

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）における炭酸ガス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

先天性中枢性肺胞低換気症候群(Congenital Central Hypoventilation Syndrome: CCHS)における呼吸中枢の評価法として炭酸ガス換気応答試験があるが、まとまった報告はない。我々は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。対象はCCHSの5症例、6測定（乳児期4例、青年期2例）である。アイビジョン社製呼吸機能測定器を用い、5% CO₂ と 95% O₂ の混合気による再呼吸法にて測定した。乳児期測定の平均は2.7mL/kg/min/mmHgで、正常新生児(40.4±14.8)、早産児(23.9±8.9)、特発性無呼吸発作児(19.2±9.8)と比較して低値であった。また、CCHSの最高値(7.0)でも、正常児の最低値(20.0)より著しく低値であった。青年期測定も正常成人と比較して低値であり、複数回測定した症例においては成長後の改善を認めなかった。炭酸ガス換気応答試験値はCCHSにおいて極めて低値であり、CCHSの呼吸生理学的診断に有用であること、呼吸中枢障害の重篤さが呼吸生理学的にも示唆された。

A. 研究目的

先天性中枢性肺胞低換気症候群(Congenital Central Hypoventilation Syndrome: CCHS)は、延髄にある呼吸中枢の先天的な異常により、睡眠時の中枢性無呼吸を主症状とする症候群である¹⁾。呼吸中枢の評価法として、炭酸ガス換気応答試験(Ventilatory Response to CO₂: VR CO₂)がある²⁾。呼吸中枢の生理的反応である、血中二酸化炭素濃度上昇に対し換気量を増加させる反応に着目した検査であり、定量的に評価できるという特徴もある。しかし、2007年のCCHS疫学調査³⁾では炭酸ガス換気応答試験は37例中14例の35%に施行されているのみであった。現状では、臨床症状、血液ガス分析、呼気終末二酸化炭素濃度、分時換気量測定などからの除外診断、CCHSの病因遺伝子とさ

れるPHOX2B遺伝子の変異⁴⁾などによる診断が行われおり、CCHSにおいて呼吸生理学的に診断が行われている症例は少なく、また複数症例についての報告は認められない。

今回我々は、CCHSにおける炭酸ガス換気応答値を測定し、測定時期に応じて正常小児、正常成人と、さらに無呼吸発作を呈する他疾患の児と比較することで、CCHSの呼吸生理学的診断への有用性と呼吸中枢障害の評価について検討したので報告する。

B. 研究方法

対象は、炭酸ガス換気応答試験を施行しえたCCHS 5例（男4例、女1例）であり、総測定回数は1症例のみ2回測定したため6回である。各症例におけるCCHSの診断は、全例が臨

床症状から同様の症状を呈する疾患を除外することでなされ、そのうち 4 例が *PHOX2B* 遺伝子変異の検索を行っていた。それぞれの臨床像を表 1 に記す。在胎週数は 39 週 3 日から 41 週 5 日 (平均 40 週 3 日)、出生体重は 2450 g から 3226 g (平均 2797 g)、CCHS の発症時期は出生直後が 4 人、1 歳時が 1 人、*PHOX2B* 遺伝子変異は 25PARM (Polyalanine Repeat Expansion Mutation) が 3 人、26PARM が 1 人であった。測定時期は乳児期が計 4 測定、青年期である 18 歳時と 20 歳時の測定をそれぞれ 1 例ずつ計 2 測定行った。測定時は全例において呼吸管理方法が確立し、全身状態が安定している慢性期であった。乳児期測定の 4 例全例が気管切開による人工呼吸管理、青年期測定の 2 例ともにマスクによる人工呼吸管理を行っていた。

測定には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²⁾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を行った。当科での測定装置と測定結果の一例を図 1、図 2 に示す。この方法は、閉鎖回路内にて 5%二酸化炭素と 95%酸素の混合気を連続して再呼吸させるもので、一呼吸ごとの換気量と呼気終末二酸化炭素濃度を記録し、その相関を直線に近似した際の傾きを炭酸ガス換気応答値 (VR CO₂ または CO₂ レスポンス) としている。単位は、既存の報告にて体重換算による mL/min/kg/mmHg と体表面積換算による L/min/m²/mmHg の 2 種類を認めたため、両方を使い分けた。乳児期測定では体重換算の単位を用い、青年期測定では体表面積換算の単位を用いた。

比較対象とした炭酸ガス換気応答値の基準値は、乳児期測定においては当科の邊見らによる、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⁶⁾、特発性無呼吸発作児 19 例⁷⁾との比較も行った。

青年期測定については、我々の検索しえた文献の結果⁸⁻¹¹⁾を用いて比較した。比較に際しては、本検討では症例数が少なく適切な統計学的処理が行えないため、数値との単純比較にとどめた。

(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行い同意を得た。

C. 研究結果

全例で合併症なく測定は終了した。6 測定の内、乳児期 4 測定の平均は 2.7 mL/min/kg/mmHg (-0.2~7.0)であり、青年期 2 測定の平均は 0.01L/m²/min/mmHg (-0.04~0.02)であった。症例別の測定結果を表 2 に示した。

