

横隔膜ペーシングシステムにより 人工呼吸器離脱に至った 延髄梗塞後中枢性低換気の1例

小橋藍子¹⁾, 富田祐介¹⁾, 桂 佑貴²⁾, 高力俊策³⁾, 牧野圭悟¹⁾, 木谷尚哉¹⁾, 村岡賢一郎¹⁾, 白川靖博²⁾, 廣常信之¹⁾, 西野繁樹¹⁾

1) 広島市立広島市民病院脳神経外科・脳血管内治療科 〒730-8518 広島県広島市中区基町7-33

2) 広島市立広島市民病院外科

3) 徳洲会湘南藤沢徳洲会病院外科

【緒言】 脳幹病変に起因する呼吸中枢障害により、中枢性低換気症候群を生じることが知られている。その多くが不可逆的な症状であり、人工呼吸器の長期使用を必要とする。

【症例】 81歳、男性。めまいで発症し、右延髄外側部梗塞と診断された。夜間に無呼吸状態となり気管挿管・人工呼吸器管理を開始し、病状安定後も人

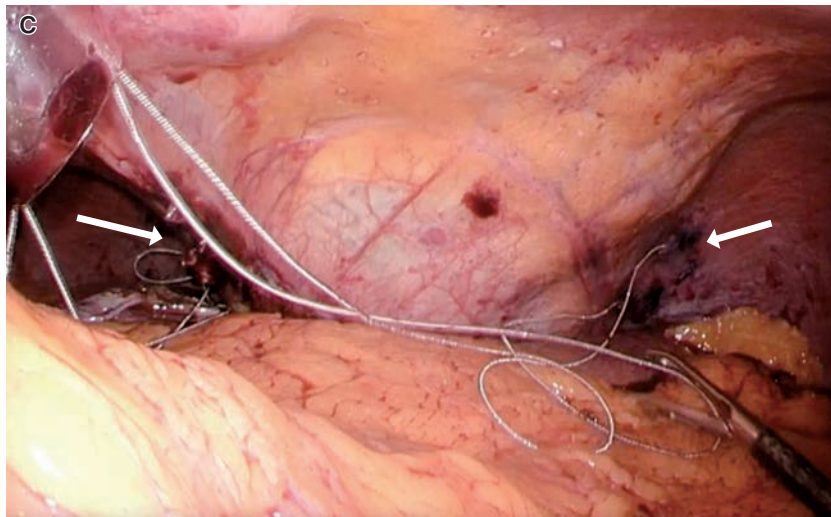
工呼吸器からの離脱は困難であった。発症11カ月目に横隔膜ペーシング電極留置術を施行し、2カ月の経過で人工呼吸器からの離脱が可能となった。

【結語】 延髄外側部梗塞に伴う中枢性低換気症候群に対しての横隔膜ペーシング施行は本邦初の試みである。各種疾患による中枢性低換気症候群患者に対して今後の有効な治療法となることが期待できる。

Key Words

central hypoventilation syndrome, diaphragm pacing, lateral medullary syndrome

Key Slide



(Received July 22, 2024; Accepted November 29, 2024)

I. 緒言

中枢神経疾患により生じる呼吸障害のなかで、呼吸中枢の障害に起因するものを一般に中枢性低換気と呼ぶ。呼吸中枢の一部は延髄に局在することが知られており、延髄障害により中枢性低換気を来し得る。中枢性低換気に陥ると自力で呼吸を維持できなくなるため、人工呼吸器による管理が必要となる^{1, 2)}。完全に離脱することが困難な場合は気管切開術を行い、人工呼吸器による長期管理を要する³⁾。そのため入院期間の長期化などにより、日常生活に大きな制限がかかることとなる。

今回、延髄梗塞を原因とする中枢性低換気により人工呼吸器管理を要するに至った症例において、新規治療デバイスである横隔膜ペーシングが、人工呼吸器からの離脱に有効な選択肢となり得ることが示唆されたため報告する。

II. 症例

患者：81歳，男性。

主訴：呼吸障害。

既往歴：高血圧症，脂質異常症，2型糖尿病。

内服薬：アムロジピンベシル酸塩 5 mg，プラバスタチンナトリウム 10 mg，ライゾデグ（インスリンデグルデク / インスリンアスパルト溶解インスリンアナログ注射液）朝 16 単位・夕 8 単位。

