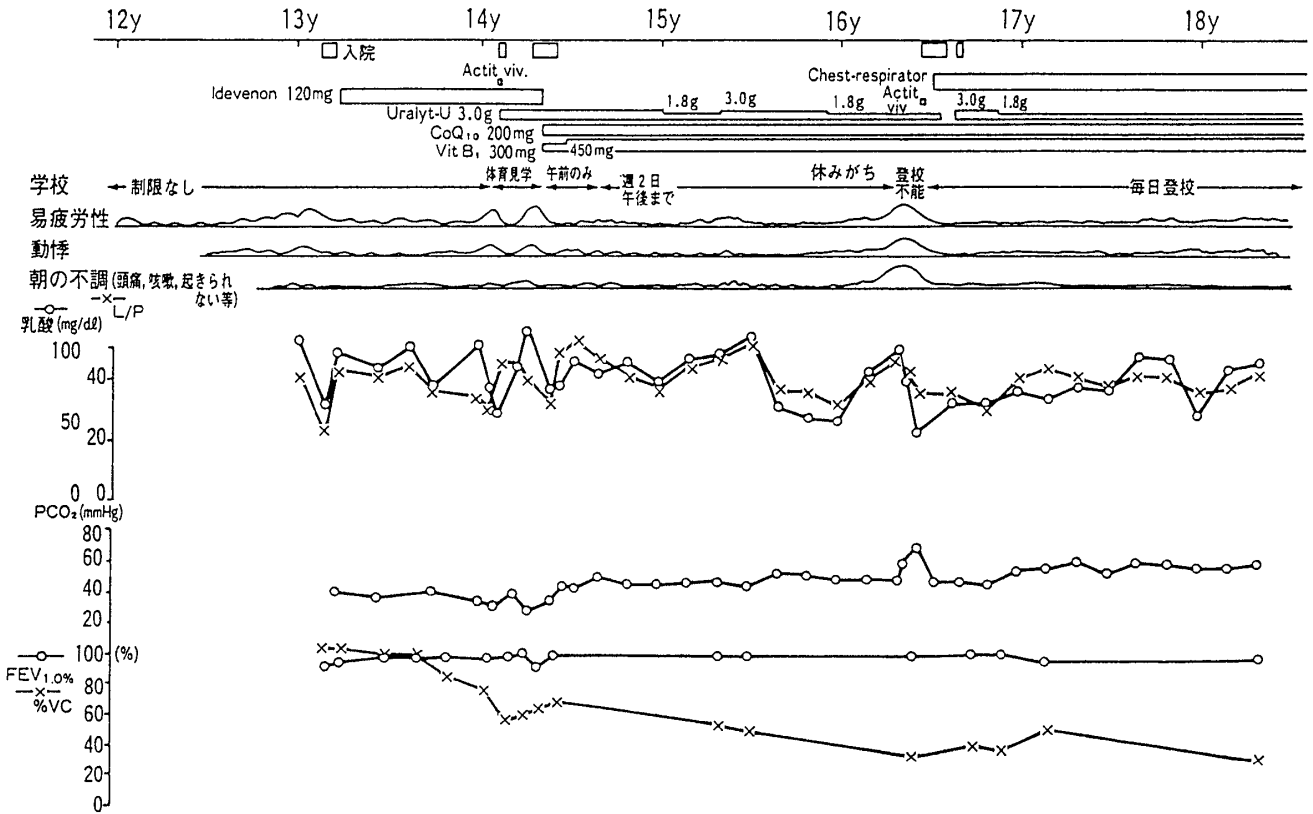


図2 臨床経過

表1 生化学的検査結果

酵素活性	nmol/min/mg protein	正常範囲
筋生検		
NADH cytochrome c reductase	48.3 ↓	78.1~170.8
succinate cytochrome c reductase	206.2	197.2~366.6
cytochrome c oxidase	148.7	144.7~355.8
NADH dehydrogenase	36.4 ↓	82.8~132.5
皮膚線維芽細胞		
PDHC total	1.09	1.04~5.10
active	0.04 ↓↓	0.62~4.01
pyruvate carboxyrase	0.29	0.23~1.06
cytochrome c oxidase	47.4	35.6 ± 9.3