乳児期測定の比較では、当科で検討した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。また、乳児期測定と正常新生児それぞれの測定値のプロットを図 3 に示した。平均値でも大きな差があるが、CCHS での最高値が 7.03~~3~~ 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。

青年期測定の比較では、正常成人の報告例は 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。また、表 2 の症例 1 は生後 5 か月と 18 歳時に測定を行っているが、炭酸ガス換気応答値は低値のままであった。

今回の検討からは、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。

D. 考察

CCHS は先天性の呼吸中枢障害であり、現在のところ根治療法はない。睡眠時の無呼吸発作は重篤なものが多く、新生児期の発症が多いことから気管切開による人工呼吸管理を受けている児も多い。これまでは、CCHS は除外診断であり、無呼吸を生じる疾患を否定することで間接的に診断がなされていた。呼吸管理においても確立した方法はなく、個々の症例において各施設の判断で行っている³⁾。

近年、CCHS 原因遺伝子の一つとして *PHOX2B* 遺伝子の変異が発見され診断率が向上した。そのなかで、これまでより多くの患者情報が蓄積され、さらに患児の同胞、血縁者の遺伝子検査を行うことにより、無症状あるいは軽症の CCHS や睡眠時無呼吸症候群と思われていた成人の CCHS が存在することも明らかとなった¹²⁾。また、*PHOX2B* 遺伝子変異を認めない CCHS が存在することも報告されるなど¹³⁾、CCHS には様々な臨床型があることが判明した。そのため、CCHS の診断において呼吸中枢を直接的に評価し、遺伝子診断に加えて呼吸生理学的診断を行うことの重要性が再認識されることとなっている。

呼吸中枢の評価法には、呼吸中枢の二酸化炭素への反応を利用した炭酸ガス換気応答試験がある。現在主流となっている測定法である Read の再呼吸法は、1964 年に初めて報告された²⁾。本邦では新生児や小児における炭酸ガス換気応答試験の報告は非常に少なく、これまで基準値も定まっていなかったが、当科では正常新生児の基準値の検討を行い、さらに特発性無呼吸発作などの病態に炭酸ガス換気応答試験を施行し臨床に役立てている^{5,6)}。今回は CCHS に対し炭酸ガス換気応答試験を施行し、正常児や無呼吸を呈する他の疾患と比較することで、CCHS の呼吸生理学的診断への有用性と呼吸中枢障害の評価について検討を行った。

本検討において、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。平均値において大きな差があり、乳児期測定では CCHS の最高値でも、正常児の最低値からみて著しく低い値であった。さらに、無呼吸発作を呈する CCHS 以外の疾患として修正 29 週から 36 週までの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。

症例 1 においては、約 18 年の成長を経て炭酸ガス換気応答試験の再検を行ったが、炭酸ガス換気応答値は改善せず、ほぼ横ばいの結果であった。前出の特発性無呼吸発作児の報告では、無呼吸発作が消失した後の炭酸ガス換気応答値は 19.2 ± 9.8 から 31.9 ± 8.7 へと改善していた。このことは、CCHS の呼吸中枢障害は永続的であり、これまで自然軽快した症例はないということ呼吸生理学的にも裏付ける結果となった。

本検討では、CCHS が希少疾患であることが影響し、炭酸ガス換気応答試験を施行できた症例が少なく統計学的検討を行うことができなかった。今後は他施設との共同研究などを検討し、症例数を増加させることが必要である。

また症例数増加は統計解析に加えて、炭酸ガス換気応答値による CCHS の重症度判定にも寄与する可能性がある。CCHS の重症度についてはすでに、*PHOX2B* 変異型によって臨床症状の重症度、発症時期、合併症の有病率などが異なることが報告されている¹²⁾。ポリアラニンの繰り返し数が少ないほど臨床的に軽症であり、特に 25PARM では乳児期以降の発症例や呼吸器感染症罹患時のみ呼吸管理を行う症例が存在する。本検討では 25PARM においても、全例が常時の睡眠時呼吸管理を要する症例であったため、軽症 CCHS の炭酸ガス換気応答試験は施行できなかったが、症例数が増加することで炭酸ガス換気応答値と CCHS の重症度との関連についても検討可能となる。それにより、気管切開または口鼻マスクによる人工呼吸管

理のどちらを選択すべきかなど、CCHS における呼吸管理法選択の一助となることが期待される。

E. 結論

CCHS における炭酸ガス換気応答値は正常児や他の無呼吸発作を呈する疾患と比較して極めて低値であり、また成長後も改善を認めなかった。炭酸ガス換気応答試験は CCHS の呼吸生理学的診断に有用であり、CCHS の呼吸中枢障害は重篤で永続性であることが呼吸生理学的にも示唆された。今後は症例数を増加させ、CCHS における炭酸ガス換気応答値のより正確な評価法を確立し、炭酸ガス換気応答値と CCHS の重症度、PHOX2B 変異型などとの関連を検討することが望まれる。

