

201324102A

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25年度 総括研究報告書

研究代表者 早 坂 清

平成26（2014）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」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のアンケート調査 5
佐々木 綾子, 早坂 清
2. 先天性中枢性低換気症候群（CCHS）の遺伝子診断：
遺伝子変異と臨床的特徴について 14
早坂 清, 佐々木 綾子
3. 先天性中枢性低換気症候群（CCHS）における
炭酸ガス換気応答試験の検討 17
長谷川 久弥
4. 呼吸管理方法の検討、横隔膜ペーシングの現状と将来 25
鈴木 康之

III. 研究成果の刊行に関する一覧表 33

IV. 研究成果の刊行物・別刷 35

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低換気をきたす疾患である。本疾患は、呼吸中枢の形成に重要な役割を有している *PHOX2B* 変異が病因である。90%以上の症例には、アラニンの伸長変異（PARMs）が検出され、約10%には、非アラニン伸長変異（NPARMs）が検出される。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。本年度の研究では、新生児期に睡眠時無呼吸を呈しCCHSを疑われた症例とCCHSとの臨床症状の比較、*PHOX2B* 変異型と臨床症状の関係、CCHSにおける炭酸ガス換気応答試験による呼吸生理機能について解析し、更に、各種呼吸管理法について比較検討した。

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

重篤であり、また NPARMs を有する症例では一般的に重篤であると報告されている。

山形大学医学部小児科学教室では、日本人のCCHS症例の遺伝子診断を施行しており、多数の症例の蓄積がある。今年度は *PHOX2B* 遺伝子変異の有無による臨床的特徴を明らかにするために、遺伝子診断サービスを提供した症例の主治医を対象としてアンケート調査を施行した。また、*PHOX2B* 変異が検出された症例を対象として、遺伝子型と臨床型の関係について検討した。

また、CCHSの病態として、呼吸の化学的調節機構が障害されることが知られているが、炭酸ガス換気応答試験をまとめて詳細に検討した報告は無く、今回、CCHSに同試験を施行し、正常児、早産児、特発性無呼吸発作児との比較を行った。

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。成長後の症例に対し

A. 研究目的

先天性中枢性低換気症候群（CCHS）は、呼吸中枢の形成および自律神経系の分化・誘導に重要な役割を有している *PHOX2B* の遺伝子異常が病因である。*PHOX2B* は、染色体4p12に位置し、9個と20個のアラニンからなる2つのポリアラニン鎖を各1個、homeoboxを1個有する転写調節因子をコードしている。90%以上の症例には、20ポリアラニン鎖における5～13アラニンの伸長変異（25～33ポリアラニン変異）（polyalanine repeat expansion mutations: PARMs）が検出され、約10%には、非アラニン伸長変異（non-polyalanine repeat expansion mutations: NPARMs）が検出される。PARMsでは、アラニンの伸長が長いほど症状が

ては、生活の質の向上を図るべく横隔膜ペーシングを用いた療法が勧められる。しかし、国内でこの療法を施行している症例は

1例のみであり、この経験を踏まえて呼吸管理方法特に横隔膜ペーシングの現状と将来を検討した。

本研究は、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) *PHOX2B* 遺伝子変異の有無による臨床的特徴および遺伝型と臨床型の関係について (早坂清, 佐々木綾子担当)

2003年から2013年までに臨床的にCCHSと診断され、山形大学医学部小児科学教室で遺伝子検索を施行した160例の主治医にアンケート用紙を配布し、60例から回答を得て、解析した。また、*PHOX2B*遺伝子変異を検出した92例を対象として、変異型と臨床型との関係について、解析した。

2) 先天性中枢性低換気症候群 (CCHS) における炭酸ガス換気応答試験の検討 (長谷川久弥担当)

対象はCCHS 5例 (男4例, 女1例) で、4例では*PHOX2B*遺伝子の変異を確認している。アイビジョン社の呼吸機能測定装置を用い、Readらによる再呼吸法にて測定した。延髄の呼吸中枢のみを評価できるよう、大脳の呼吸賦活刺激による影響が生じにくい自然睡眠時に検査した。比較対象としては、2012年の正常新生児113例を対象に測定した結果⁵⁾を利用した。またCCHSの他に無呼吸発作を呈する疾患として早産児23例、特発性無呼吸発作児19例と比較した。青年期測定については、文献データと比較した。

3) 呼吸管理方法の検討について (鈴木康之担当)

現在米国のCCHSに対しては、Avery社の横隔膜ペーシングが用いられているが、今後日本に導入される可能性が高いSynaps社のNeu Rx®との違いを検討した。医療経済的側面では現在の

気管切開人工呼吸管理、NPPV、横隔神経ペーシングでの費用を概算して検討した。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

1) *PHOX2B* 遺伝子変異の有無による臨床的特徴および遺伝型と臨床型の関係について

CCHS のアンケート調査では、遺伝子変異を有する症例では生涯人工呼吸管理を必要としているが、遺伝子変異を認めなかった症例では人工呼吸器から離脱している症例が多かった。また、診断時の睡眠時高炭酸ガス血症、低酸素血症は遺伝子変異を認めた症例では多くの症例に認められたが、遺伝子変異を認めない症例では頻度が少なかった。正確にCCHSを診断するためには、これらを参考とし、今後ガイドラインを作成していく必要があると考えられた。

変異と臨床型との関係では、従来の報告のように、25PARMでは、新生児期以降に発症する症例が存在したが、25以上のアラニン伸長変異およびNPARMsでは、全て新生児期に発症していた。また、25PARMでは、便秘や巨大結腸症を認める症例は存在せず、アラニン伸長数に比例して自律神経症状の合併頻度が高いことが確認された。25PARMは軽症で、不完全浸透を示し未発症例も存在する。しかし、日本人の症例では、低酸素脳症によると考えられる精神運動発達遅延例が多く、非典型的な経過のために、診断および治療が遅れるためと考えた。更に、他のPARMsと異なり、男児は女児の約3倍多く検出した。25PARMは不完全浸透を示し、男性は発症リスクとなることが示された。女性ホルモンは呼吸賦活作用を有するためと考える。NPARMsでは重症例が多いが、c.590delGの新規変異例では、軽症型であった。遺伝子型と病

型との関係を明らかにすることは病態の解明を促進し、臨床に有用な情報を提供すると考える。

2) 先天性中枢性低換気症候群 (CCHS) における炭酸ガス換気応答試験の検討

乳児期 CCHS の 4 測定の平均は 2.7 mL/min/kg/mmHg (-0.2~7.0)であり、青年期における 2 測定の平均は 0.01L/m²/min/mmHg (-0.04~0.02)であった。乳児期測定の比較では、正常新生児の基準値は 40.4±14.8, 修正 29 週から 36 週までの早産児 23 例の平均は 23.9±8.9, 特発性無呼吸発作児 19 例の報告例では 19.2±9.8 であり、CCHS の炭酸ガス換気応答値は極めて低値であった、平均値でも大きな差があるが、CCHS の最高値が 7.03 に対し、正常新生児は最低値でも 20.0 であり、1 例もオーバーラップしている症例はなかった。青年期の正常成人の報告では 0.74~1.26L/m²/min/mmHg であり、青年期測定においても炭酸ガス換気応答値は低値であった。

今回の検討では、測定数が少ないこともあり炭酸ガス換気応答値と CCHS 発症時期、*PHOX2B* 遺伝子変異型それぞれとの相関は認めなかった。CCHS の炭酸ガス換気応答値は乳児期から青年期までの測定いずれにおいても、正常例の基準値と比較し低値であった。無呼吸発作を呈する CCHS 以外の疾患として早産児と特発性無呼吸発作児との比較を行ったが、CCHS の炭酸ガス換気応答値はこれらの症例に比しても低値であり、呼吸中枢障害が重篤であることが示唆された。また、CCHS の呼吸中枢障害は永続的であることが確認された。

3) 呼吸管理方法の検討について(鈴木康之担当)