NADH: nicotinamide adenine dinucleotide, PDHC: pyruvate dehydrogenase complex.

mg/dl, 乳酸 24.6mg/dl, ピルビン酸 1.39mg/dl, 15ワット 15分のエルゴメーター負荷 (図1) で血中乳酸, ピルビン酸, L/P 比の上昇を認めた. 胸部レントゲン, 心電図, 心エコー, 呼吸機能検査は正常範囲内であった. 頭部CT, 脳波, 聴性脳幹反応, 視覚誘発電位, 眼底所見を含む眼科的検索でも異常は認められなかった. 知能指数は110 (WISC-R) であった. 大腿四頭筋の生検により,

ragged red fiber を3~5% 認めた.

以上によりミトコンドリア脳筋症と診断し, イドベノン 120mg/day 経口投与が開始された.

その後の経過 (図2): 14歳時再び易疲労性および動悸等の臨床症状および代謝性アシドーシス, 高乳酸・ピルビン酸血症等検査所見の増悪を認め, 再入院となった. 生検筋および線維芽細胞の酵素活性の結果 (表1) より (筋および血中カルニ

チンは正常範囲内), pyruvate dehydrogenase complex (PDHC) の活性化障害および complex I の軽度活性低下が認められた。

そこでイデベノンを1年間投与したが効果なく, 患児の病状は, 中枢神経症状はなく, 心および筋症状が主であることも考慮し, イデベノンから CoQ₁₀ に変更し大量療法を行い, かつビタミン B₁ 大量療法を加えた。その結果臨床症状および検査所見も改善し(表2, 図3), 試験登校も可能となり, 外来通院となった。当時, 呼吸機能検査上, 肺活量は60%と軽度低下していたが, Pco₂ は起床時・午後も40mmHg前後と正常範囲内であった。その後約2年間は車の送迎で通学し, 体育は見学していたものの, 校内での勉強, 移動に支障

なく普通に通学していた。

16歳時, 食欲低下, 体重減少, 朝に強い体調不良(起きられない, 頭痛, 咳嗽・喀痰の増加)を訴え入院となった。安静とアクチットの点滴補液で食欲等は回復したが, 起床時の体調不良および高炭酸ガス血症(表3)は持続していたため, 夜間の呼吸障害を疑い, ポリグラフ記録を施行した。その結果, REM期の酸素飽和度の著明な低下を認めた(desaturation: 図4)。この時の呼吸パターンは無呼吸はないものの, 10~20秒の浅表性呼吸に sigh を混じるパターンであった。

呼吸仕事量の軽減をはかるため, 上半身ベット挙上, 呼吸中枢刺激のためアミノフィリンの投与等を試みたが無効であった。そこで体外式人工呼吸器(米国 Emerson 社のチェストレスピレーター¹⁾)の使用を開始した。ファイティングや自発呼吸を奪うと呼吸筋の廃用性筋力低下を来すこと等を考慮し, 設定条件は換気回数10回/分, 換気時間約1秒, 吸気圧10cmH₂Oとした。nonREM睡眠期では自発呼吸の間に強制換気を円滑に入れることができ, REM期には浅表性呼吸時に1分間に10回の強制換気が最低限確保され, SaO₂ は84%以下に下がることなく夜間を過ごせるようになった。呼吸器使用前後を比較(表3)すると, 臨床症状の消失, 高炭酸ガス血症, 低酸素血症の改善が認められ, 以前と同様, 車の送迎による通学が可能となり18歳現在, 高乳酸・ピルビン酸血

表2 14歳時の治療変更に伴う変化(イデベノンを CoQ₁₀+VitB₁+ウラリット®に変更時)

治療薬	イデベノン	CoQ ₁₀ +VitB ₁ +ウラリット®
脈拍 (回/分)	約120	約80
心音	SIII(+)	SIII(-)
pH	7.328	7.402
Pco ₂ (mmHg)	27.2	42.9
BE (mmol/l)	-10.4	1.6
HCO ₃ (mmol/l)	14.0	26.4
乳酸 (mg/dl)	96.9	32.2
ピルビン酸 (mg/dl)	3.15	1.20
L/P	30.7	26.8