現病歴：X年4月に回転性めまいを自覚して当院に救急搬送された。来院時は神経学的異常を認めず，MRIでは急性期脳梗塞は否定的と判断して経過観察入院となった（Fig. 1A）。入院翌日に小脳失調・嚥下障害・右顔面運動麻痺を認め，MRIで再検すると拡散強調画像で右延髄外側部に高信号を認め延髄梗塞と診断した（Fig. 1B）。回転性めまいの発症から1日以上経過し，さらに主幹動脈閉塞が見られないことから（Fig. 1C），t-PA投与や機械的血栓除去術の適応はないと判断し，内科

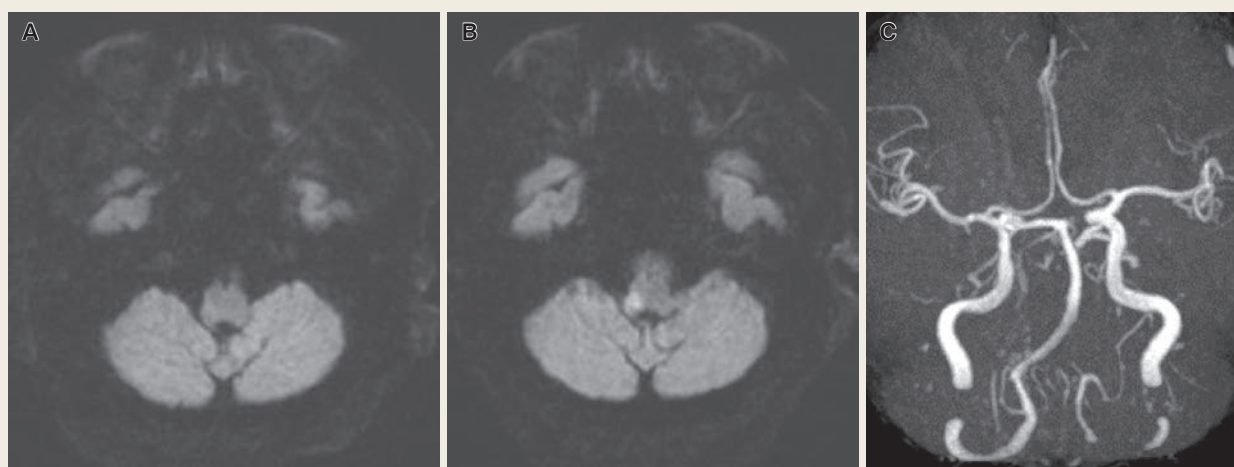


Fig. 1

Magnetic resonance images. **A:** The diffusion-weighted image on admission showed no apparent infarction. **B:** Diffusion-weighted image on hospital day 2 and detecting a right lateral medullary infarction. **C:** Magnetic resonance angiography showed no large vessel occlusion.

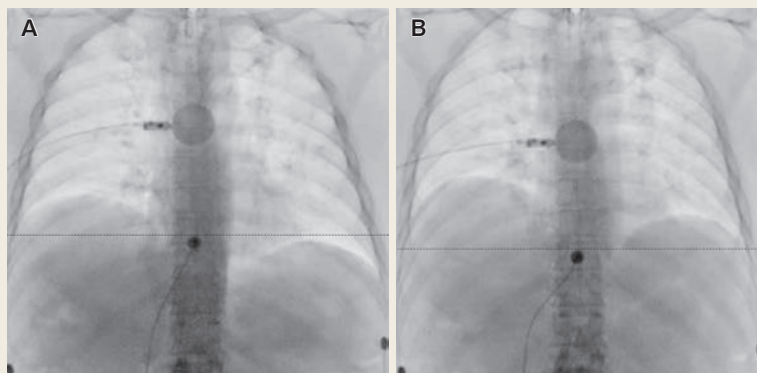


Fig. 2

Fluoroscopic X-ray images during inspiration (A) and aspiration (B). Movement of the diaphragm was relatively weak.