我が国で唯一、横隔神経ペーシングを用いて呼吸管理されている CCHS の 20 歳の男性について要約を示し、現在の問題点を示した。更に、欧米における小児に対する横隔神経ペーシングの現状を紹介するとともに、各種の呼吸管理法について医療コストを比較検討した。横隔神経ペーシングは、気管切開人工呼吸管理 (TPPV) やマスクによる非侵襲的人工呼吸管理 (NPPV) と比較し、1/4~1/3 分の医療費になると推定した。各種呼吸管理法によ

る安全性と予後について文献的考察を行い、症例数を増やしての詳細な検討と管理指針の確立の必要性が考えられた。

E. 結論

国内における新生児医療の水準は高い状況であるが、CCHS に関しては医療者に周知されていない。診断に関する知識の伝達と安全かつ QOL を高める治療方針の確立と周知が求められる。特に、非典型例では、新生児期に遺伝子や呼吸機能解析による診断が予後を決定することが示唆されており、知識の普及が必要と考える。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Amimoto Y, Okada K, Hiroshi Nakano H, Sasaki A, Hayasaka K, Odajima H: A case of congenital central hypoventilation syndrome with a novel mutation of the *PHOX2B* gene presenting as central sleep apnea. *J Clin Sleep Med* 10:327-329, 2014
- 2) Hasegawa H, Henmi N, Tsuruta S, Miyoshi Y, Yamada Y, Muto J, Wasa M: A study of the breathing intolerance index (BITI) in healthy infants. *Pediatric Int* doi: 10.1111/ped.12247, 2013.
- 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：先天性中枢性肺胞低換気症候群における炭酸ガス換気応答試験の検討。日本小児呼吸器学会雑誌。24:125-131, 2013.
- 4) 長谷川久弥：重症心身障害児における気道病変—内視鏡を中心とした管理—。日本重症心身障害学会誌 38:27-32, 2013.

2. 総説

- 1) 早坂清, 佐々木綾子：先天性中枢性低換気症候群の現況と展望。日本臨床 72:363-370, 2014.

- 2) 早坂清, 佐々木綾子, 岸川由美子: 先天性中枢性低換気症候群. 周産期医学 44:255-257, 2014.
- 3) 鈴木康之: 呼吸管理のモニタリング. 小児科 54: 159-167, 2013.
- 4) 鈴木康之: 在宅人工呼吸療法. 周産期医学 43:1437-1440, 2013.

特許取得無し
実用新案登録無し

H. 知的財産権の出願・登録状況

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のアンケート調査

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 臨床的に先天性中枢性低換気症候群（Congenital Central Hypoventilation Syndrome: CCHS）と診断された症例について、PHOX2B 遺伝子変異の有無による臨床症状の違いを検討し、診断および呼吸管理の資料とするため、当院で遺伝子検査を施行した 60 症例を対象にアンケート調査を行った。遺伝子変異を有する症例では生涯人工呼吸管理を必要としているが、遺伝子変異を認めなかった症例では人工呼吸器から離脱している症例が多かった。また、診断時の睡眠時高炭酸ガス血症、低酸素血症は遺伝子変異を認めた症例では多くの症例に認められたが、遺伝子変異を認めない症例では頻度が少なかった。より正確に診断するため、これらを参考とし、今後ガイドラインを作成していく必要があると考えられた。

A. 研究目的

先天性中枢性低換気症候群（Congenital Central Hypoventilation Syndrome: CCHS）は、主に睡眠時に低換気を呈する疾患で、PHOX2B の遺伝子異常が病因である。睡眠時の低換気以外にさまざまな合併症状を認めるが、国内の症例では合併頻度などの詳細は明らかにされていない。また、呼吸管理法についても様々で、個々の症例において試行錯誤を繰り返しながら管理されていることが伺われる。

我々は国内の症例を対象とし、遺伝子診断を施行している。国内の CCHS の実態調査のため、これまで遺伝子解析を施行した症例の主治医に対し、アンケート調査を行った。

B. 研究方法

2003 年から 2013 年までに臨床的に CCHS と診断され、当院で遺伝子検査を施行した 160 例の主治医にアンケート用紙を配布し、60 例から回答を得て、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、個人情報には匿名化している。

C. 研究結果

1) 性別，年齢，罹患同胞

遺伝子変異を認めた症例 40 例（男 20 例，女 20 例，アンケート時の年齢 0 才～31 才：中央値 4.5 才）と遺伝子変異を認めなかった症例 20 例（男 10 例，女 10 例，アンケート時の年齢 0 才～52 才：中央値 2 才）から回答を得た。

遺伝子変異を認めた症例では、男女差は認めず、発症時年齢は新生児期が 18 例で最も多く、幼児期が 2 例、不明は 10 例であった。アンケート時の年齢は 1 歳から 9 歳までの年齢が最も多かった。20 歳以上の成人は 3 例であり、死亡例は 3 例であった。出生時の父母の年齢は 30 代が最も多く認められた。近親者に無呼吸発作を認める症例は 3 例存在した。

遺伝子変異を認めなかった症例では、同様に男女差は認めず、発症時年齢は新生児期が 6 例、成人が 1 例、不明が 13 例であった。アンケート時の年齢は 1 歳から 9 歳までの年齢が最も多

かった。20歳以上の成人は2例であった。出生時の父母の年齢は30代が最も多く認められた。近親者に無呼吸発作を認める症例は、2例存在した。(図1, 2, 3, 4)

2) 周産期について

遺伝子変異を有する症例における周産期異常については、2例に羊水過多を認めた。出生時の在胎週数は、 38.7 ± 1.6 (平均 \pm SD) 週で、正期産が最も多く、早産は3例、過期産が1例に認められた。出生体重は $2,822 \pm 344$ (平均 \pm SD) グラムで、低出生体重児は3例存在した。新生児仮死は12例に認めた。出生時に蘇生処置を必要とした症例は16例であり、その後に呼吸管理を必要とした症例は36例(90%)であった。人工呼吸による管理期間が30日未満の症例は2例で、30日以上は28例であった。不明は10例であった。

遺伝子変異を認めなかった症例では、周産期に羊水過多は認めず、出生時の在胎週数は、 38.8 ± 1.74 (平均 \pm SD) 週で、正期産が最も多く、早産は2例であった(図5)。出生体重は $2,968 \pm 343$ (平均 \pm SD) グラムで、低出生体重児は存在しなかった。新生児仮死は2例に認めた(図6)。出生時に蘇生処置が必要な症例は2例で、その後に呼吸管理を必要とした症例は7例(35%)であった。人工呼吸管理期間が30日未満の症例は2例で、30日以上は3例、不明は2例であった。

3) 合併症について

遺伝子変異を認めた症例での合併症についてはHirschsprung病が11例、慢性便秘症11例、徐脈8例、不整脈4例、体温調節障害1例、胃食道逆流4例、発汗異常3例、瞳孔異常4例、てんかん6例、精神発達遅滞14例、学習障害7例であった。集中時に低酸素になるエピソードを呈した症例は5例であった。

変異を認めない症例ではHirschsprung病1例、慢性便秘症2例、徐脈6例、体温調節障害3例、胃食道逆流2例、瞳孔異常1例、痛覚障害4例、てんかん5例、精神発達遅滞5例、学習障害3

例であった(図7)。

4) 臨床診断の契機について

CCHSを疑った理由として最も多い症状は睡眠時無呼吸発作、高炭酸ガス血症であった。5アラニン伸長変異の症例では痙攣重積や感染罹患後に高炭酸ガス血症で気付かれた症例も認めた。

変異を有する症例では、睡眠時の高炭酸ガス血症を認めた症例は33例(88%)であり、認めなかった症例は1例、不明は6例であった。また、酸素飽和濃度の低下は36例(90%)で認め、低下がなかった症例は0名、不明は4例であった。変異のない症例では、睡眠時の高炭酸ガス血症を認めた症例は10例(50%)であり、認めなかった症例は3例、不明は7例であった。また、酸素飽和濃度の低下は14例(70%)で認め、認めなかった症例は1例、不明は5例であった(図8)。