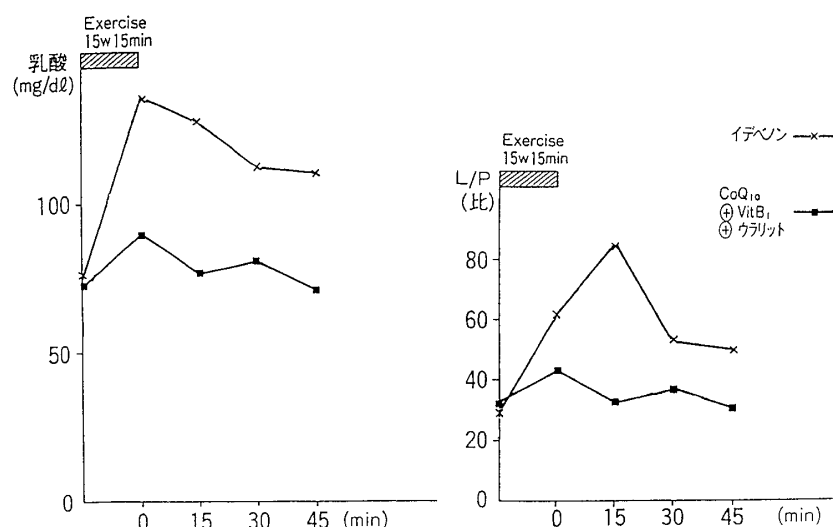


図3 治療薬変更に伴う運動負荷試験の反応の変化

症は持続し、顎筋優位の緩徐進行性筋力低下は認めるものの元気に通学し、大学受験勉強中である。

考 察

ミトコンドリア脳筋症にみられる呼吸障害に関する報告は Leigh 脳症を始め、乳幼児期に死亡する例が多いが、青年期から成人にかけてのミトコンドリア脳筋症における呼吸障害を論じた報告は少ない(表4)^{2)~13)}。その多くは急性呼吸不全に一時的に挿管し人工呼吸管理をした例^{3)~5)8)~11)13)}である。

本例と同様の夜間の呼吸障害に関する報告には、垂井ら⁶⁾と Manni ら¹²⁾の報告がある。垂井ら⁶⁾は、睡眠中昏睡に陥った2例⁷⁾⁸⁾を含む5例に終夜睡眠ポリグラフ記録を施行したところ、全例睡眠時無呼吸を認め、中枢性、閉塞性が各2例、混合

性が1例であったと報告した。また Manni ら¹²⁾は、明らかな呼吸障害や睡眠障害を認めない8例(1例のみ軽い低酸素血症および高炭酸ガス血症あり)中4例に睡眠呼吸障害を認めた。1例は本例と同様にREM期に desaturation を認めたので、低換気によると推測している。他はいずれも睡眠時無呼吸であった。

これらの例はいずれも自覚症状がなく、呼吸機能検査は正常範囲内であり CO₂ inhalation test 等から、Caroll ら²⁾や Barohn ら¹⁰⁾と同様、高炭酸ガス血症や低酸素血症に対する呼吸中枢の感受性の低下が呼吸障害の本質と推測している。しかし、Levy ら⁴⁾、Desnuelle ら⁹⁾の症例は横隔膜の機能障害が認められ、垂井ら⁶⁾や Cros ら¹³⁾が言うようにミトコンドリア脳筋症では中枢性以外に末梢性要因としての筋力低下、筋疲労も考慮する必要がある。

本例では、頭部MRI、脳波、聴性脳幹反応では異常が認められず、筋の易疲労性と共に体幹筋の筋力低下、呼吸機能検査上%VCの著明な低下を認め、拘束性換気障害も強く、末梢性要素が主体と考えられた。しかし、本例における desaturation はほぼREM期にのみ出現することから、REM期における呼吸中枢の感受性低下等の中枢性要素も否定しえない。心エコー等からは心機能等には

