

20123/165A

厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患等克服研究事業（難治性疾患克服研究事業）

先天性中枢性低換気症候群（CCHS）の
診断・治療・管理法の確立に関する研究

平成24年度 総括研究報告書

研究代表者 早 坂 清

平成25（2013）年5月

目 次

I. 総括研究報告

- 先天性中枢性低換気症候群（CCHS）の診断・治療・管理法の
確立に関する研究 1
早坂 清

II. 分担研究報告

1. 先天性中枢性低換気症候群（CCHS）の遺伝子診断：
モザイク検出法の確立 5
早坂 清, 佐々木 綾子
2. 新生児におけるCO₂換気応答試験の検討に関する研究 7
長谷川 久弥
3. 先天性中枢性低換気症候群（CCHS）の
治療・管理法に関する研究 11
鈴木 康之

III. 研究成果の刊行に関する一覧表 17

IV. 研究成果の刊行物・別刷 19

I. 総括研究報告

総括報告書

「先天性中枢性低換気症候群（CCHS）の診断・治療・管理法の確立」に関する研究

研究代表者：早坂 清 山形大学医学部教授

研究要旨 先天性中枢性低換気症候群 (congenital central hypoventilation syndrome: CCHS) は、呼吸中枢の先天的な異常により主に睡眠時に、重症型では覚醒時にも低換気をきたす疾患である。有病率は、5～20 万人に 1 人と推定されている。典型例では新生児期より発症するが、乳児から成人期に発症する非典型例も存在する。CCHS は neurocristopathy のひとつで、巨大結腸症、神経芽細胞腫や自律神経系の異常などの合併も知られている。近年、PHOX2B 変異が病因と明らかにされ、90%以上の症例では、アラニンの伸長変異が検出される。最近まで、90%以上が突然変異と考えられてきたが、約 25%は親からの遺伝であることが明らかにされた。

国内では、稀少疾患のため疾患そのものが周知されておらず、診断・治療・管理についても統一基準が確立されていない。遺伝子診断は簡便で、診断の確定、合併症の予測および遺伝カウンセリングに非常に有用な手段であるが、これらの事についても周知されていない。

本年度の研究では、新生児における炭酸ガス換気応答試験による臨床診断法を確立し、また PHOX2B のポリアラニン伸長変異のモザイクを検出する鋭敏な方法を確立した。治療管理の面では、有効な非侵襲的人工呼吸管理法について検討した。

研究分担者

佐々木綾子・山形大学医学部・講師
長谷川久弥・東京女子医科大学東医療
センター新生児科・臨床教授
鈴木康之・国立成育医療研究センター集中
治療部・部長

多くの困難が有る。再呼吸法を利用した炭酸ガス換気応答試験の確立を試みることを目的とした。

一方、PHOX2B 遺伝子解析による遺伝子診断は簡便であり、遺伝子型と表現型も明らかにされてきており、臨床的にも有用な情報を提供する。遺伝に関しては、伸長変異の殆どは、突然変異によると考えられてきたが、最近、約 25%は変異のモザイクの親からの遺伝であることが報告された。遺伝カウンセリングの面からも重要な情報であるが、この論文での検討症例数は少なく、更に多くの症例で確認する必要がある。精度の高い方法の確立と多数の日本人における解析を目的とする。

A. 研究目的

CCHS では、呼吸の化学的調節機構が障害され、主に睡眠時に低換気を呈する。呼吸中枢や自律神経系の形成に重要な役割を有している転写調節因子 PHOX2B 遺伝子変異が病因である。殆どの症例は、5～13 アラニンの伸長変異を有し、多くは突然変異である。臨床診断においては、呼吸機能解析が必須であるが、多くの症例は新生児期に発症し、新生児の呼吸機能の解析には

治療・管理法に関して、米国では、治療指針が作成されているが、国内では様々な診断・治療・管理が行われており、治療指針の作成が求

められている。国立成育医療センターにおいては、4症例と国内では最多の症例について、長期にわたり治療・管理を施行している。これらの情報を後方視的に解析し、有効な治療管理法の確立を目指すことを目的とする。

日本の新生児・周産期医療は高度であり、適切な情報を提示することにより速やかな診断そして適切な治療・管理が展開するものと考えられる。最終的には、日本における CCHS の診断、治療、管理のガイドラインを作成し標準的な医療の普及および患者家族の会の支援を目的とする。

B. 研究方法

1. 診断について

(1) 炭酸ガス換気応答試験による臨床診断法の確立 (長谷川久弥担当)

東京女子医科大学東医療センターで出生し、正常新生児室に入院中の新生児で、在胎週数37週以上42週未満、1分後Apgar Score7点以上、出生時体重2500g以上、パルスオキシメータによるトレンドモニタにて明らかな低酸素血症を呈さなかった者を対象とした。5%CO₂と95%O₂の混合ガスを閉鎖回路内でマスクを用いて呼吸させることにより連続的にCO₂を蓄積させ換気応答を調べる再呼吸法を用いた。再呼吸を継続しCO₂濃度と換気量の関係をコンピュータで解析した。

(2) *PHOX2B* 遺伝子診断法 (早坂清, 佐々木綾子担当)

最初に、シーケンサーを利用した fragment analysis による鋭敏なモザイクの検出法の確立を試みた。次に、*PHOX2B* の 5-13 個のアラニン伸長変異を確認した 45 症例の両親を対象とし、モザイクによる遺伝の有無を解析した。

2. 治療および管理について (鈴木康之担当)