5) 確定診断について

診断確定のために行った検査は、変異を認めた症例では、睡眠時の血液ガス分析14例、呼吸機能検査4例、CO₂負荷試験7例で施行されていた。その他の検査ではMRI31例、頭部CT20例、脳波27例、脳性聴覚反応検査(ABR)25例で施行された。

変異を認めなかった症例では、睡眠時の血液ガス分析9例、呼吸機能検査1例、CO₂負荷試験1例で施行されていた。その他の検査ではMRI13例、頭部CT7例、脳波13例、脳性聴覚反応検査(ABR)6例で施行された。

6) 診断時期について

遺伝子変異により確認された症例は、新生児期7例、乳児期14例、幼児期4例、学童期1例、成人期2例、不明12例であった。

変異を認めなかった症例では、新生児無呼吸発作、Rapid-onset obesity with hypothalamic dysfunction, hypoventilation and autonomic dysregulation (ROHHAD 症候群)、胃食道逆流、気管軟化症等があげられ、診断時期は新生児期1例、乳児期5例、幼児期5例、学童期3例、

不明 6 例であった。

7) 呼吸管理法について

遺伝子変異を認めた症例の呼吸管理法として、睡眠時のみ人工換気を施行していたのは 27 例、覚醒時にも管理されていた症例は 8 例、酸素投与のみが 1 例、不明 4 例であった。気管切開下の人工換気は 22 例、非侵襲的人工換気は 16 例、酸素投与のみ 1 例、不明が 1 例であった。非侵襲的人工換気例でのデバイスは鼻マスクが 6 例、鼻口マスクが 8 例、フェイスマスクが 1 例、不明が 1 例であった。非侵襲的人工換気開始時期は新生児期 1 例、乳児期 4 例、幼児期 6 例、学童期 1 例、不明 4 例であった。非侵襲的人工換気前に気管切開をしていた症例は 3 例、非侵襲的人工換気から気管切開へ移行した症例は 1 例であった。モニター装着のもと在宅管理を施行している症例は 28 例、モニターを装着していない例は 8 例、不明は 4 例であった。在宅人工呼吸管理中のトラブルが生じた例は 13 例であった。

変異を認めない症例では睡眠時のみ人工換気を施行していたのは 7 例、覚醒時も両方施行していたのは 4 例であった。人工換気を行っていないのは 4 例、不明は 5 例であった。気管切開下の人工換気は 4 例、非侵襲的人工換気は 7 例であった。非侵襲的人工換気例でのデバイスは鼻マスクが 4 例、鼻口マスクが 1 例、不明が 2 例であった。非侵襲的人工換気開始時期は新生児期 1 例、乳児期 2 例、幼児期 1 例、学童期 2 例、成人期 1 例であった。非侵襲的人工換気前に気管切開をしていた症例は 1 例であった。モニター装着して在宅管理施行している症例は 11 例、モニター装着していない例は 3 例、不明は 6 例であった。在宅人工呼吸管理中のトラブルが生じた例は 2 例であった。

気管切開をしない理由としては、

- a) 診断時 BiPAP で管理可能であったから
 - b) 家族の希望
 - c) 酸素のみで安定しているから
- 等があげられていた。

在宅人工換気中のトラブルとしては、

- a) マスク換気で顔面変形をきたした
 - b) マスクが外れた
 - c) チューブ閉塞、事故抜管による低酸素脳症
 - d) 入浴中におぼれた
 - e) 気管肉芽を形成した
 - f) マスクの装着が困難だった
- 等があげられた。

8) 医療費給付制度

遺伝子変異を認めた症例では身体障害者手帳を所有している症例は 13 例、所有していない症例は 18 例、不明は 9 例であった。小児慢性特定疾患の承認を受けている症例は 24 例、受けていない症例は 9 例、不明は 7 例であった。

遺伝子変異を認めていない症例では身体障害者手帳を所有している症例は 3 例、所有していない症例は 13 例、不明は 4 例であった。小児慢性特定疾患の承認を受けている症例は 3 例、受けていない症例は 13 例、不明は 4 例であった。

D. 考察

遺伝子診断により CCHS と確定診断された症例では、これまでの調査¹⁾と同様に、男女差は認められなかった。またほとんどの症例が正期産で出生しており、低出生体重児は少数のみであった。胎児期の異常では、羊水過多を 2 例に指摘されているが、他の異常はほとんど認めず、出生前に予測することは困難であると考えられた。新生児仮死は全体の 24%であった。

遺伝子変異を認めなかった症例でも男女差はなく、ほとんどの症例が正期産で出生しており、低出生体重児はいなかった。胎児期では羊水過多は認めず、出生前の予測は困難であると考えられた。新生児仮死は 10%であり変異を有している症例に比べると少ないが、不明の症例も多いため、有意な差とは言えなかった。

人工呼吸管理は遺伝子変異を認めた症例では 30 日以上必要な症例が 28 例/40 例であったが、遺伝子変異を認めなかった症例では 3 例/20

例であり、人工呼吸管理から離脱した症例が多かった。

睡眠時の高炭酸ガス血症、低酸素血症は診断に重要な所見であるが、遺伝子変異を認めた症例では高炭酸ガス血症は 33 例/40 例、低酸素血症は 36 例/40 例に認められた。

遺伝子変異を認めなかった症例では高炭酸ガス血症は 10 例/20 例、低酸素血症は 14 例/20 例に認められ、検出頻度が低かった。

合併症として遺伝子変異を認めた症例では、Hirschsprung 病は 11 例/40 例に認められ、また慢性便秘は 11 例/40 例に認められた。従来の報告よりも頻度が高く、アラニン伸長数が多い症例が多く含まれた可能性が推測される²⁾。徐脈は 8 例/40 例に認め、不整脈は 4 例/40 例に認められた。体温調節障害は遺伝子変異を認めた症例には認められなかったが、瞳孔異常、発汗異常などは少数ではあるが、認められている。てんかん発作は 6 例/40 例、精神発達障害は 14 例/40 例に認められていた。二次的な障害か否かは今回の調査では不明であったが、適切な呼吸管理により低酸素脳症を回避することが重要である。学童期以降に問題となる学習障害は 7 例/40 例に認められた。しかし、不明が 28 例/40 例多く、学童期に達していない症例が多いためと考えられ、今後増加する可能性はある。学習時の問題として、学習に集中すると低酸素血症になるエピソードが 5 例に認められた。このエピソードは学童期の症例に対する管理において、検討される事項であると考えられる。

遺伝子変異を認めなかった症例では、Hirschsprung 病は 1 例/20 例に認められ、また慢性便秘は 2 例/20 例に認められた。徐脈は 6 例/20 例に認め、不整脈は認めらなかった。体温調節障害 3 例/20 例、胃食道逆流症 2 例/20 例、瞳孔異常 1 例/20 例、痛覚異常 4 例/20 例など、少数ではあるが認められている。てんかん発作は 5 例/20 例、精神発達障害は 5 例/20 例に認められていた。同様に二次的な障害かどうかは今回の調査では不明であった。学童期以降に問題

となる学習障害は 3 例/20 例に認められた。しかし、同様に不明が 28 例/40 例多く、学童期に達していない症例が多いためと考えられ、今後増加する可能性はある。学習時の問題として、学習に集中すると低酸素血症となるエピソードは認めなかった。

確定診断のために、遺伝子検査以外に行った検査としては遺伝子変異を認めた症例では睡眠時の血液ガス分析が最も多く、14 例で行われていた。呼吸機能検査は 4 例、CO₂ 負荷試験は 7 例で施行されていたが、CO₂ 負荷試験や新生児を対象とした呼吸機能検査は施行できる施設が限られているため、施行数が少ないものと考えられる。今回の調査からポリソノグラフィやアプノモニターの検査も施行されていないことが明らかになった。その他の検査としては MRI、CT、ABR、脳波などが一般的に施行されていた。