表3 体外式人工呼吸器使用前後の患者の変化

	前	後
臨床症状	朝に強い体調不良 起きられない、頭痛 咳嗽・喀痰の増加	症状消失
Pco ₂ (mmHg)	64.5±6.9	58.7±7.0
睡眠時の SaO ₂ の最低値	60%	84%
%VC	33.9%	45.2%
FEV1.0%	100%	72.1%

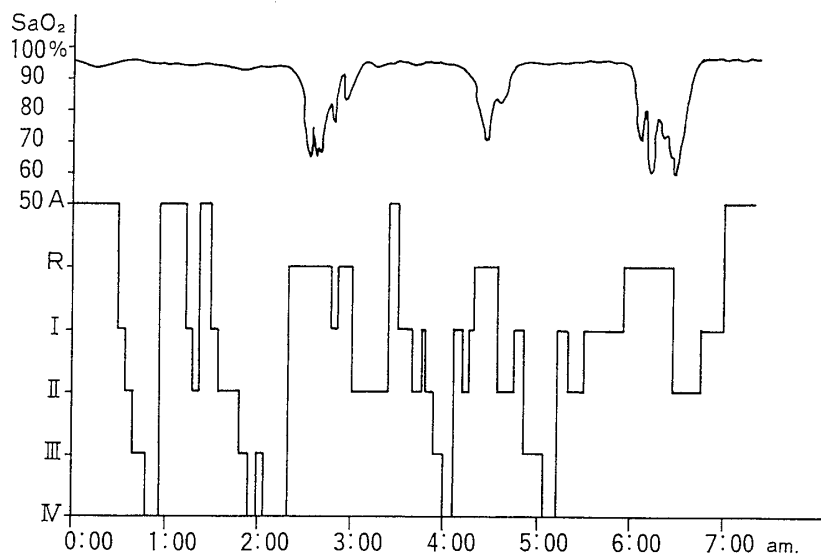


図4 睡眠段階と酸素飽和度 (SaO₂) の関係
A: 覚醒, R: REM 期, I II III IV は各々の睡眠段階。

表4 青年期発症のミトコンドリア脳筋症と呼吸障害

報告者	報告年	歳	性別	病型	治療
Caroll ら ²⁾	1976	29	女	CPEO	
		21	女	CPEO	
		13	男	CPEO	
		25	女	CPEO	
Feit ら ³⁾	1983	25	女	MERRF	MV → 薬物
Levy ら ⁴⁾	1983	11	女		MV (気切) → 夜間 (および昼一時的に) MV
Byrne ら ⁵⁾	1985	55	男	MERRF	MV (気切) → 夜間 MV
垂井 ら ⁶⁾	1987	42	男	CPEO	
		51	男	CPEO	
		32	女	CPEO	
		44	女 ⁷⁾		
		46	男 ⁸⁾	MERRF	MV (気切) → 夜間 MV, CoQ10
Desnuelle ら ⁹⁾	1988	46	女	CPEO	MV → CoQ10
Barohn ら ¹⁰⁾	1990	31	女		MV → (-)
		65	女		MV (気切) → 在宅・夜間 (および一時的に) MV → 肺炎・敗血症で死亡
		37	女		MV (気切) → 在宅・夜間 (最低 12 時間) MV
Kim ら ¹¹⁾	1991	12	女	CPEO	
		16	女	CPEO	MV → 間欠的 MV → 死亡
		22	男		死亡
Manni ら ¹²⁾	1991	30	女	CPEO	
		41	男	CPEO	
		62	女	CPEO	
		51	女	CPEO	
		42	男	CPEO	
		55	男	CPEO	
		55	男	CPEO	
52	女	CPEO			
Cros ら ¹³⁾	1992	56	男		MV → 抜管後死亡
		70	女		MV → (-)
本例		16	女		在宅 CR

CPEO: chronic progressive external ophthalmoplegia 慢性進行性外眼筋麻痺 (Kearns-Sayre 症候群も含む), MERRF: myoclonic epilepsy with ragged red fibers ragged を伴うミオクローヌスてんかん, MV: mechanical ventilation 機械的人工呼吸, CR: chest respirator 体外式陰圧人工呼吸器, 気切: 気管切開.