1993 年より国立小児病院および国立成育医

療研究センターで治療管理をおこなっている CCHS 4 症例の治療経験および海外の CCHS の文献より、呼吸管理を中心とした治療管理方法を検討した。

倫理面への配慮

これらの研究について、山形大学医学部および東京女子医科大学の倫理委員会の承認を得ている。また、研究対象者の保護者から文書による承諾を得ている。

C & D. 研究結果及び考察

CCHS の臨床診断法に関して、新生児期では passive flow-volume technique を用いる標準的な呼吸機能検査に、炭酸ガス換気応答試験 (CO₂ response) を加え中枢性呼吸機能を測定し、年長児に関しては、再呼吸回路で CO₂ を蓄積させる再呼吸法を用いた診断法を確立した。これらの検査は臨床的に有用な方法であると考えられる。

遺伝子診断に関しては、鋭敏なモザイクの検出法の確立した。次に、45 名の両親を検索し、1 名は 5 アラニン伸長変異を late-onset CCHS の親から、9 名は 5-7 アラニン伸長変異を無症状の体細胞モザイクの親から遺伝していることを確認した。22% の症例の有する変異は、親からの遺伝であり、遺伝子診断は遺伝カウンセリングに有用な情報を提供することが明らかにされた。

治療・管理法について、症例を検討し、出生直後に気管切開人工呼吸管理を行っている症例でも 12 歳前後に非侵襲的人工呼吸管理に変更でき、安全に管理ができていた。非侵襲的方法にはマスクによる Noninvasive positive pressure ventilation (NPPV) と横隔神経ペーシングとがある。横隔神経ペーシングに関しては本邦では健康保険適応になっておらず、早期導入が求められる。気管切開人工呼吸管理から非侵襲的呼吸管理への変更の時期については慎重に検討すべきであり、また在

宅モニタリングシステムの確立も重要であると考えられた。

E. 結論

新生児を含めた呼吸機能の解析は CCHS の臨床診断に有用であり、方法の普及が必要である。また、遺伝子診断は、簡便であり、遠隔地であっても診断が可能であり、合併症の危険性についても情報が得られ、遺伝カウンセリングについても有用と考えられた。治療・管理法については、国内医療機関における現状分析を行い、標準的な治療・管理法を提示し、周知する必要がある。

患者家族の会への支援も重要なテーマであり、提供可能な医療および社会的支援についての情報も提供すべき課題と考える。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Meguro T, Hayasaka K 他 Inheritance of polyalanine expansion mutation of PHOX2B in congenital central hypoventilation syndrome. *J Hum Genet.* 57:335-337, 2012.
- 2) Fujiwaki T, Hasegawa H, Arai H, Hayasaka K, Ohta S. Slowly progressive sleep apnea in late-onset central hypoventilation syndrome. *Pediatr Int.* 54:290-292, 2012
- 3) 長谷川久弥：新生児呼吸器治療学の進歩。呼吸 31:868-874, 2012.
- 4) Hasegawa H, Kawasaki K, Inoue H, Umehara M, Takase M; Japanese Society of Pediatric Pulmonology Working Group (JSPPWG). Epidemiologic survey of patients with congenital central hypoventilation syndrome in Japan. *Pediatr Int.* 54:123-126, 2012.
- 5) 宮尾秀樹、福山達也、鈴木康之：気管切開と加温加湿。道又元裕、岡本和文（編）重症患

者に必要な人工呼吸と呼吸ケア—事例で学べる病態生理と実践のコツ—。総合医学社 2012 p67-72.

H. 知的財産権の出願・登録状況

特許取得無し

実用新案登録無し

II. 分 担 研 究 報 告

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等克服研究事業（難治性疾患克服研究事業）

先天性中枢性低換気症候群（CCHS）の診断・治療・管理法の確立

先天性中枢性低換気症候群（CCHS）の遺伝子診断：モザイク検出法の確立

研究分担者 佐々木綾子，早坂 清，
山形大学医学部小児科

研究要旨 先天性中枢性低換気症候群（CCHS）は、*PHOX2B* の遺伝子異常が病因であり，ポリアラニンの伸長変異が 90%以上を占め，うち約 90%は突然変異であると考えられて来た。しかし，最近，イタリアの研究者により，約 25%の症例はモザイクの親からの遺伝によることが示された。私達は，高感度のモザイク検出法を確立し，日本人 45 症例におけるポリアラニン伸長変異の由来について解析した。結果として，1名は 5 アラニン伸長変異を late-onset CCHS の親から，9名は 5-7 アラニン伸長変異を無症状の体細胞モザイクの親から受け継いでいることが明らかにされた。約 25%の症例は，親からの遺伝であり，遺伝カウンセリングの面からも，患児および両親の遺伝子検査は重要であることが示された。

A. 研究目的

先天性中枢性低換気症候群（CCHS）は，呼吸中枢の先天的な異常により睡眠中に低換気を来し著明な低酸素血症，高炭酸ガス血症をもたらす疾患である。2003 年，Amiel らおよび私達により，呼吸中枢の形成および RET の発現に関与する *PHOX2B* の遺伝子異常が病因であると同定された。*PHOX2B* のポリアラニンの伸長変異が 90%以上を占め，うち約 90%は突然変異であると考えられて来た。しかし，最近，イタリアの研究者により，約 25%の症例はモザイクの親からの遺伝によることが示された。この論文で解析された症例数は少なく，多くの症例で確認する必要がある。また，この情報は遺伝カウンセリングに重要な情報を提供することから，感度の高い検出方法を確立し，多くの症例で確認する。

B. 研究方法

最初に，シークエンサーを利用した fragment analysis を確立した。*PHOX2B* の 5-13 個のアラニン伸長変異を確認した 45 症例の両親を対象とし，親からの遺伝の有無を解析した。

（倫理面への配慮）

本研究は山形大学医学部の倫理委員会の承認を得ており，遺伝子検査の施行にあたっては児の両親から書面によるインフォームドコンセントを得た。論文の公表に際しては，匿名化を図る。

C. 研究結果

45 名の両親を検索し，1名は 5 アラニン伸長変異を late-onset CCHS の親から受け継ぎ，9名は 5-7 アラニン伸長変異を無症状の体細胞モザイクの親から受け継いでいることが明らかにされた。22%の症例の変異は，親からの遺伝であることが明らかにされた。

D. 考察

イタリアからの報告は，日本人症例においても確認され，約 25%の症例は親からの遺伝により発症することが明らかにされた。この事実を踏まえて遺伝カウンセリングを行う必要があると考える。

E. 結論

CCHS において遺伝子解析は診断の確定、および合併症などへ注意喚起に有用であるが、加えて遺伝カウンセリングにも有用であることが確認された。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Meguro T, Hayasaka K 他 Inheritance of polyalanine expansion mutation of PHOX2B in congenital central hypoventilation syndrome. J Hum Genet. 57:335-337, 2012.