遺伝子変異の認めなかった症例では遺伝子検査以外には睡眠時の血液ガス分析 9 例で行われており、呼吸機能検査は 1 例、CO₂ 負荷試験は 1 例で施行されていた。

呼吸管理としては、遺伝子変異を認めた症例では睡眠時のみ 27 例/40 例、睡眠時覚醒時両方施行していた症例は 8 例/40 例であった。酸素投与のみが 1 例/40 例と遺伝子変異を認めた症例でも認められた。覚醒時にも必要な症例はアラニン伸長数が大きい症例と frameshift の症例に多い傾向を示しており、低換気程度の強さは伸長数に依存すると考えられた。

遺伝子変異を認めなかった症例では、睡眠時のみ 7 例/20 例、睡眠時覚醒時両方施行していた症例は 4 例/20 例であった。

遺伝子変異を認めた症例では気管切開下での人工呼吸管理は 22 例/40 例、非侵襲的人工呼吸管理は 16 例/40 例であった。鼻マスクは 6 例、鼻口マスクは 8 例であり、1 例だけ face mask を使用していた。マスクのデバイスについては、早期から装着すると顔面骨の変形を来すため、今後 face mask タイプの使用が検討されるべき

と考えられる。

遺伝子変異を認めなかった症例では、気管切開下での人工呼吸管理は 4 例/20 例、非侵襲的人工呼吸管理は 7 例/20 例であった。人工個別管理を施行していない症例は 4 例/20 例であった。非侵襲的人工呼吸管理のデバイスは鼻マスクが 4 例/20 例、鼻口マスクは 1 例/20 例であった。

気管切開から非侵襲的人工呼吸器へ移行した症例は 4 例であり、全て、幼児期以降に施行されていた。マスク装着が可能になり、非侵襲的人工呼吸管理が安全に行える年齢となり、QOL を考慮して移行したものと推測された。

モニターは多くの症例で SpO₂ モニターが使用されていた。しかし、モニター無しで在宅人工呼吸管理を施行している症例が遺伝子変異を認めた症例では 8 例/40 例、遺伝子変異を認めなかった症例では 3 例/20 例もあり、安全面での整備が必要と考えられる。

新生児期から非侵襲的人工呼吸管理を選択した理由として一番多かったのが、管理が可能であったこと、両親が希望しないということであった。late onset CCHS の症例においては可能と考えられるが、上気道炎等、感染症罹患時には呼吸機能も低下し、また分泌物が増加するため、十分に換気出来ない可能性がある。また、新生児期から装着した場合には前述したように、顔面骨の変形をきたす恐れがある。Weese-Mayer らにより新生児期からの人工呼吸管理については、気管切開を推奨されている³⁾。今後、ガイドライン等で最適な呼吸管理法を検討していく必要がある。

身障手帳を取得している症例は遺伝子変異を認めた症例では 13 例/40 例、遺伝子変異を認めなかった症例では 3 例/20 例、小児慢性特定疾患の承認に関しては、遺伝子変異を認めた症例では 24 例/40 例、遺伝子変異を認めなかった症例では 3 例/20 例であった。近年、先天性中

枢性低換気症候群は小児慢性特定疾患として承認されているが、情報不足で申請されていない症例も多いと考えられる。しかし、小児慢性特定疾患は 18 歳までであり、一生涯呼吸管理が必要である、CCHS の患者さんへの補助を国が何らかの形で補助する必要があると考えられた。

参考文献

- 1) 長谷川久弥, 川崎一輝, 井上壽茂他: 先天性中枢性肺胞低換気症候群 (オンディーヌの呪い) の全国アンケート調査, 日本小児呼吸器疾患学会誌, 19: 80, 2008.
- 2) Weese-Mayer DE, Berry-Kravis EM, Zhou L, et al : Idiopathic congenital central hypoventilation syndrome : analysis of genes pertinent to early autonomic nervous system embryologic development and identification of mutations in *PHOX2B*. Am J Med Genet A 123: 267-278, 2003.
- 3) Weese-Mayer DE, Berry-Kravis EM, Ceccherini I et al : An official ATS clinical policy statement: congenital central hypoventilation syndrome. Am J Respir Crit Care Med 181: 626-644, 2010.

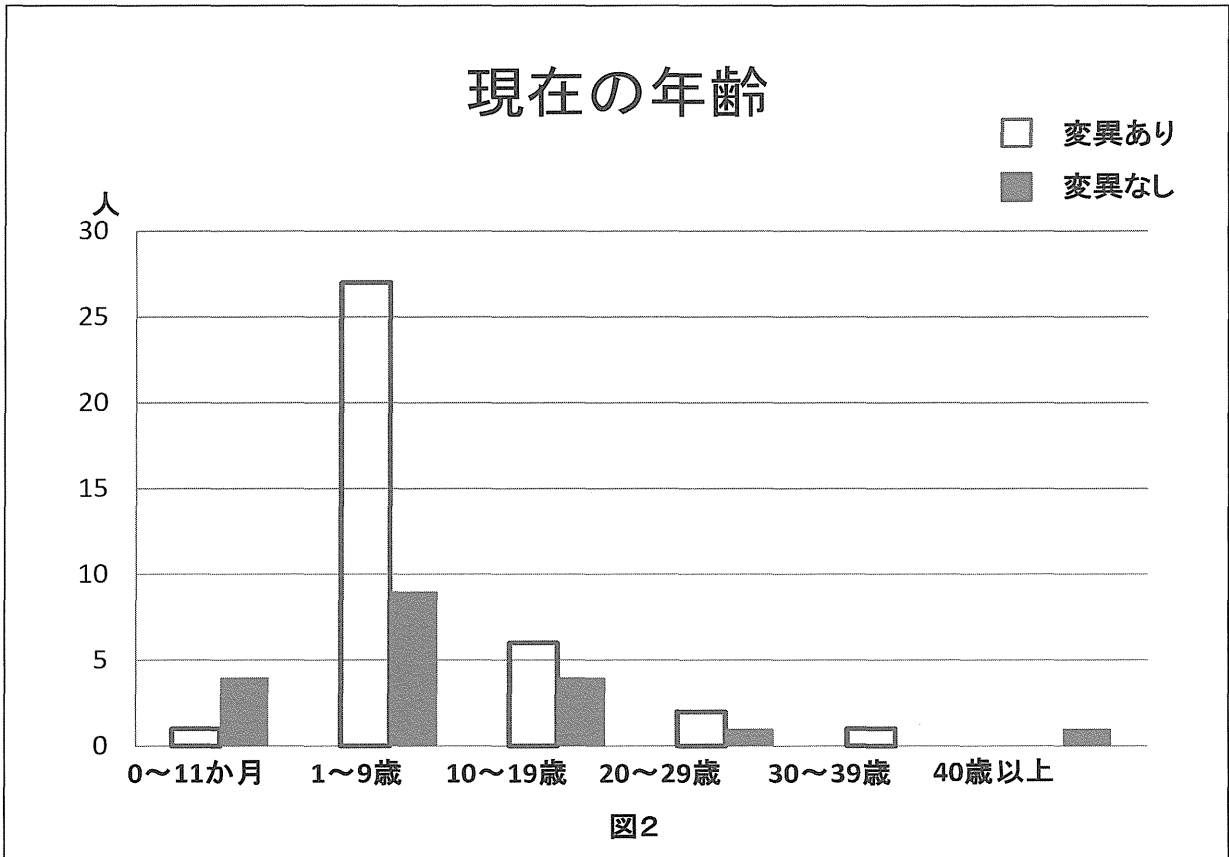
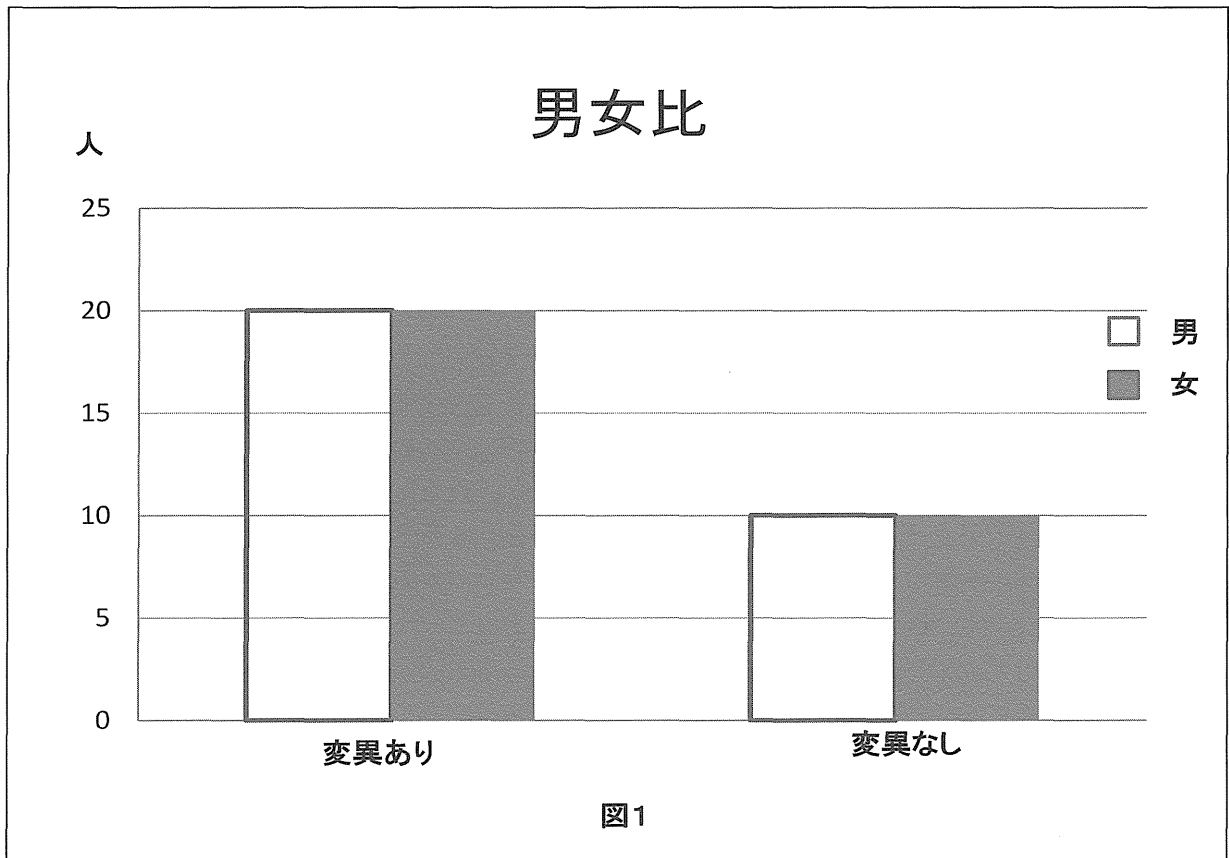
E. 健康危険情報