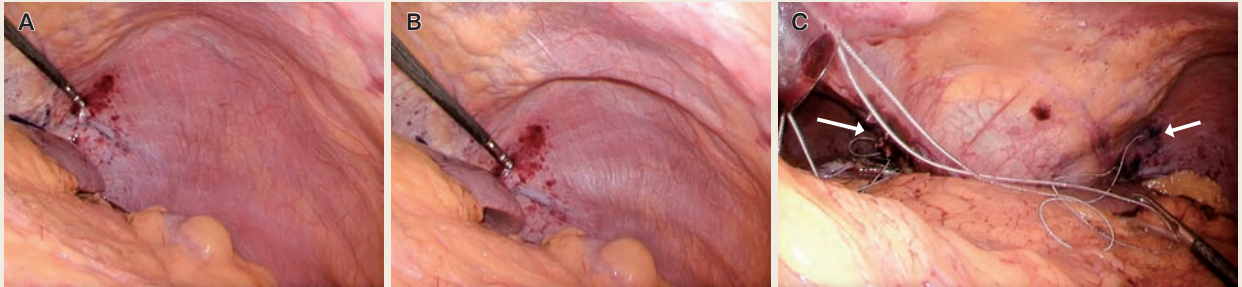
的治療として抗血小板薬2剤（アスピリン 100 mg/day, クロピドグレル硫酸塩 75 mg/day）の導入を行った。しかし、同日の夜間に酸素飽和度の低下を認め、自発呼吸のみによる酸素化の維持が困難となったため気管挿管を行い、人工呼吸器管理を開始した。人工呼吸器離脱を試みると自発呼吸消失による二酸化炭素貯留（動脈血酸素飽和度：48.2 mmH₂O）を認めたことから中枢性低換気と診断した。長期間の人工呼吸器管理を想定して第5病日に気管切開術を施行し、ポータブル人工呼吸器（トリロジー Evo〔フィリップス・ジャパン〕）の使用を開始した。第27病日に、抗血小板薬を1剤（クロピドグレル硫酸塩 75 mg）としたうえで、脳卒中回復期リハビリテーション病院へ転院とした。

以後、半年間にわたり運動リハビリテーションと並行して人工呼吸器離脱を目的とした呼吸器リハビリテーションを進めた。日中の人工呼吸器からの離脱は可能となったが、就眠すると血中酸素飽和度の低下を来すことから夜間は人工呼吸器の使用を余儀なくされた。そのため、脳卒中回復期リハビリテーション病院での治療終了時に人工呼

吸器離脱への要望があり、横隔膜ペーシング植え込み術の適応と判断したため、当院での横隔膜ペーシング植え込み術および周術期管理の環境を整えたうえでX + 1年3月、当院に転院となった。

検査所見：横隔神経伝導検査では横隔神経の刺激により横隔膜筋電図は確認できなかった。X線透視下では微弱ながら横隔膜の収縮が確認された（Fig. 2）。頸椎MRIで明らかな頸髄障害は認めなかった。胸腹部CTにおいて横隔膜近傍に占拠性病変などの異常は認めなかった。

手術：横隔神経伝導検査では横隔膜筋電図の検出がなく、横隔膜ペーシング植え込み術の適応判断に至らなかった。しかし、本人・家族への十分な説明のうえで手術に同意されたため、腹腔鏡手術を計画した。手術は全身麻酔下に外科医師により施行された。腹腔鏡観察下で横隔神経刺激検査を行い、横隔膜の良好な収縮が確認された（Fig. 3A, B）。横隔膜ペーシングシステム留置術の適応と判断して、電気刺激に対する最良反応が確認された部位に左右おのおの2本ずつ、計4本の刺激電極を留置した（Fig. 3C）。電極は右季肋部より体外に誘導して固定した。

**Fig. 3**

Intraoperation photographs. **A:** Left diaphragm before stimulation. **B:** Diaphragm contraction with electronic stimulation to the phrenic nerve. **C:** Stimulation electrodes were placed on the bilateral diaphragm (arrows) .