影響がないと推察されたが,このような nocturnal desaturation が慢性に経過すれば呼吸循環動態に悪影響を与える^{14)~17)}.

一般に,神経筋疾患に認められる呼吸不全へ進展する呼吸障害は,睡眠中の呼吸障害,それも最初は本例同様REM期のみから始まり徐々に進行するが,加療により予防可能とされる(図5)¹⁸⁾.本例はstage 1 からstage 2へと進み,さらに悪化することが考えられ,このままでは日常生活に支障をきたすことより,人工呼吸器の適応ありと判断した.また患者のQOLを考慮し,体外式を選ん

だ¹⁾.本邦での神経筋疾患に対する体外式呼吸器使用は,1981年松家ら¹⁹⁾の報告が最初であり,1986年には保健適応となった.

進行性筋ジストロフィー症患者を主に報告数が増え,改良も加えられ,QOLの向上,延命に有用とするものも多い^{1)20)~22)}.本邦でも最近筋ジストロフィー症の呼吸不全の初期治療はCRからNIPPV(nasal intermittent positive pressure ventilation)へと変わりつつあるが²³⁾,呼吸不全治療の一つの方法として残っていくと考えられているCRが本例においてもQOLの向上におおいに有

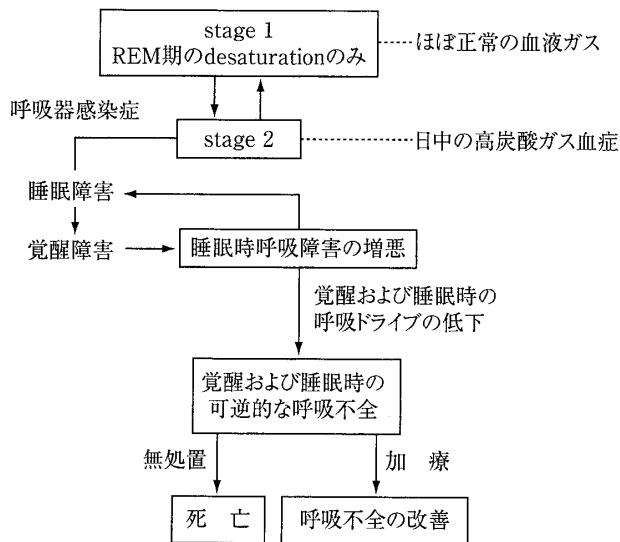


図5 睡眠時呼吸障害の進展¹⁸⁾

用であった。

まとめ

筋症状を主体とした緩徐進行性のミトコンドリア・ミオパチーで昼間の活動からは推測困難な夜間みの呼吸障害を認める例を経験した。同様の症例の存在に注意が必要であると考え、体外式人工呼吸器の夜間装着がQOLの改善に極めて有用であったので報告した。

生検筋の酵素活性を測定して頂いた国立精神神経センターの古賀靖敏先生、皮膚線維芽細胞の酵素活性を測定して頂いた徳島大学医学部小児科の伊藤道徳先生、黒田泰弘先生に深謝致します。