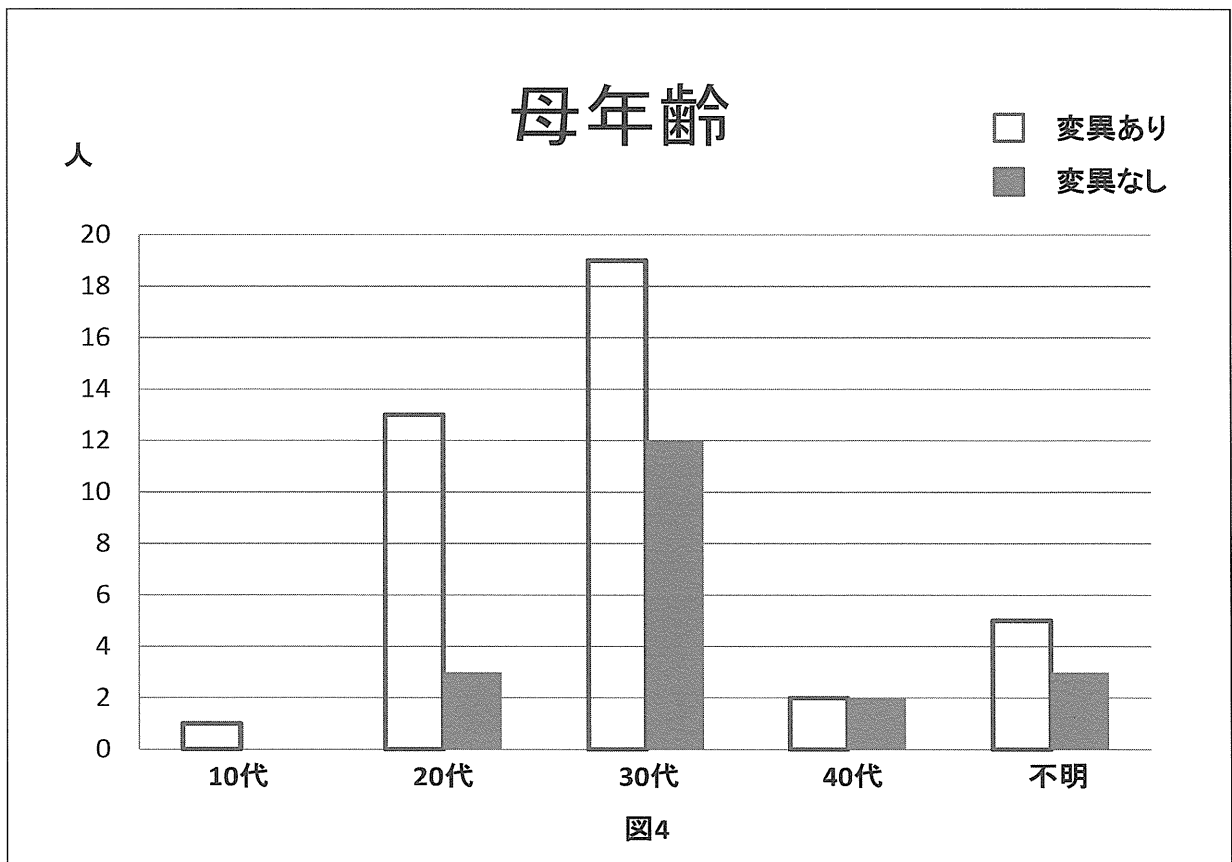
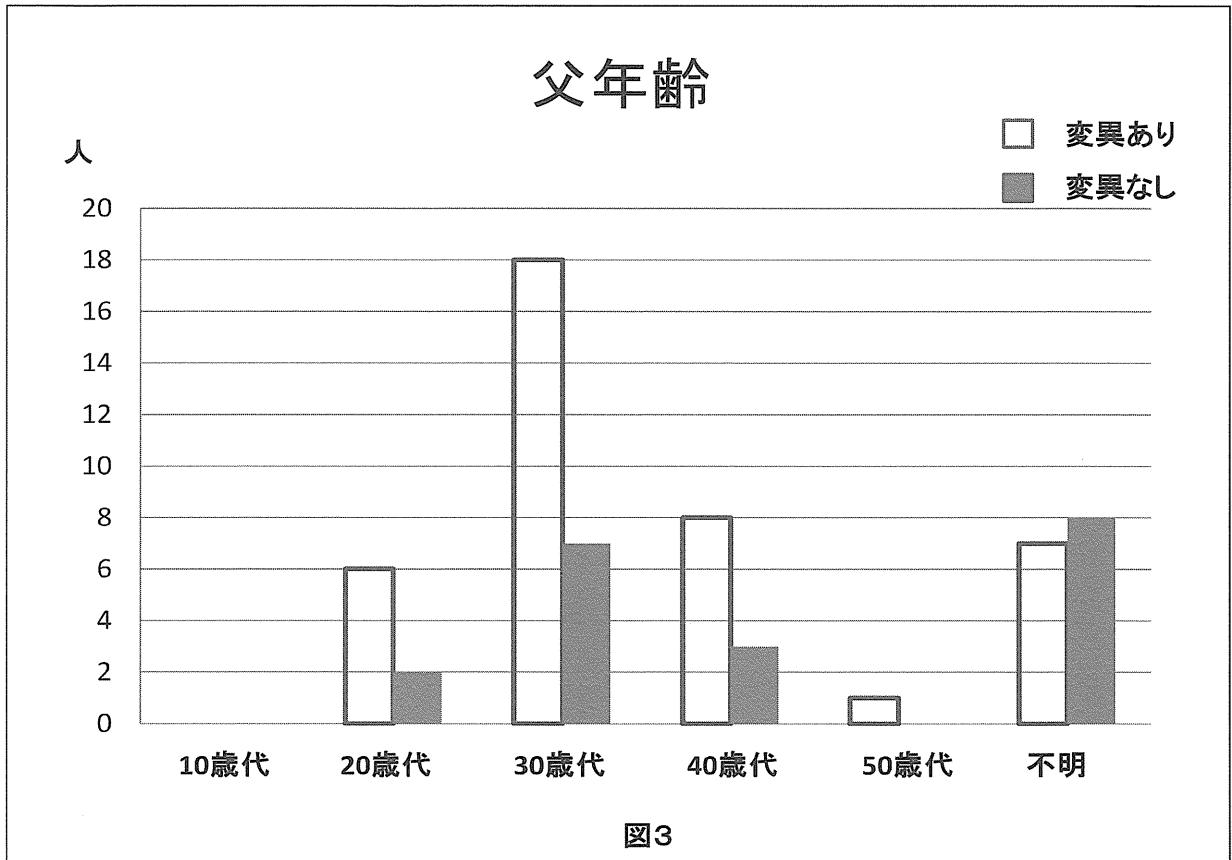
特になし