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等克服研究事業（難治性疾患克服研究事業）
先天性中枢性低換気症候群（CCHS）の診断・治療・管理法の確立

新生児における CO₂ 換気応答試験の検討

研究分担者 長谷川久弥 東京女子医科大学東医療センター新生児科

共同研究者 邊見伸英*、鶴田志緒*、山田洋輔*

*東京女子医科大学東医療センター新生児科

研究要旨 CO₂ 換気応答試験は CO₂ の体内貯留に伴う分時換気量の増加の割合を測定する試験で、延髄の呼吸中枢の反応を直接評価できる方法である。CCHS では CO₂ 換気応答が低下していると考えられている。測定法として、steady state 法、再呼吸法、二重制御法などがあり、新生児～成人で共通して用いられている方法は再呼吸法である。再呼吸法による CO₂ 換気応答試験の正常値は成人ではあるものの、新生児の正常値はなく、成人のものを体重換算等で代用している。再呼吸法による新生児の CO₂ 換気応答正常値を求めるために検討を行った。113 例の正常新生児で再呼吸法による CO₂ 換気応答値の検討を行い、体重換算で 40.4 ± 14.8 mL/min/kg/mmHg、体表面積換算で 0.64 ± 0.23 L/min/m²/mmHg であった。これは、成人の体表面積換算値の 0.74～1.41 L/min/m²/mmHg に比しやや低値であった。

A. 研究目的

CO₂ 換気応答試験は呼吸中枢の反応を直接評価できる有用な方法である。CCHS ではこの反応が低下していると考えられている。比較となる再呼吸法による新生児の CO₂ 換気応答正常値が定められていないため、再呼吸法による新生児の CO₂ 換気応答正常値を求めるために検討を行った。

B. 研究方法

東京女子医科大学東医療センターで出生し、正常新生児室に入院中の新生児で、在胎週数 37 週以上 42 週未満、1 分後 Apgar Score 7 点以上、出生時体重 2500g 以上、パルスオキシメータによるトレンドモニタにて明らかな低酸素血症を

呈さなかった者を対象とした。5%CO₂ と 95%O₂ の混合ガスを閉鎖回路内でマスクを用いて呼吸させることにより連続的に CO₂ を蓄積させ換気応答を調べる再呼吸法を用いた（図 1）。呼気 CO₂ 濃度が 7% になるまで再呼吸を続けて CO₂ 濃度と換気量の関係をコンピュータで解析した（図 2）。

（倫理面への配慮）

本研究は東京女子医科大学倫理委員会の承認を得、施行にあたっては児の両親に対する書面によるインフォームドコンセントを得た。

C. 研究結果

対象となったのは、計 113 例（男：女 61:52、経膾分娩：帝王切開 87:26）で、在胎週数は 37 週 0

日～41週5日（平均39.6週）、出生体重は2502～3980g（平均3159.2g）、検査時期は日齢1～8（平均3.3日）であった。全例で検査でき有害事象を認めなかった。CO₂換気応答値の平均値は体重換算で40.4±14.8mL/min/kg/mmHg、体表面積換算で0.64±0.23 L/min/m²/mmHgだった（図3）。これは成人の体表面積換算値である0.74～1.41 L/min/m²/mmHgに比して低値だったが、有意差は認めなかった。性別・体重・分娩様式・検査時日齢・検査時の修正週数の比較では各々有意差を認めなかった。

D. 考察

再呼吸法によるCO₂換気応答試験は新生児においても安全に施行し得るものと思われた。成人の値に比してやや低値であったが有意差を認めなかったことから、正常新生児の呼吸中枢は出生後早期には、既にほぼ成人レベルまで成熟していると思われた。

E. 結論

再呼吸法による新生児のCO₂換気応答正常値を求めることができた。これにより、呼吸中枢の異常を客観的に判別することが可能となり、CCHSの診断に大きな力を発揮するものと思われる。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 長谷川久弥：新生児呼吸器治療学の進歩．呼吸 31(9):868-874,2012.
- 2) Hasegawa H, Kawasaki K, Inoue H, Umehara M, Takase M; Japanese Society of Pediatric Pulmonology Working Group (JSPPWG). Epidemiologic survey of patients with congenital central hypoventilation syndrome in Japan. *Pediatr Int.* 54:123-126,2012.

2. 学会発表

- 1) 邊見伸英、長谷川久弥、鶴田志緒、川島章子、菅波佑介、徳増智子、竹内典子、山田洋輔：新生児における炭酸ガス換気応答試験の検討：正常新生児における正常値の検討．第48回日本周産期・新生児学会学術集会、大宮、2012.7.8.
- 2) 邊見伸英、長谷川久弥、鶴田志緒、川島章子、菅波佑介、徳増智子、竹内典子、山田洋輔：新生児におけるCO₂換気応答試験の検討：正常新生児における背景別にみた正常値の検討．第57回日本未熟児新生児学会、熊本、2012.11.27.
- 3) 山田洋輔、長谷川久弥、邊見伸英、鶴田志緒、菅波佑介、三好義隆、武藤淳一、和佐正紀：先天性中枢性肺泡低換気症候群における炭酸ガス換気応答試験の検討．第45回日本小児呼吸器疾患学会、旭川、2012.9.29.