文献

- 1) Mellins RB, Balfour HH, Turino GM, et al: Failure of automatic control of ventilation (Ondine's curse). Report of an infant born with this syndrome and review of the literature. *Medicine (Baltimore)*. 49: 487-504, 1970.
- 2) Read DJ: A clinical method for assessing the ventilator response to carbon dioxide. *Aust Ann Med*. 16: 20-32, 1967.
- 3) Hasegawa H, Kawasaki K, Inoue H, et al: Epidemiologic survey of patients with congenital central hypoventilation syndrome in Japan. *Pediatrics Int* 54: 123-126, 2012.
- 4) Sasaki A, Kanai M, Kijima K, et al: Molecular analysis of congenital central hypoventilation syndrome. *Hum Genet*. 114: 22-26, 2003.
- 5) 邊見伸英, 長谷川久弥, 鶴田志緒, 他: 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 113 例の正常値の検討, 日本周産期・新生児医学界会雑誌, 48: 357, 2012.
- 6) 菅波佑介, 長谷川久弥, 邊見伸英, 他: 早産児における炭酸ガス換気応答試験の検討, 日本周産期・新生児医学会雑誌, 48: 358, 2012.
- 7) 伊藤令子, 小林啓子, 伊藤裕司, 他: 未熟児・新生児における CO₂換気応答, 日本小児科学会雑誌, 96: 2252-2257, 1992.
- 8) 本田良行, 宮村実晴, 山田良行, 他: CO₂換気応答曲線の迅速測定法による研究, 臨床生理, 1:173-181, 1971.
- 9) Takano N, Sakai A, Iida Y: Analysis of Alveolar P_{CO2} control during the menstrual cycle. *Pflugers Arch*. 390: 56-62, 1981.
- 10) Miyamura M, Yamashina T, Honda Y: Ventilatory response to CO₂ rebreathing at rest and during exercise in untrained subjects and athletes. *Jpn. J. Physiol*. 26: 245-254, 1976.
- 11) Kunitomo F, Kimura H, Tatsumi K, et al: Sex differences in awake ventilator drive and abnormal breathing during sleep in eucapnic obesity. *Chest*. 93:968-976, 1988.
- 12) 早坂清, 荒井博子, 吉田悠紀, 他: 先天性中枢性低換気症候群における PHOX2B 遺伝子異常について, 日本小児科学会雑誌, 115: 769-776, 2011.
- 13) Trochet DE, Pontual LO, Straus CH, et al: PHOX2B germline and somatic mutations in late-onset central hypoventilation syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 177: 906-911, 2008.

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.
- 3) 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.
- 4) 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.
- 5) 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. 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：先天性中枢性肺胞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.
- 4) HASEGAWA H: The affect palivizumab administration has on pulmonary function in extremely low birth weight infants at 8 to 9 years of age. 12th International Congress on Pediatric Pulmonology, 2013 June, Valencia, Spain
- 5) YAMADA Y, HASEGAWA H: Quantitative evaluation of the ventilatory response to CO₂ in CCHS. 12th International Congress on Pediatric Pulmonology, 2013 June, Valencia, Spain
- 6) 長谷川久弥：超低出生体重児の就学期における肺機能の検討—6～12 歳肺機能の検討—。第 49 回日本周産期新生児医学会。2013.7.16 (横浜)
- 7) 三好義隆、長谷川久弥：先天性中枢性肺胞低換気症候群に気管軟化症を合併した 1 例。第 49 回日本周産期・新生児医学会。2013.7.15 (横浜)
- 8) 山田洋輔、長谷川久弥：先天性中枢性肺胞低換気症候群における在宅医療支援。第 3 回小児在宅医療支援研究会。2013.9.7 (大宮)
- 9) 三好義隆、長谷川久弥：先天性中枢性肺胞低換気症候群に気管軟化症を合併した 3 症例。第 46 回日本小児呼吸器学会。2013.11.23 (佐賀)
- 10) 高橋健一郎、長谷川久弥：SpO₂ 連続記録解析が呼吸器疾患以外の基礎疾患の診断につながった 2 症例。第 58 回日本未熟児新生児学会。2013.12.1 (金沢)



図1:呼吸機能測定装置と炭酸ガス換気応答試験測定方法

左図はアイビジョン社製呼吸機能測定装置である。右図は測定の様子であり、マスクを兎にフィットさせ閉鎖回路を作り、バッグに5%CO₂と95%O₂の混合気を満たし、呼気終末二酸化炭素濃度が7%になるまで再呼吸させる。