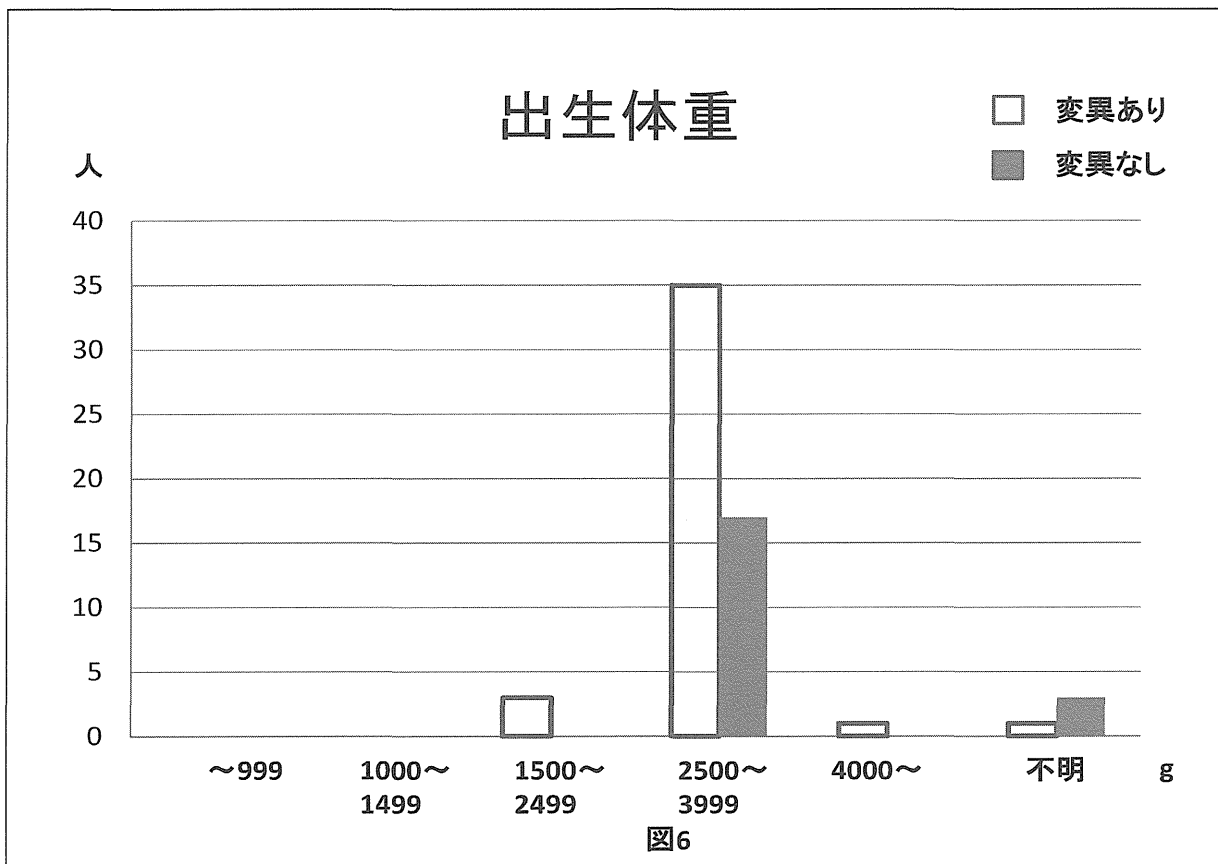
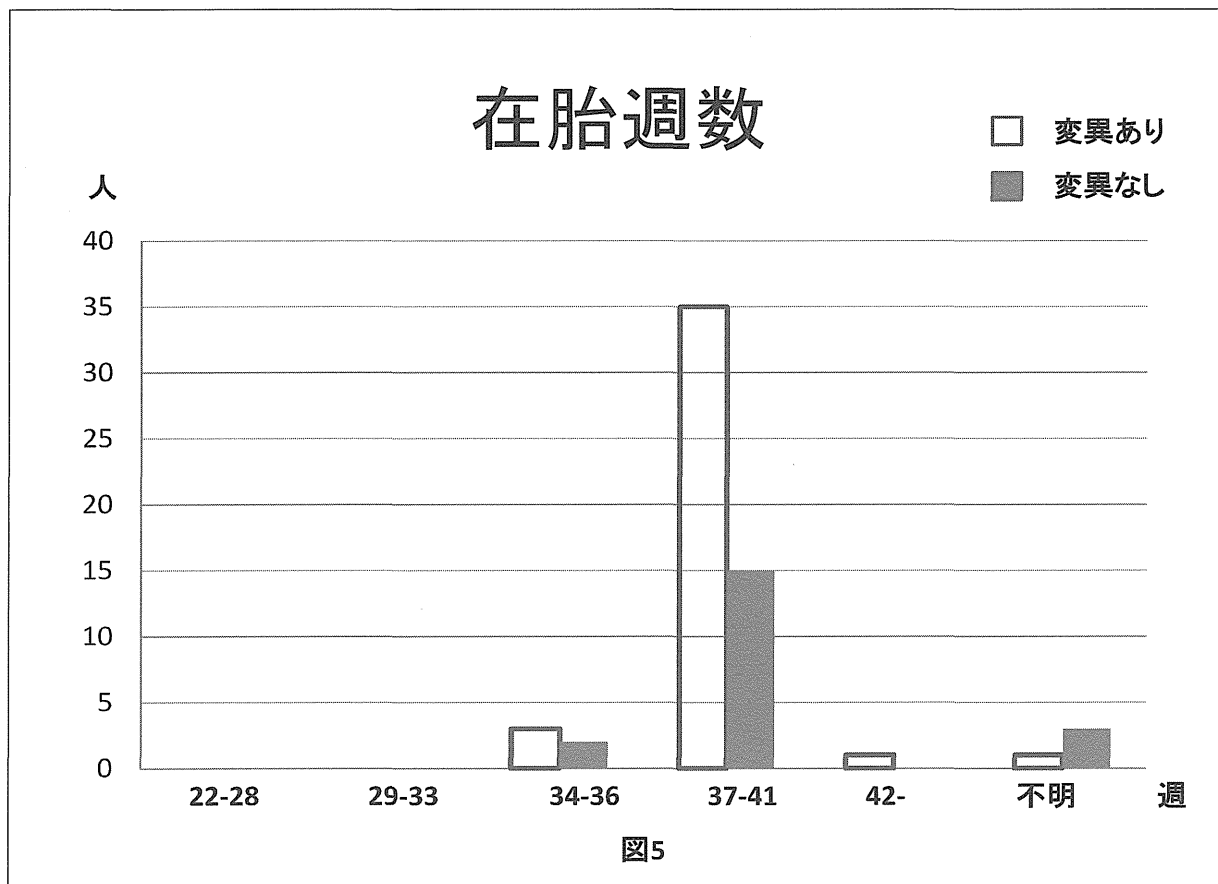
G. 研究発表