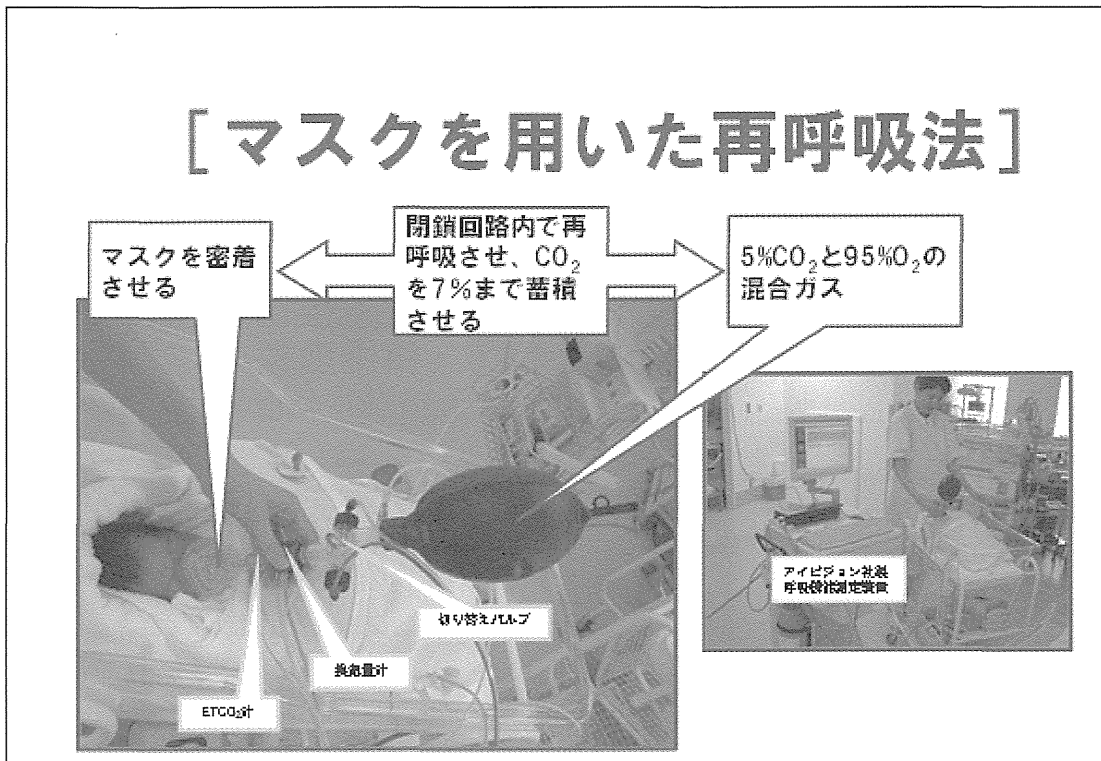


図 1 : マスクを用いた再呼吸法による CO₂ 換気応答試験。

回路内に 5%二酸化炭素と 95%の酸素の混合気を充填させ、回路の片方のマスクを児の口鼻に密着させ検査を開始する。この回路は閉鎖空間になるので、回路内の二酸化炭素濃度が徐々に濃くなり、回路内の二酸化炭素の濃度と換気量を同時に継続的に測定し、二酸化炭素が 7%になるまで測定を行う。