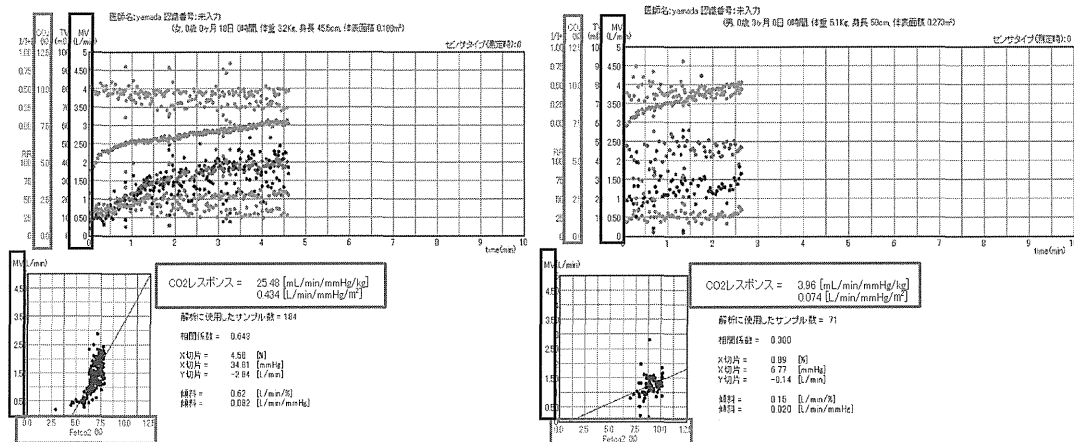


図2:炭酸ガス換気応答試験測定結果

左図が正常例であり、右図がCCHS例である。各図とも上段には一呼吸ごとの呼気終末二酸化炭素濃度(EtCO₂)、一回換気量、分時換気量(MV)、呼吸数、呼気:吸気時間がプロットされている。下段は横軸にEtCO₂、縦軸にMVがプロットされているグラフであり、両者の相関を直線に近似した際の傾きを炭酸ガス換気応答値 (VR CO₂またはCO₂レスポンス) として表示している。CCHS例では正常例に比べEtCO₂上昇に対するMVの増加が小さく、炭酸ガス換気応答値が低値となっている。

症例数/測定回数	5/6
男/女	4/1
在胎週数	39週3日～41週5日 (平均40週3日)
出生体重	2450g～3226g (平均2797g)
CCHS発症時期	出生直後：4人、1歳時：1人
<i>PHOX2B</i> 変異型	25PARM：3人、26PARM：1人

表1: CCHS症例のプロフィール

症例	性別	発症時期	<i>PHOX2B</i> (PARM)	測定時年齢	炭酸ガス 換気応答値* (mL/min/kg/mmHg)	炭酸ガス 換気応答値* (L/min/m ² /mmHg)
1	男	出生直後	25	5ヶ月	-0.2	(-0.00)**
				18歳	(-1.0)**	-0.04
2	女	出生直後	未施行	7ヶ月	0.0	
3	男	1歳	25	20歳		0.02
4	男	出生直後	25	2ヶ月	7.0	
5	男	出生直後	26	4ヶ月	4.0	
平均					2.7	0.01

*既存の報告例にあわせ、乳児期測定は体重あたり、青年期測定は対表面積あたりの単位を用いて平均値を算出している。
 **()内は同一症例における比較のために数値の記載を行っているが、それぞれの単位での平均値の算出には用いていない。

表2: 炭酸ガス換気応答試験測定結果

炭酸ガス換気応答値 [mL/min/kg/mmHg]