本論文の要旨は、厚生科学研究費補助金「ミトコンドリア病治療薬の開発研究」研究班平成4年度班会議(1993年2月20日、東京)で発表した。

文 献

- 1) 池谷紀代子, 梶山 通, 平澤恭子ほか: 陰圧人工呼吸器によるネマリンミオパチー児の在宅呼吸管理. 脳と発達 20: 423-428, 1988
- 2) Carroll JE, Zwillich C, Weil JV et al: Depressed ventilatory response in oculocraniosomatic neuromuscular disease. Neurology 26: 140-146, 1976
- 3) Feit H, Kirkpatrick J, Van Woert MH et al: Myoclonus, ataxia, and hypoventilation: Response to L-5-hydroxytryptophan. Neurology 33: 109-112, 1983
- 4) Levy JA, Tsanaclis AW, Saraiva PA et al: Mitochondrial myopathy with respiratory muscle involvement. A case report. Arq Neuropsiquiatr 41: 86-90, 1983
- 5) Byrne E, Dennet X, Trounce I et al: Mitochondrial myoneuropathy with respiratory failure and myoclonic epilepsy-A case report. J Neurol Sci 1: 273-281, 1985
- 6) 垂井清一郎, 北口正孝, 高橋光雄ほか: ミトコンドリア脳筋症における睡眠時無呼吸. 厚生省神経疾患研究委託費筋ジストロフィー症の臨床・病態と成因に関する研究昭和61年度研究報告書: 215-218, 1987
- 7) 階堂三砂子, 高橋光雄, 中村雄作ほか: 睡眠時無呼吸を伴ったネマリン・ミオパチー. 神経内科 26: 301-314, 1987
- 8) Tatsumi C, Takahashi M, Yorifuji S et al: Mitochondrial encephalomyopathy with sleep apnea. Eur Neurol 28: 64-69, 1988
- 9) Desnuelle C, Pellissier JF, Serratrice G et al: Chronic progressive external ophthalmoplegia (CPEO) associated with diaphragm paralysis: successful treatment with Coenzyme Q (CoQ). (Abstract) Neurology 38 (Suppl 1): 102, 1988
- 10) Barohn RJ, Clanton T, Sahenk Z et al: Recurrent respiratory insufficiency and depressed ventilatory drive complicating mitochondrial myopathy. Neurology 40: 103-106, 1990
- 11) Kim GW, Kim SM, Sunwoo IN et al: Two cases of mitochondrial myopathy with predominant respiratory dysfunction. Yonsei Med J 32: 184-189, 1991
- 12) Manni R, Piccolo G, Banti P et al: Respiratory patterns during sleep in mitochondrial myopathies with ophthalmoplegia. Eur Neurol 31: 12-17, 1991
- 13) Cros D, Palliyath S, DiMauro S et al: Respiratory failure revealing mitochondrial myopathy in adults. Chest 101: 824-828, 1992
- 14) Boysen PG, Block AJ, Wynne JW et al: Nocturnal pulmonary hypertension in patient with chronic obstructive pulmonary disease. Chest 76: 536-542, 1979
- 15) Tilkian AG, Motta J, Guilleminaut C et al: Cardiac arrhythmias in sleep apnea. In Sleep Apnea Syndromes (Alan R ed), pp197-210, Liss Inc, New York (1978)
- 16) Flick MR, Block AJ: Nocturnal vs diurnal cardiac arrhythmias in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Chest 75: 8-11, 1979
- 17) 澤田雅光, 田中信之, 坂口和成ほか: 慢性肺疾患患者の nocturnal desaturation - 肺循環系への影響を中心に -. 日胸疾患会誌 23: 302-309, 1985

- 18) **Amanda J, Colin ES**: Sleep-disordered breathing in neuromuscular disease. *In* Sleep and Breathing 2nd ed. pp761-786, Marcel Dekker Inc, New York (1973)
 - 19) **松家 豊, 泉 喜策, 原田邦彦**ほか：コルセット式体外陰圧人工呼吸器の開発. 昭和 55 年度筋ジストロフィー症の療護に関する臨床社会学的研究班研究成果報告書：150-152, 1981
 - 20) **石原傳幸**：筋ジストロフィー症はここまでわかった. pp210-218, 医学書院, 東京 (1990)
 - 21) **鈴木賀己, 堀江昌代, 横山孝雄**ほか：家庭内使用を目的とした簡易型陰圧人工呼吸器による筋疾患児の呼吸管理. 日小児会誌 89: 2641-2645, 1985
 - 22) **鈴木賀己, 藤本伸治, 松林 正**ほか：簡易型陰圧人工呼吸器を使用した筋疾患児の家庭内呼吸管理. 小児臨 40: 1233-1235, 1987
 - 23) **石井徹子, 西村 敏, 斎藤加代子**ほか：NIPPVの夜間および労作時装着がQOLの向上に有効であった糖原病II型若年型の1例. 脳と発達 29: 168, 1997
-