術後経過：術後1日目より NeuRx 横隔膜ペーシングシステム (UCSI ジャパン) による横隔膜刺激を開始した。ペーシング強度の初期設定は刺激による疼痛を感じない最大値 (パルス振幅 12 mA, パルス幅 120 μ s, 呼吸数 14 回 /min, 吸気時間 1.2 秒, パルス周波数 15 Hz, パルスランプ 10) とした。横隔膜刺激に順応させるために初日は2時間の使用から始め, その後1日ごとに装着時間を延ばした。術後14日目からは就眠時間を通しての刺激が可能となり, 術後2カ月で24時間持続刺激が可能となった。経時的に刺激による不快感が軽減したため, 刺激設定を徐々に上げて術後1カ月で最大設定 (パルス振幅 25 mA, パルス幅 200 μ s, 呼吸数 14 回 /min, 吸気時間 1.2 秒, パルス周波数 15 Hz, パルスランプ 10) となった。酸素飽和度を維持するため, ペーシングシステム植え込み前は, 人工呼吸器は S/T モードに AVAP (average volume assisted pressure support) を追加した設定で使用し, 1回換気量 450 mL, 呼吸回数 14 回 /min, IPAP (inspiratory positive airway pressure) 10~23 cmH₂O, EPAP (expiratory positive airway pressure) 5 cmH₂O が必要であった。しかしながら, ペーシング刺激強度を強化することにより, 術後1カ月で人工呼吸

器を最低設定 (目標1回換気量 205 mL, 呼吸回数 4 回 /min, IPAP 7~23 mmHg, EPAP 4 mmHg) まで低下させた状態下でも実測1回換気量 330 mL 前後, 酸素飽和度 95%以上を保つことが可能となった。術後2カ月の時点で就眠時も酸素投与のみで過ごせるようになり, 人工呼吸器から離脱する日も出てきた。完全に離脱すると窒息へと至るのではないかとの恐怖感から夜間の中途覚醒にもつながっていたため, 人工呼吸器を併用する日も設けられるように現時点での気管カニューレの抜去および気管切開孔の閉鎖は行っていない。本症例報告に関して, 患者本人からの同意を得ている。

III. 考 察

本症例は延髄外側部梗塞に伴い, 経時的に小脳失調・嚥下障害・中枢性顔面神経麻痺・中枢性低換気を来して挿管, 人工呼吸器管理に至った。脳卒中回復期において呼吸器リハビリテーションも行われたが人工呼吸器離脱には至らなかった。横隔膜ペーシングシステム留置術を行い, 横隔膜への電気刺激を行うことで人工呼吸器管理からの離脱が可能となった。

延髄外側部の障害で, 中枢性低換気を来することが知られている。延髄においては, ①延髄孤束核

の腹外側に存在する背側呼吸中枢、②延髄顔面神経核の直下から頸髄 C1 にわたり存在する腹側呼吸中枢、③延髄網様体の一部に局在する pre-Bötzinger complex が呼吸の自律的制御にかかわるとされる。これらの呼吸中枢のうち腹側呼吸中枢や pre-Bötzinger complex が障害されると、換気が不十分となり二酸化炭素の貯留および低酸素血症を来す中枢性低換気を睡眠時に生じると考えられる⁴⁾。中枢性低換気症候群の原因疾患としては、先天性を除くと脳幹部虚血、脳幹腫瘍、頭蓋底外傷、第二頸椎形成異常、感染、多発性硬化症などが挙げられる⁵⁾。延髄外側部梗塞においては、稀ではあるが中枢性低換気を起こす可能性があることは認識しておく必要がある。

中枢性低換気に対する薬物療法として、トラゾドン塩酸塩、アセタゾラミド、メドロキシプロゲステロン酢酸エステルなどが使用されることもあるが、呼吸器リハビリテーションが治療の主体となる。呼吸器リハビリテーションにより努力性肺活量、運動耐容能が改善したとの報告はあるが^{6,7)}、人工呼吸器からの離脱は困難な場合が多い。そのため、重度の中枢性低換気を来した場合には呼吸補助や人工呼吸器による管理が主体となることが多い^{1, 2)}。また、中枢性低換気を来した延髄外側部梗塞において、気管挿管下の人工呼吸器管理を継続するとその合併症のために36.8%が1年以内に死亡するといわれており、早期の気管切開を推奨する報告もある³⁾。しかしながら、気管切開後も長期的には自己抜去、感染、気切部の障害、気管食道瘻、気管軟化症、気管腕頭動脈瘻といった合併症を生じるリスクがある⁸⁾。したがって、呼吸器および気管切開からの離脱を目的として新規治療法である横隔膜ペーシングの導入に至った。