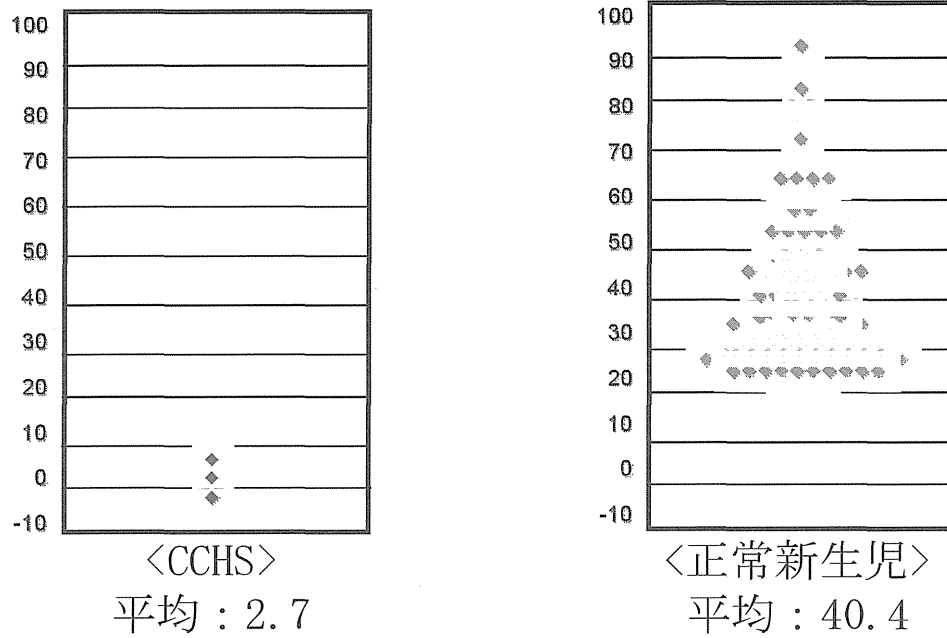


図3: 乳児期に測定したCCHSと正常新生児との比較

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

呼吸管理方法の検討、横隔膜ペーシングの現状と将来

分担研究者 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

CCHS の呼吸管理方法として横隔膜ペーシングの自験例を示した。横隔神経ペーシングは我が国では経験が乏しく、海外における数多いデータからその有用性を検討した。Avery 社の横隔膜ペースメーカーと Synaps 社の NeuRx を比較検討し、両者とも CCHS の呼吸管理に有用と考えられた。胸腔鏡または腹腔鏡で電極を植え込み、本体は体外である。植え込み後、人工呼吸器から離脱でき、生活の質が向上する。また横隔神経ペーシングは気管切開やマスクによる人工呼吸管理に比べて 30 年間の医療費が 3 分の 1 から 4 分の 1 ですむ。CCHS の乳幼児期の NPPV は精神発達に影響する可能性があり、年齢適応を慎重に検討する必要がある。

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、管理方法は疾患の絶対数が少ない、診断の遅れ、重症度が一定でないなどの様々な理由で統一されていない。呼吸管理方法の一つとして非侵襲的人工呼吸（Noninvasive positive pressure ventilation ; NPPV）管理は機器とマスクの進歩により、神経筋疾患のみではなく、小児領域の急性、慢性呼吸不全における有用性が多く報告されている。CCHS においても約 24.4%~66.7% に NPPV が使用されており、我が国においても 39% で使用されている^{1),2)}。また、44% の患者に発達の遅れがあると報告もされている¹⁾。発達期の小児における呼吸管理方法が適切に行われないと、低酸素血症や高炭酸ガス血症などの影響により、発達へ影響するが、呼吸管理方法の差異と発達予後との関係は不明である。また、非侵襲的呼吸管理の一つの横隔神経ペーシングは米国、イタリア、ドイツの報告の 196 例の

CCHS 患者のうち 35 名（18%）に使用されているが¹⁾、我が国においては経験が殆どなく、全国調査においても我々の施設における 1 例のみである²⁾。そこで、今回は横隔神経ペーシングの海外での状況を調査し、その有用性や問題点検討した。また、横隔神経ペーシングの導入により医療経済的におよぼす影響について検討した。

B. 方法

現在米国の CCHS に対する横隔膜ペーシングは Avery 社であるが、今後日本に Synaps 社の Neu Rx® が導入される可能性が高く、その違いを検討した。横隔神経ペーシングが CCHS のみではなく、高位脊椎損傷患者や筋萎縮性側索硬化症（Amyotrophic lateral sclerosis ALS）の呼吸筋力低下による呼吸不全への治療として用いていることから、海外の文献をもとにその違いを検討した。

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。概算方法は平成 24 年度診療報酬の保険点数を基に算出した。横隔神経ペーシングの治療費は本症例が米国で植え込み術を施行した時の費用を参考に、我が国で同等と思われる手術の診療報酬点数を基に計算した。また、横隔神経ペーシングの維持費として、心臓ペースメーカー管理指導料の保険点数を基に計算し、30 年間での合計医療費として算出した。

(倫理面への配慮)

研究に関しては本人および家族の同意を得ておこなった。

C. 研究結果

我が国での唯一のCCHSの呼吸管理として横隔神経ペーシング症例を報告する。症例は現在 20歳、男児。出生直後より無呼吸があり気管挿管、人工呼吸管理。Hirshsprung病を合併しており、根治術を施行している。臨床症状および換気応答検査によりCCHSの診断となる。5か月時に気管切開を受けた。11歳時にロサンゼルス小児病院へ渡米し、胸腔鏡下横隔神経ペーシング植え込み術を施行した。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か月時に夜間の陽圧人工呼吸から離脱し、気管切開チューブ抜去閉鎖した。その後、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、夜間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を横隔神経ペーシングに併用して呼

吸管理している。

横隔神経ペーシングは夜間睡眠時に呼吸回数 18回、吸気時間 1.0秒で設定していた。NPPVの設定は ST モードで IPAP 12cmH₂O EPAP 4cmH₂O の RR 18 の設定である。

小児における横隔神経ペーシングの現状

小児の横隔神経ペーシングの文献による現状を表 1 に示した。従来の機器の Avery 社 Mark IVは通常胸腔内の両側の横隔神経に電極を装着し、リード線で腹部の皮下に埋め込まれたレシーバーと接続する。体外式のトランスミッターでペーシングする (図 1)。Avery 社の資料では 40 年間に CCHS および頸髄損傷患者に約 2000 例の実績がある。

ロサンゼルス小児病院⁴⁾では 9 か月から 15 歳と幅広い年齢で手術が施行されているが、最近では胸腔鏡下での両側の横隔神経に電極を植え込む方法になっている。半数の症例で気管切開の抜去ができています。術後合併症としてリード線の断裂やレシーバーの交換が少数 2 例にあり、再手術が必要となっている。モントリオール小児病院⁵⁾では 1.5 歳から 8 歳の平均 4 歳の年齢で手術をおこなっており、リード線の断裂やレシーバーの交換の頻度が高い。低年齢での植え込みでは身長がのびることによるリード線の短縮が予測され、学童期になってからの植え込みの方が安定するのかもしれない。