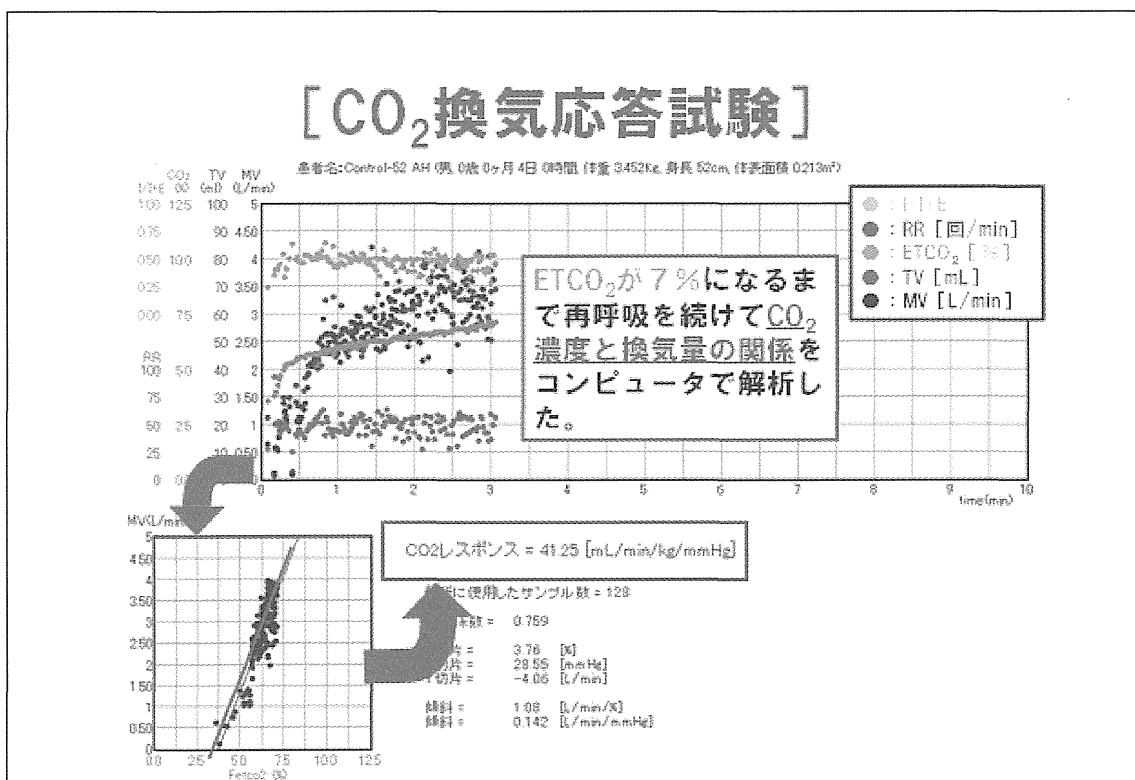


図 2 : CO₂ 換気応答試験解析画面。

CO₂ 濃度を横軸、分時換気量を縦軸にプロットして、その近似線の傾きを CO₂ 換気応答値として算出する。

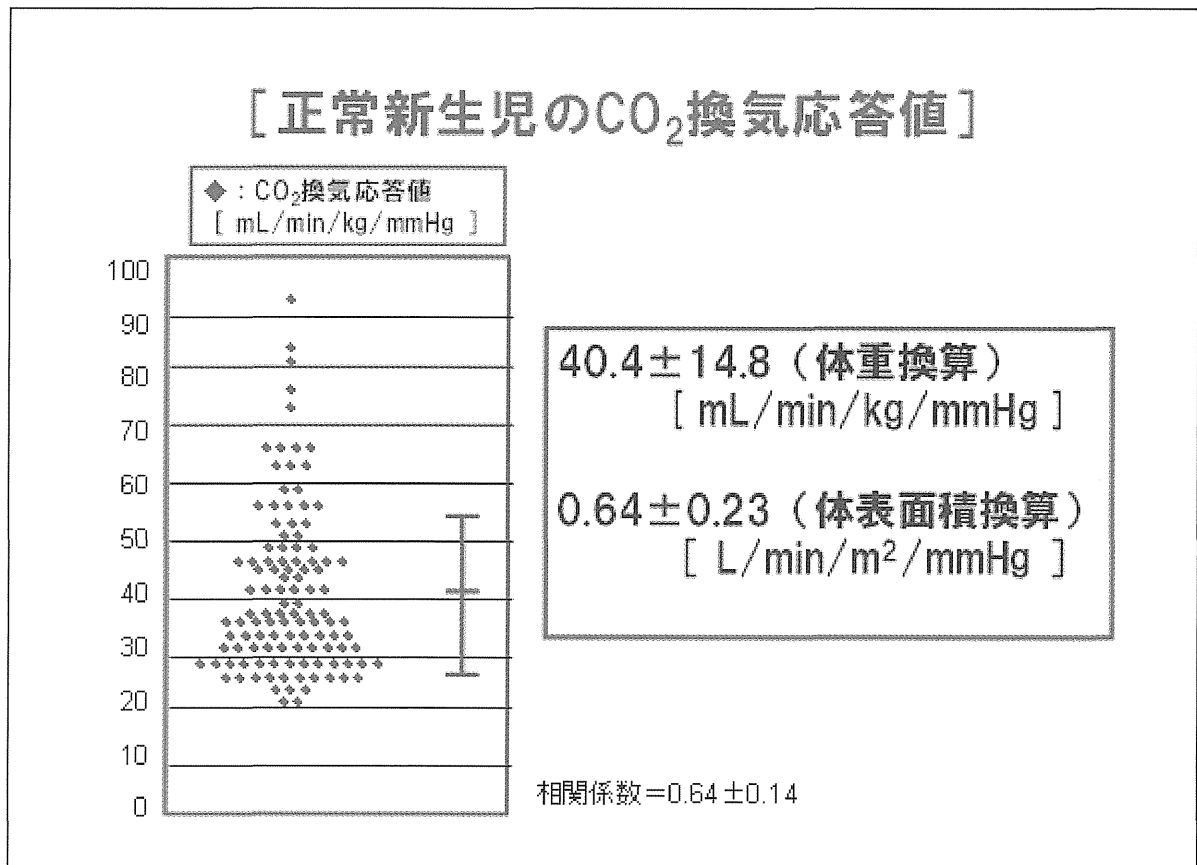


図 3 : 正常新生児の CO₂換気応答値

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等克服研究事業（難治性疾患克服研究事業）

先天性中枢性低換気症候群（CCHS）の診断・治療・管理法の確立

<先天性中枢性低換気症候群(CCHS)の治療・管理法>

呼吸管理方法の検討、横隔神経ペーシングの現状と将来、在宅モニタリングについて

研究分担者 鈴木康之 国立成育医療研究センター手術・集中治療部

研究要旨 先天性中枢性低換気症候群の治療管理のうち特に呼吸管理方法について国立成育医療研究センターの4症例を解析し、過去の文献をもとに検討をおこなった。その結果、出生直後に気管切開人工呼吸管理を行っている症例でも12歳前後に非侵襲的人工呼吸管理に変更でき、安全に管理ができていた。非侵襲的方法にはマスクによるNoninvasive positive pressure ventilation (NPPV)と横隔神経ペーシングとがある。横隔神経ペーシングに関しては本邦では健康保険適応になっておらず、本邦への早期導入について日本集中治療医学会他多学会から要望中である。携帯性に優れ、患者の日常生活の向上に有用である。気管切開人工呼吸管理から非侵襲的呼吸管理への変更の時期については慎重に検討すべきである。また在宅モニタリングシステムとして患者データを携帯電話とインターネット回線とを利用するe-careシステムは有用であった。モニタリングにはパルスオキシメータによる酸素飽和度モニタリングのみではなく、カプノメータによる換気のモニタリングも重要である。

A. 研究目的

先天性中枢性低換気症候群(congenital central hypoventilation syndrome : CCHS)の治療、管理方法を確立する。特に気管切開人工呼吸管理と非侵襲的呼吸管理の選択基準について検討する。非侵襲的人工呼吸管理においてはマスクや nasal prong による noninvasive positive pressure ventilation : NPPV、横隔神経ペーシングの優位性や安全面、年齢による適応基準、今後の機器開発の展望について明らかにする。また、現在の在宅モニタリングの問題点についても検討をおこなう。