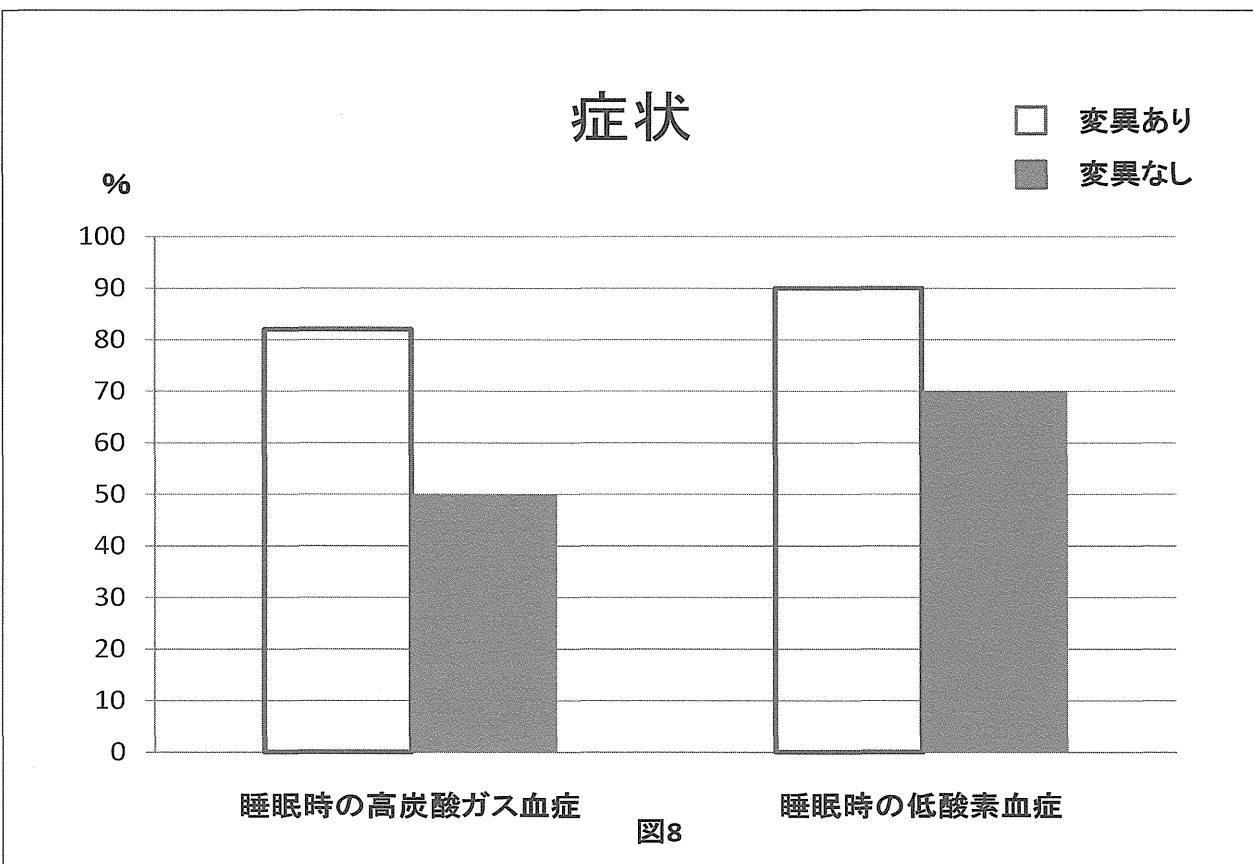
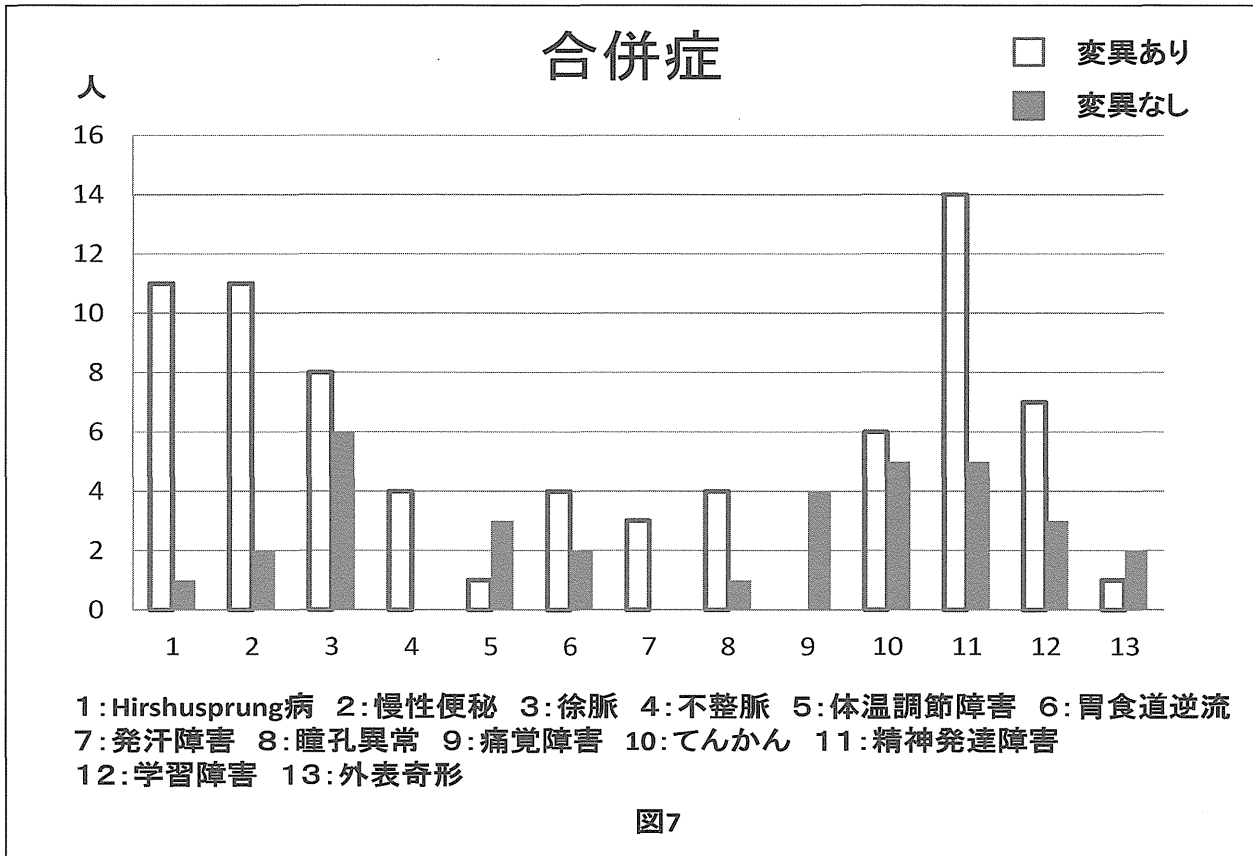
1. 論文発表