一方 Synaps 社の Neu Rx[®]は腹部の横隔膜の筋層内に電極を装着し、体外式のペースメーカーとリード線で接続する (図 2)。近年では年間 275 名の脊髄損傷の患者に使用され、既に臨床使用は 10 年以上経過している。2000 年 3 月

より 2007 年 9 月までに 88 名に腹腔鏡による装着手術が行われ、その内訳は 50 例の 脊髄損傷患者と 38 例の ALS (18 歳から 74 歳) 患者であった。脊髄損傷の患者は受傷後の 3 か月~27 年の時期に植え込み、96%の患者が DPS を使用し、人工呼吸器から離脱できた。ALS では人工呼吸依存になる時間を 24 カ月延長することができた。今のところ、FDA は CCHS には承認していない。Onders 等は小児における横隔膜筋肉内のペースメーカーの植え込み術の報告している⁵⁾。患者は 6 例で年齢は 7 歳から 17 歳で平均 3.2 年の使用期間であった。高位頸髄損傷が 5 例、脳幹部腫瘍患者が 1 例であった。脳幹部腫瘍の患者は死亡したが、残りの 5 例は 1 日のうち 14 時間以上横隔膜ペーシングをおこない、呼吸器から離脱できている。

医療コスト

表 2 のごとく診療報酬点数で計算すると宅人工呼吸管理が気管切開の場合、毎月のコストは ¥122,040 で、NPPV の場合 ¥92,800 である。しかしこれには、気管切開に関しては気管切開に必要な医療費や人工呼吸器の維持管理に必要な患者や家族の持ち出し分 (消耗品や電気代など) は計上されていない。一方横隔膜神経ペーシングは渡米した本症例において、ペースメーカー装置代 \$64,846、入院費 (看護、検査、麻酔、手術代含む) \$80,243 で合計 \$145,089 かかった。今回胸腔鏡を使用した同等の手術の費用として推定し、¥7,319,000 で渡米治療の約半分と推定している。毎月のコストは診療報酬の心臓ペースメーカー遠隔モニタリング指導管理料の ¥5,500 と同等と仮定すると、毎月の維持管理費が人工呼吸管理の 20 分の 1 で済む。そ

れぞれの呼吸管理方法を 30 年間継続したと仮定した場合、気管切開人工呼吸管理 (TPPV) は ¥43,934,400、マスクによる非侵襲的人工呼吸管理 NPPV は ¥33,408,000、横隔膜神経ペーシングは ¥9,299,000 となり、4 分の 1 から 3 分の 1 の医療費と推定された。

D. 考察

呼吸管理方法と患者の神経発達予後に関して考察する。苛原らが日本小児神経学会に報告した CCHS 23 例の呼吸管理方法と発達予後の関連を調べた研究³⁾では気管切開群 16 例と NPPV 群 10 例で比較検討をおこなっている。気管切開群には気管切開で呼吸管理を開始し、NPPV に移行した 4 例が含まれていて、NPPV 群は最初からマスク換気のみ群である。運動発達では両群ともほぼ遅滞はなかった。精神発達に関しては、41%でほぼ正常発達で、発達遅滞が 50%、不明 9%であった。気管切開群と NPPV 群との比較では気管切開群で精神発達は良い傾向を認めていた。気管切開時期と発達遅滞に関しては気管切開時期が遅いほど精神発達遅滞の危険率が高くなる傾向があった。CCHS の中枢性無呼吸の重症度と神経発達と因果関係があるのか、呼吸管理の方法で変わるのか不明な点も多い。今後も症例数を増ややして解析することで、呼吸管理の指針とすることが可能と思われた。呼吸管理を安全に行う上で、重要な所見とも判断できる。

また、患者管理の安全性の面では、乳幼児期、小児期には気管切開管理による人工呼吸管理が NPPV で気道が不十分な状況、マスクのずれによる呼吸不全の悪化、成長期の顔面に対する

長時間マスクの鼻周囲顔面骨への圧迫による変形の問題があげられる。

本研究により、Synaps 社の Neu Rx が横隔神経ペーシングとして CCHS にも利用できる可能性があることが分かった。小型軽量で体外式であるが、リード線が身体から出る事などの特徴もあり、長期間使用の問題となるかもしれない。

横隔神経ペーシングはその利点として、CCHS 患者が日中の眠気時や勉強などの集中時に低換気になることをしばしば経験する。その時に気管切開人工呼吸管理や NPPV と異なり、ペースメーカー本体も携帯すれば気軽にペーシングが可能なところである。

E. 結論

CCHS の呼吸管理方法と神経発達予後との関係がある可能性があり、NPPV の開始年齢や呼吸管理の選択には慎重を要する。

横隔膜ペーシングは気管切開や人工呼吸器から離脱できるため、生活の質の改善に役だっている。また長期間使用では他の人工呼吸管理に比較して医療コストの削減になる可能性がある。