B. 研究方法

1993年より国立小児病院および国立成育医療研究センターで治療管理をおこなっているCCHS 4症例の治療経験および海外のCCHSの文献より、呼吸管理を中心とした治療管理方法を検討した。

なお本研究を施行するにあたり、患者家族および本人に目的や内容を説明し、個人を特定でき

ない形式のデータや画像の利用について許可を得た。

C. 研究結果

国立成育医療研究センターでは1993年以降4例のCCHSを経験した(表1)。全例満期産成熟児で母親の妊娠経過中の異常は認めなかった。全例日齢0~1日の新生児期早期に無呼吸で発症し、挿管人工呼吸管理となり、生後1~6か月時に気管切開を施行し、以後人工呼吸管理を継続している。12か月前後で在宅人工呼吸管理へ移行でき、全例日中は人工呼吸器の離脱ができ、夜間のみの人工呼吸管理となっている。

症例1は11歳時に胸腔鏡下に横隔神経ペーシングの植え込み術を施行し、夜間の人工呼吸から徐々にペーシングへ移行していき術後4か月後に人工呼吸器から離脱し、気管切開を閉鎖することができた。そして19歳まで夜間のみ横隔神経ペーシングを施行していたが、現在は早朝のペーシング不良に伴うdesaturation、高炭酸ガス血症のエピソードがあるため、鼻マスクによるNPPVを併用

して管理している。

症例2は13歳時に気管切開人工呼吸管理から鼻マスクによるNPPVに移行した。その後気管切開は閉鎖し、現在も在宅で夜間のみNPPVを施行管理中である。

症例1～4まですべての患者でHirschsprung病を併発しており、乳児期に根治手術をおこない、現在も排便管理が必要である。また、定期的に超音波検査やホルター心電図検査による肺高血圧の有無や不整脈の検査を施行しているが重篤な不整脈はみつかっていない。

PHOX2B遺伝子解析に関しては症例3, 4で施行され、症例3でpolyalanine伸長変異を認めている。

知的発達レベルに関しては症例1は大学生、症例2が中学生、症例3,4が小学生とほぼ通常の知的発達レベルとなっている。

D. 考察

我々は CCHS の患者の呼吸管理として出生直後に発症した重症患者において、気管切開人工呼吸管理をおこなってきた。その結果すべての患者で知的発達精神的発達は健常児とほぼ同じ結果になっていると考えている。成長の過程で低酸素血症や高炭酸ガス血症または長期入院による影響を避けることができたからではないかと考えている。症例1,2においては11歳、13歳という年齢で気管切開から横隔神経ペーシングまたはNPPVへ移行することができ、結果的に気管切開を閉鎖することができた。米国胸部疾患学会(American Thoracic Society)が2010年に発表したCCHSの診断治療管理ガイドラインによると6から8歳の年齢までは気管切開による陽圧呼吸管理を推奨している。乳児期や幼児期よりのマスクによる長時間のNPPVはマスクの圧迫の褥瘡の問題だけではなく、顔面骨の発育に影響し、mid-face hypoplasiaの問題も発症する。また安定した呼吸管理ができるのかという潜在的問題も存在する。

横隔神経ペーシングは1948年にSanoffがポリオ患者に使用したのが始まりで、現在と同じ作動原理のものは1966年にGlennが高周波誘導型の横隔膜ペーシングを開発した。米国ではAvery Biomedical社が40年間に2000例以上の臨床実績をほこっている。ヨーロッパではAtrostim (Atrotech社 Finland)が約200例の登録がある。

また2008年には米国Synapse Biomedical社がNeuRx DPSをFDAが認可し、頸椎損傷患者323例、ALS患者181例に既に使用し、有用性報告されているが、CCHSの治療としての報告はない。

Avery社の横隔神経ペーシングの特徴として、神経連続刺激による疲労の問題で、24時間の連続使用は不可能であり、1日12-14時間の使用が通常である。本体は540gと携帯性に優れ、通常の人工呼吸器の10分の1以下の重量で、しかも電池駆動である。24時間人工呼吸器依存患者においては日中の横隔神経ペーシングの使用により、人工呼吸器からの離脱することが可能となり、日中の活動力を上げることが可能である。そして夜間は横隔神経ペーシングを外し、通常気管切開人工呼吸管理に切り替える。CCHSで夜間睡眠時にだけ人工呼吸管理が必要な患者においては、夜間に横隔神経ペーシングを使用することにより、本患者のように気管切開が不要となる患者も存在する。Children's Hospital Los Angelesにおける1980年から2005年の25年間の横隔膜ペーシングのまとめによると19名の患者に使用しており、平均の植え込み時期は 6.2 ± 4.8 歳(9か月～15歳)、最長のフォローアップ期間が25年間継続、CCHSが16例、Arnold-Chiari第二奇形が2例、高位頸椎損傷が1例であった。睡眠時のみの使用が8例、覚醒時に使用例が11例である。1998年以前の9例には両側開胸手術でおこなっており、1999年以降の10例においてはより侵襲の少ない、胸腔鏡下のペースメーカー植え込み術を施行している。16例が現在も使用中で、睡眠時の使用で気管切開を抜去できたものは8例中4例である。そして2012年現在約30名の患者を経過観察中である。

我が国におけるCCHSの治療法としての横隔神経ペーシングの問題点を列挙する。

- 1) 健康保険適応になっていないため、植え込み手術、器械購入すべて自費診療となる。症例1の患者ではペースメーカー本体価格\$64,846、病院代(入院費、看護、検査等)\$70,000、医師診療分(麻酔、手術代金)\$10243で合計\$145,089の医療費がかかった。このほかに渡航費や入院中の家族の滞在費も家族の自費負担となっている。
- 2) 日本に代理店が存在しない。現在機器本