- 1) Amimoto Y, Okada K, Hiroshi Nakano H, Sasaki A , Hayasaka K, Odajima H: A case of congenital central hypoventilation syndrome with a novel mutation of the *PHOX2B* gene presenting as central sleep apnea. J Clin Sleep Med 10:327-329, 2014









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 ： 遺伝子変異と臨床的特徴について

研究分担者 早坂 清，佐々木綾子
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、アラニンの伸長変異(polyalanine repeat expansion mutations: PARMs)が 90%以上を占め、残りの約 10%は非アラニン伸長変異(non-polyalanine repeat expansion mutations: NPARMs)である。変異と臨床症状との関係を明らかにするために、2013 年度までに私達の施設で PHOX2B 変異が検出された 92 症例について検討した。内訳は、PARMs 86 例（25PARM 19 例, 26PARM 25 例, 27PARM 31 例, 30PARM 3 例, 31PARM 3 例, 32PARM 2 例, 33PARM 3 例）、NPARMs（全て新規の変異）6 例であった。従来の報告のように、25PARM では、新生児期以降に発症する症例が存在したが、25 以上のアラニン伸長変異および NPARMs では、全て新生児期に発症していた。また、25PARM では、便秘や巨大結腸症を認める症例は存在せず、アラニン伸長数に比例して自律神経症状の合併頻度が高いことが確認された。25PARM は軽症で、不完全浸透を示し未発症例も存在する。しかし、日本人の症例では、低酸素脳症によると考えられる精神運動発達遅延例が多く、非典型的な経過のために、診断および治療が遅れるためと考えた。更に、他の PARMs と異なり、男児は女児の約 3 倍多く検出した。25PARM は不完全浸透を示し、男性は発症リスクとなることが示された。女性ホルモンは呼吸賦活作用を有するためと考える。NPARMs では重症例が多いが、c.590delG の新規変異例では、軽症型であった。遺伝子型と病型との関係を明らかにすることは病態の解明を促進し、臨床に有用な情報を提供する。

A. 研究目的

先天性中枢性低換気症候群（CCHS）は、呼吸中枢の形成および自律神経系の分化・誘導に重要な役割を有している PHOX2B の遺伝子異常が病因である。PHOX2B は、染色体 4p12 に位置し、9 個と 20 個のアラニンからなる 2 つのポリアラニン鎖を各 1 個、homeobox を 1 個有する転写調節因子をコードしている。90%以上の症例には、20 ポリアラニン鎖における 5~13 アラニンの伸長変異（25~33 ポリアラニン変異）(polyalanine repeat expansion mutations: PARMs) が検出され、約 10%には、ミスセンス、ナンセンス、フレームシフト変異などの非アラニン伸長変異 (non-polyalanine repeat expansion

mutations: NPARMs)が検出される。PARMs では、アラニンの伸長が長いほど症状が重篤であり、また NPARMs を有する症例では一般的に重篤であると報告されている。

今回、私達は、日本人症例における変異と臨床症状との関係を明らかにするために、2013 年度までに私達の施設で PHOX2B 変異が検出された症例について検討した。

B. 研究方法

末梢血から、標準的方法を用いてゲノム DNA を抽出し、検索に用いた。遺伝子解析では、原則的には既報に従い PHOX2B のエクソンおよびエクソン-イントロン移行部を PCR 法によ

り増幅し、塩基配列を決定した。塩基配列は、big dye terminator cycle sequencing ready reaction kit (Applied Biosystems, USA)を用いて、Applied Biosystems 3100 ジェネティックアナライザー (Applied Biosystems, USA)により塩基配列を決定した。

(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、遺伝子検索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

PHOX2B の変異を 92 例 (同胞 3 例を含む) に検出した。内訳は、PARMs 86 例 (25PARM 19 例, 26PARM 25 例, 27PARM 31 例, 30PARM 3 例, 31PARM 3 例, 32PARM 2 例, 33PARM 3 例), NPARMs (全て新規の変異) 6 例であった。

表 1 に結果を示す。27PARM が最も多く検出された。従来 of 報告のように、25PARM では、新生児期以降に発症する症例が存在するが、25 以上のアラニン伸長変異および NPARMs では、全て新生児期に発症している。また、25PARM では、便秘や巨大結腸症を認める症例は存在せず、アラニン伸長数に比例してこれらの自律神経症状の合併頻度が高いことが確認された。

今回の検索で新たに判明したことは、25PARM における男女差である。他の変異型では男女差を認めなかった。しかし、25PARM においては、約 3 倍多く男児を検出した。さらに、この変異型では、便秘や巨大結腸症の合併例を認めず、一般的に軽症型と考えられてきたが、国内の症例では精神運動発達を呈する症例が多いことが注目される。

NPARMs では、神経芽細胞腫の合併が認められるなど、重症であることが多いが、今回検出した c.590delG の新規変異例では、生後 1 ヶ月から在宅酸素療法により経過が観察されてお

り、軽症型であった。

D. 考察

有病率は、欧米の報告では、出生 5-20 万人に 1 人と推定されている。数年間にわたる私達の解析からは少なくとも出生約 10 万人に 1 人検出されており、それ以上の有病率が推定される。

遺伝子変異と臨床型に関して、PARMs では伸長数に比例し自律神経障害の頻度も高く重篤であることは既知の報告と同様であった。しかし、今回の検索では、25PARM では、精神運動発達障害を認める症例が他の変異型よりも高頻度であることが注目される。CCHS における中枢神経系の障害に関しては、疾患自体による障害と低酸素脳症による障害が考えられる。25PARM は最も軽症型であることが明らかであることから、低酸素脳症による障害が推定される。25PARM の症例では、新生児期に発症しているものが多いが、経過中に低換気が改善し、呼吸器の装着が中断されたり、低換気の症状が持続的でなかったり、新生児期を過ぎて発症するために診断および治療が遅れ低酸素脳症を惹起したことが推定される。新生児期に症状が認められる症例では、遺伝子診断ないし呼吸機能検査により CCHS の確定診断が行われることが重要と考える。幼児期以降の発症例に関しては、CCHS の遅発型 late-onset central hypoventilation syndrome: LO-CHS の存在を念頭におくことが重要である。

一方、25PARM の症例では、男女差が大きく、男児が女児の約 3 倍検出されている。一方、その他の PARMs では、男女差が認められていない。PARM は gain of function として作用することが推定され、25PARM では不完全浸透を示し発症しない保因者も存在する。男性が発症リスクであることを意味しているものと考えられる。成人に多い睡眠時無呼吸症候群では、約 8 倍男性に多く、疫学でも 2~3 倍多いことが知られている。一方、女性ホルモンとくにプロゲステロンには呼吸促進作用が認められ、経口避妊薬

の服用により、CCHS の患者さんで炭酸ガスに対する換気応答の促進が確認されたという報告も認められる。女性はホルモンの影響を受け、発症率が軽減するものと考える。

多くの症例の検討は、病態への理解を促すとともに、臨床における問題点を明らかにする意味でも重要と考える。

E. 結論

CCHS においては、早期診断と治療が患者さんの QOL を高める。遺伝子診断は有用な診断のツールである。遺伝子型と病型との関係を明らかにすることは病態の解明を促進し、臨床に

有用な情報を提供する。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Amimoto Y, Okada K, Hiroshi Nakano H, Sasaki A, Hayasaka K, Odajima H: A case of congenital central hypoventilation syndrome with a novel mutation of the *PHOX2B* gene presenting as central sleep apnea. J Clin Sleep Med 10:327-329, 2014

表 1 *PHOX2B* 変異と臨床的特徴

変異	症例数	男：女	発症時期		合併症	
			新生児期	新生児期以降	便秘（巨大結腸症）	精神運動発達遅延
25PARM	19	14:5	13	6	0 (0)	4
26PARM	25	12:13	25	0	7 (2)	2
27 PARM	31	16:15	31	0	7 (5)	3
>30 PARM	11	5:6	11	0	7 (3)	2
NPARM	6	2:4	6	0	4 (4)	0