文献

- 1) Vanderlaan M, et al : Epidemiologic survey of 196 patients with congenital central hypoventilation syndrome. *Pediatr Pulmonor* 2004 ; 37 : 217-229
- 2) 長谷川久弥, 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* 2008 ; 19 : 80-84

- 3) 苛原香, 他 : 本邦における先天性中枢性低換気症候群の発達予後と呼吸管理. 第 55 回日本小児神経学会 2013 年 5 月
- 4) Shaul DB, et al : Thoracoscopic placement of phrenic nerve electrodes for diaphragmatic pacing in children. *J Pediatr Surg* 2002; 37 : 974
- 5) Onders RP, et al : First reported experience with intramuscular diaphragm pacing in replacing positive pressure mechanical ventilators in children. *J Pediatr Surg* 2011 ; 46 : 72-76
- 6) Alli A, et al : Diaphragmatic pacing for treatment of congenital central hypoventilation syndrome. *J Pediatr Surg* 2008; 43 : 792-796

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 鈴木康之 : 人工呼吸管理とリスクマネジメント. *小児科診療* 2009 ; 85 : 1839-1846
- 鈴木康之 : 呼吸管理のモニタリング. *小児科* 2013 ; 54 : 159-167
- 鈴木康之 : 在宅人工呼吸療法. *周産期医学* 2013 ; 43 : 1437-1440

表 1 小児の横隔神経ペーシング比較

	ロサンゼルス小児 ⁴⁾	Case Medical Center ⁵⁾	Montreal Children's ⁶⁾
導入時期	1980-2005	2000-2010	不明
製品	Avery	Synaps NeuRx	Avery
人数	19	6	6
男女比	M : F = 11 : 8	?	M : F = 2 : 4
開始年齢	9 か月～15 歳 (平均 6.2 歳)	5 歳～17 歳	1.5～8 歳 (平均 4 歳)
継続	25 年		9 年～21 年
適応疾患	CCHS	16	0
	SCI	1	5
	ALS	0	0
	Chiari 奇形	2	0
	脳幹部腫瘍	0	1
手術方法	開胸	9	4
	胸腔鏡(内視鏡)	10	6
気管切開抜去	4/8		
使用時間	16 名使用中	2 名 24 時間	
合併症	術後感染	2	1
	リードワイヤー損傷	3	4
	レシーバー交換	3	4
再手術時期	7.5 年		?
死亡	2(器械と無関係)	1(尿路感染敗血症)	0

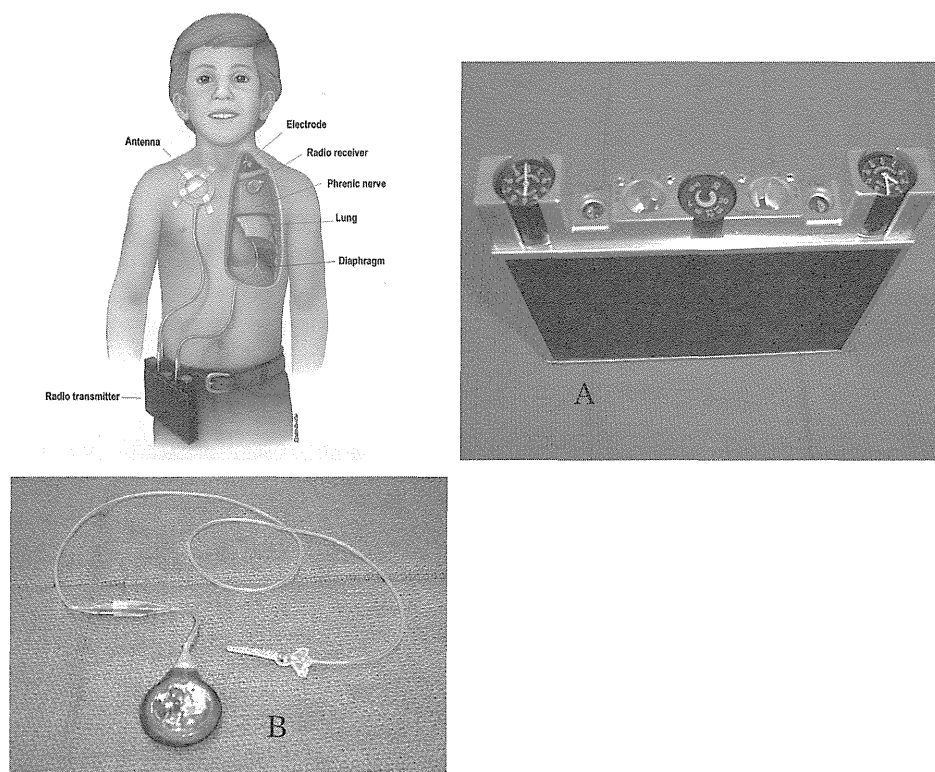
CCHS: Congenital Central Hypoventilation Syndrome SCI: Spinal cord injury, ALS: Amyotrophic lateral sclerosis