体の不良や付属品として必要なアンテナ不良などに関して、電話回線を利用する Transtelephonic monitoring (TTM) システムを使用することにより本体不良かアンテナ不良なのかなどの遠隔診断が可能となっているが、器械不良の場合に機械のバックアップ体制がないために、その間は横隔神経ペーシングから他の人工呼吸管理に変更して対応しなければならない。2010 年に日本集中治療医学会から厚生労働省へ早期導入の要望をおこなった。2012 年には小児呼吸器疾患学会、小児神経学会、小児集中治療研究会等の多学会が機器の本邦導入に積極的な状況である。

- 3) 成長による影響について。小児期に手術で導入した場合、身長が伸びることにより、ペースメーカーワイヤーの断裂の可能性、肥満の影響でレシーバーとアンテナの距離が広がることで出力をあげなければいけないという問題がある。
- 4) 上気道閉塞症状の問題。横隔膜をペースメーカーで動かすことにより、胸腔内圧を陰圧にして換気をするため、強制的な横隔膜運動のみで肋間筋は動かず、上気道閉塞の要因を回避できないことがある。本症例ではアデノイドや扁桃腺肥大などの上気道の解剖学的な閉塞をおこすものではなく、機能的な閉塞が主と思われる。一般的にペースメーカー出力を上げると、横隔膜筋肉が強く収縮するため、胸腔内圧が急に陰圧となり、上気道が閉塞しやすすい。それを防ぐためにゆっくり徐々に収縮するような出力設定をおこなう。しかし、睡眠時の体位などにより閉塞は完全に防げないことがある。
- 5) 横隔膜疲労の問題
連側的な横隔神経ペーシングは横隔膜の疲労により、効果が弱くなる可能性がある。これに関しては 1 日 12 時間から 14 時間は大丈夫と言われているが、症例 1 では在宅での酸素飽和度モニタリングで、朝方に酸素飽和度低下のアラームが鳴ることが多く、2012 年 5 月に入院時に入院検査した結果図 1 に示すような

朝方の酸素飽和度低下のエピソードが観察されており、上気道閉塞、横隔膜疲労などの理由が検討された (図 1)。

在宅モニタリングについて

在宅呼吸管理患者のパルスオキシメータによるモニタリングは一般的になっている。在宅遠隔モニタリングはインターネット普及により、通信技術を用いて可能となってきている。機械本体のメモリーを利用する方法、電話回線を利用する方法、インターネット回線を利用する方法など各種存在する。

今回、我々は CCHS の患者にパルスオキシメータのデータを Bluetooth 信号としてアンドロイド型携帯電話に送り、インターネット回線を利用してサーバーでデータ管理をおこなう Medasis Japan 社の在宅モニタリングシステム (e-care システム) を試験的に使用した(図 2)。介護者が患者から離れたところにおいても、介護者が携帯電話にて酸素飽和度値と心拍数をリアルタイムにモニタリングが可能である。異常値のときにはアラーム音発信もできる。また携帯電話からインターネット回線を通して、サーバーにデータを蓄積し、診療所でも基幹病院でも複数の在宅患者のデータ収集およびモニタリングも可能である。現在試験運用中であるが、今後の在宅モニタリングシステムとして注目すべき方法の一つである。

パルスオキシメータは酸素化のモニタリングとして簡便で実用的であるが、CCHS の病態の特徴である高炭酸ガス血症や低換気、無呼吸のモニタリングとしては不十分である。今回我々の使用した Cap-One (日本光電工業) はマスクによるモニタリングが可能で、非挿管患者の二酸化炭素ガスの在宅モニタリングとして有用であった。Cap-One はセンサー本体が重量 4g と小型で、呼気ガスを吸引することなく、測定チャンバーを患者口元に位置で測定する方法である。したがって、遅延時間がほとんどなく、小児用に死腔量が最小限に設計されている。サンプリングチューブが存在しないため、分泌物や加湿ガスの影響を受けずに安定した測定が可能である。今回在宅モニタリングとして有用であり、夜間の CO₂ の貯留の発見に役立った。

E. 結論

先天性中枢性低換気症候群の管理治療のなかで呼吸管理方法の選択は最も重要な問題で、気管切開人工呼吸管理、マスクや nasal prong を用いた非侵襲的人工呼吸管理、横隔神経ペーシング等の選択が可能である。重症度や年齢に合わせて慎重な選択が必要である。また在宅管理に関しては従来のパルスオキシメータによるモニタリングのみではなく、e-Care システムのような家族が安心して在宅でき、患者データを診療所や基幹病院で遠隔モニタリングできるシステムやカプノメータを併用するなど今後の進歩が患者を安全に管理する上で必要と思われた。今後は本邦の症例の調査をおこない、呼吸管理やモニタリングと患者の発達や予後等との関係を検討して明らかにしていきたい。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 宮尾秀樹, 福山達也, 鈴木康之: 気管切開と加温加湿. 道又元裕, 岡元和文 (編), 重症患者に必要な人工呼吸と呼吸ケア—事例で学べる病態生理と実践のコツ—, 総合医学社, 2012 ; 67-72
- 2) 鈴木康之: 呼吸管理におけるモニタリング. 小児科 2013. In press

2. 学会発表

- 1) 鈴木康之: 在宅モニタリング テレビ電話を用いた在宅モニタリング. 第 14 回新生児呼吸療法モニタリングフォーラム, 長野, 2 月 16 日, 2012
- 2) 鈴木康之: 在宅モニタリング テレビ電話を用いた在宅モニタリング. 第 1 回小児在宅モニタリング研究会, 東京, 12 月 16 日, 2012