横隔膜ペーシングは、両側の横隔膜に刺激電極を植え込んで体外の装置から電気信号を送ることで定期的に収縮させ、呼吸運動を可能にする治療法である。現在本邦で薬事承認を受け使用可能な横隔膜ペーシングの機器は NeuRx 横隔膜ペーシングシステムのみである。米国では体内に刺激装置全体を植え込む Avery システムも使用されているが、大規模な胸部手術を行うことで横隔神経束に電極を巻き付ける必要があり、その侵襲性の大きさが課題となっていた。NeuRx システムは腹腔鏡手術によって刺激電極を横隔膜に植え込むため、腹腔鏡手術専門医の協力を必要とするが、Avery システムより安全性の点では勝る。電極コードが皮下トンネルを通じて体外に出ることとなるが、体表に接続コネクタが設置されるため刺激装置本体との着脱は容易であり、フィルムドレッシング剤を貼付することで入浴を含めた日常生活動作への影響は少ない。

Garara らは横隔膜ペーシングの安全性について12論文をレビューしており、感染性合併症は3例(1/186例)にとどまることを示した⁹⁾。横隔膜ペーシングシステムは横隔神経より上位の頸髄および脳幹の障害による呼吸障害において有効性が期待され、後天性障害では脊髄損傷による呼吸障害、筋萎縮性側索硬化症、閉塞性換気障害、延髄梗塞などで使用されている⁵⁾。延髄外側部梗塞による中枢性低換気の患者に対しての本邦での使用は初めてとなる。世界的にも適応症例は少ないが、脳梗塞に起因する中枢性低換気に対しても横隔神経の機能が保たれる症例において人工呼吸器からの離脱を図る有効な手段であると期待できる。

人工呼吸器からの離脱において、横隔膜筋力が十分に保たれていることが重要な要素となる。そ

の理由は、自発呼吸では横隔膜収縮により胸腔内を陰圧環境にすることで換気を行うからである。一方で人工呼吸器を使用することで呼吸筋および横隔膜の筋力低下を来すことが知られている¹⁰⁾。人工呼吸器からの離脱を目的とした横隔膜筋力維持のためには適切な呼吸器リハビリテーションの継続が重要であるが、横隔膜ペーシングによる持続的刺激も横隔膜萎縮に対する予防効果があるといわれている¹⁰⁾。横隔膜ペーシング使用により人工呼吸器から離脱できるまでの期間が短くなったとの報告もあり¹¹⁾、横隔膜萎縮を来す前に横隔膜ペーシングの植え込みを行うことが推奨される¹²⁾。ただし、呼吸器リハビリテーションのみで人工呼吸器離脱が可能となる症例もあることから、横隔膜ペーシングを行う判断をいつ、どのようにするかは今後の課題である。

本症例においては2カ月の経過で人工呼吸器の設定を徐々に低減し、人工呼吸器離脱も可能となった。先天性中枢性低換気症候群における報告ではあるが、横隔膜ペーシングを使用することで常時使用していた人工呼吸器から一定時間ながら離脱できたとの報告もある¹³⁾。人工呼吸器の有害事

象として人工呼吸器関連肺炎、敗血症、急性呼吸窮迫症候群、無気肺、肺浮腫などが存在する¹⁴⁾。本例のように人工呼吸器使用時間を減少させることで、人工呼吸器関連の有害事象を軽減させるだけでなく、離床時間の増加による廃用症候群や褥瘡の予防も期待できる。したがって、人工呼吸器からの離脱以外に、人工呼吸器による身体負荷の低減が期待できることも横隔膜ペーシングの適応判断の一つとして考えられるかもしれない。

IV. 結 語

脳梗塞を契機とした中枢性低換気症候群の患者に対して本邦で初めて横隔膜ペーシングを使用した。適応判断についてはさらなる検討が必要であるが、症例によっては人工呼吸器からの離脱もしくは依存度を低減する方法として有効性が期待できる。

利益相反

本論文に関して開示すべき利益相反事項はない。

謝 辞

株式会社クリス・ローソン・ジャパンに依頼して英文校正を行った。藤田淳太郎先生(岡山大学病院脳神経外科学)から批判的意見をいただいた。

文献

- 1) Mendoza M, Latorre JG: Pearls and oysters: reversible Ondine's curse in a case of lateral medullary infarction. *Neurology* 80: e13-6, 2013
- 2) Sivakumar K, et al: Central Hypoventilation: A Rare Complication of Wallenberg Syndrome. *Case Rep Neurol Med*: 4894820, 2018
- 3) Mishina M, et al: Efficacy of tracheostomy for central alveolar hypoventilation syndrome caused by lateral medullary infarction. *J Nippon Med Sch* 81: 276-84, 2014
- 4) 福田翔一 ほか: 延髄外側症候群において内側腹側に及ぶ梗塞範囲が中枢性低換気による挿管の必要性に関連し得る. *脳卒中* 47: 1-6, 2025
- 5) Schupper AJ, et al: Ondine's curse: clinical presentation with diaphragmatic pacing and spontaneous respiratory recovery. Illustrative case. *J Neurosurg Case Lessons* 5: CASE233, 2023
- 6) Kim MG, et al: Central Hypoventilation Syndrome in Posterior Circulation Stroke Treated by Respiratory Rehabilitation: a Case Report. *Brain Neurorehabil* 12: e4, 2019
- 7) Köseoğlu BF: Is there a role of pulmonary rehabilitation in extrapulmonary diseases frequently encountered in the practice of physical medicine and rehabilitation? *Turk J Phys Med Rehabil* 68: 159-68, 2022
- 8) Kakimoto T, et al: A Case of Tracheo-innominate Artery Fistula after Tracheostomy Successfully Treated with a Covered Stent. *NMC Case Rep J* 10: 21-5, 2023
- 9) Garara B, et al: Intramuscular diaphragmatic stimulation for patients with traumatic high cervical injuries and ventilator dependent respiratory failure: A systematic review of safety and effectiveness. *Injury* 47: 539-44, 2016
- 10) Soták M, et al: Phrenic nerve stimulation prevents diaphragm atrophy in patients with respiratory failure on mechanical ventilation. *BMC Pulm Med* 21: 314, 2021
- 11) Bao Q, et al: The effects of external diaphragmatic pacing on diaphragm function and weaning outcomes of critically ill patients with mechanical ventilation: a prospective randomized study. *Ann Transl Med* 10: 1100, 2022
- 12) Onders RP, et al: Long-term experience with diaphragm pacing for traumatic spinal cord injury: Early implantation should be considered. *Surgery* 164: 705-11, 2018
- 13) Chen ML, et al: Diaphragm pacers as a treatment for congenital central hypoventilation syndrome. *Expert Rev Med Devices* 2: 577-85, 2005
- 14) Klompas M: Ventilator-Associated Events: What They Are and What They Are Not. *Respir Care* 64: 953-61, 2019

A case of ventilator-dependent central hypoventilation following lateral medullary infarction successfully weaned by diaphragmatic pacing

Aiko KOBASI¹⁾, Yusuke TOMITA¹⁾, Yuki KATSURA²⁾, Shunsaku KORIKI³⁾,
Keigo MAKINO¹⁾, Naoya KIDANI¹⁾, Kenichiro MURAOKA¹⁾, Yasuhiro SHIRAKAWA²⁾,
Nobuyuki HIROTSUNE¹⁾, Shigeki NISHINO¹⁾

1) Department of Neurosurgery and Neuroendovascular Surgery, Hiroshima City Hiroshima Citizens Hospital

2) Department of Surgery, Hiroshima City Hiroshima Citizens Hospital

3) Department of Surgery, Shonan Fujisawa Tokushukai Hospital

Introduction: Central hypoventilation syndrome, presenting as apnea during sleep, can manifest due to central nervous system disease, including brain infarction. This apnea is frequently intractable, and patients require long-term use of mechanical ventilation, which impairs their quality of life.

Case presentation: An 81-year-old man developed vertigo, cerebellar ataxia, dysphagia, and right facial paralysis sequentially. Magnetic resonance imaging revealed a right lateral medullary infarction. The following day, he complained of apnea that required intubation and mechanical ventilation. Analysis of blood gases revealed central hypoventilation syndrome. Because weaning from mechanical ventilation was not possible, he underwent a tracheostomy and was transferred with ventilatory support to a rehabilitation hospital. After completing the rehabilitation program, he underwent a phrenic nerve conduction test. His diaphragm contracted slightly during phrenic nerve stimulation, therefore we performed a diaphragm pacing implantation 11 months after right lateral medullary infarction onset. After 2-months of conditioning, the patient could be weaned partially from the ventilator.

Conclusion: This case suggests that diaphragm pacing can be a hope for patients with central hypoventilation syndrome, enabling them to discontinue mechanical ventilation and improve their quality of life.