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

1. 特許取得

特になし

2. 実用新案登録

特になし

表 1

症例	1	2	3	4
年齢	19 歳 5 か月	15 歳 8 ヶ月	8 歳 10 ヶ月	7 歳 8 ヶ月
性別	男性	女性	女性	女性
在胎	38 週	41 週	42 週	39 週 6 日
出生体重	2614g	3166g	3248g	2800g
APGAR(1分)	不明	9	5	9
気管内挿管	有	有	有	有
発症時期	日齢 0	日齢0	日齢 0	日齢1
無呼吸(低換気)の状況	睡眠時のみ	睡眠時のみ	睡眠時のみ	睡眠時のみ
診断時期	日齢 0	日齢 0	日齢 0	生後 1 日
診断根拠	臨床症状、血液ガス、 換気応答	臨床症状、血液ガス、 換気応答	臨床症状、血液ガス	臨床症状、血液ガス
遺伝子診断	未	未	20 ポリアラニン鎖+7 ア ラニン伸長変異	Frameshift 変異
合併症	Hirschsprung 病	Hirschsprung 病	Hirschsprung 病	Hirschsprung 病
その他の合併奇形	無し	無し	無し	尿道下裂、口蓋裂、 眼裂左右差
呼吸管理開始時期	日齢 0	日齢0	日齢 0	日齢 2
気管切開	有→無	有→無	有	有
気管切開施行時期	5 ヶ月	4 ヶ月	1 ヶ月	3 ヶ月
使用機器	Puppy2→Avery	Puppy2→Synchrony2	Puppy2	Puppy2
呼吸管理の変更	気切人工呼吸→横隔 神経ペーシング	気切人工呼吸→NPPV	無し	無し
中枢神経合併症	無し	無し	無し	無し
肺高血圧	無し	無し	無し	無し
気道病変	無し	無し	無し	無し
退院	12 ヶ月	1 歳 2 ヶ月	1 歳 2 ヶ月	11 ヶ月
社会生活	大学生	中学(普通学級)	小学(普通学級)	小学(普通学級)
在宅モニタリング機器	パルスオキシメータ	パルスオキシメータ	パルスオキシメータ	パルスオキシメータ

図1 <図の説明文>横隔神経ペーシングで血液ガス所見は悪くないが、朝方の4時頃より酸素飽和度低下が70~80%までみられる。同時に鼻カニューラで測定したETCO₂の波形も上昇して50台となっている。吸気のCO₂の上昇もみられているため、横隔神経ペーシングによる横隔膜収縮が不十分で換気量低下および体位による再呼吸が疑われる。

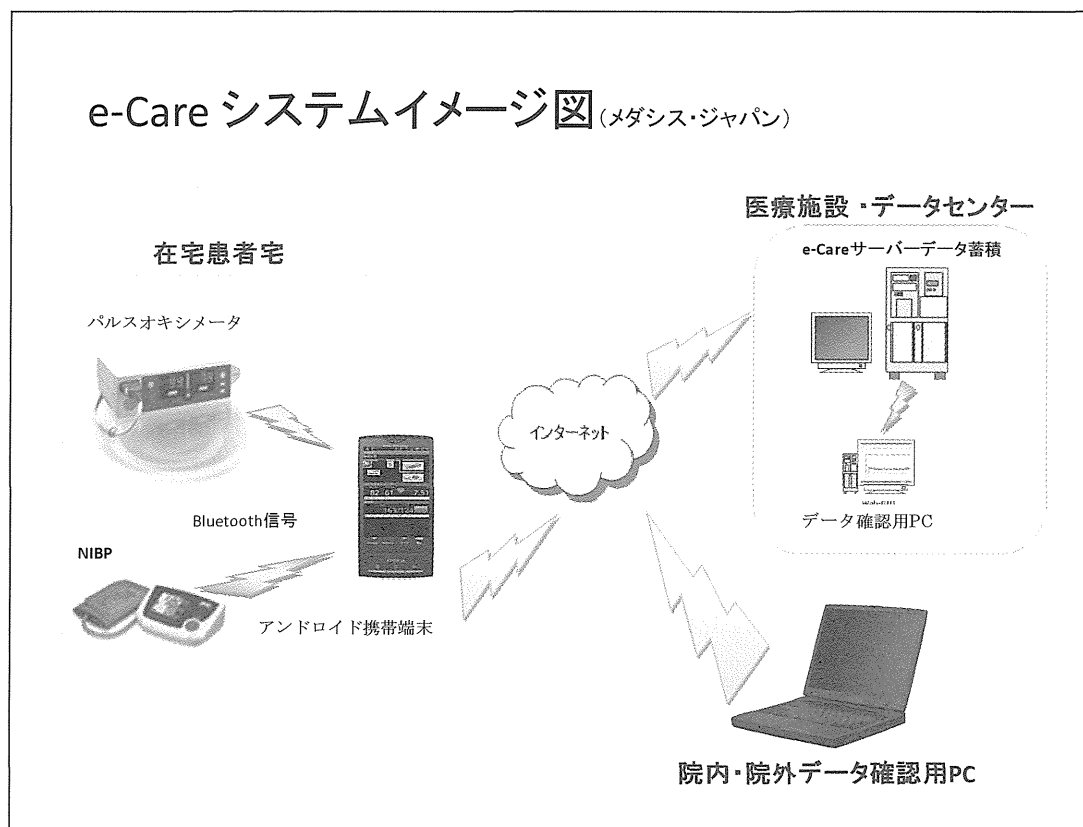


図2 e-Care システム

パルスオキシメータ、血圧計などからのバイタルサインデータをAndroid型携帯端末にBluetooth信号でおくり、インターネット回線を通してデータセンターへ送る。診療所医師や病院医師は患者のデータを回線を通してリアルタイムでも蓄積データでも参照することが可能である。

Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表