表2 医療費比較表

	TPPV	NPPV	DP
気管切開チューブ (月)	4,240		
気管切開人工鼻加算 (月)	15,000		
在宅人工呼吸管理指導 (月)	28,000	28,000	
呼吸器 (陽圧式) 加算 (月)	74,800	64,800	
(仮) ペースメーカー本体			6,000,000
(仮) 植え込み手術代			319,000
(仮) 入院費 (麻酔、薬、入院)			1,000,000
(仮) ペースメーカー管理料 (月)			5,500
毎月の費用	122,040	92,800	5,500
30年間の費用	43,934,400	33,408,000	9,299,000

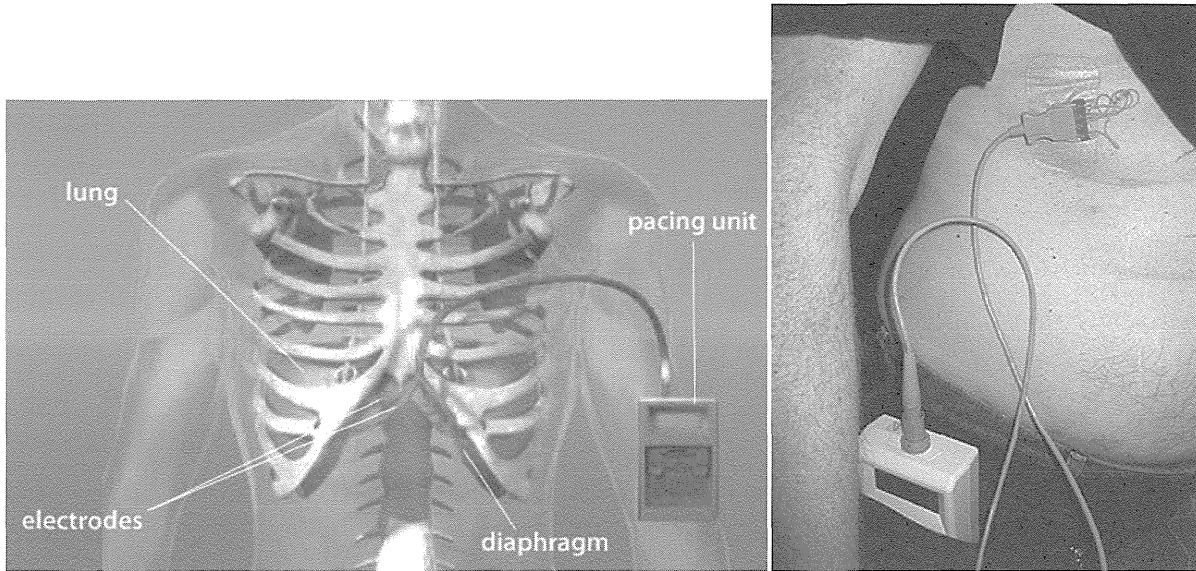
TPPV：気管切開人工呼吸 NPPV：非侵襲的陽圧人工呼吸 DP：横隔神経ペーシング

図1 Avery 社横隔神経ペーシング



左右の横隔神経に電極を装着し、電極とリード線で接続されたレシーバー (B) を皮下に植え込む。アンテナをトランスミッター (Mark IV) A に接続する。本体重量 540g と小型軽量

図 2 Synaps 社 Neu Rx®横隔神経ペーシング



腹腔鏡を使用して、左右の横隔膜に電極を 4 か所装着する。本体は体外

Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ

雑誌

発表者名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
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 <i>PHOX2B</i> gene presenting as central sleep apnea.	J Clin Sleep Med	10	327-329	2014
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
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
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
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
長谷川久弥	重症心身障害児者における気道病変—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
鈴木康之	在宅人工呼吸療法	周産期医学	43	1437-1440	2013
鈴木康之	呼吸管理におけるモニタリング	小児科	54	159-167	2013

IV. 研究成果の刊行物・別刷



A Case of Congenital Central Hypoventilation Syndrome with a Novel Mutation of the *PHOX2B* Gene Presenting as Central Sleep Apnea

Yuko Amimoto, M.D.¹; Kenji Okada, Ph.D.¹; Hiroshi Nakano, Ph.D.²; Ayako Sasaki, Ph.D.³; Kiyoshi Hayasaka, Ph.D.³; Hiroshi Odajima, Ph.D.¹

¹Department of Pediatrics, Fukuoka National Hospital, Fukuoka, Japan; ²Sleep Disorders Center, Fukuoka National Hospital, Fukuoka, Japan; ³Department of Pediatrics, Yamagata University School of Medicine, Yamagata, Japan

Congenital central hypoventilation syndrome (CCHS) is a rare disease characterized by abnormal autonomic control of breathing resulting in hypoventilation. We report an infant girl with CCHS who presented with central sleep apnea, which was first demonstrated by polysomnography when the infant was 5 months old. She was heterozygous for the novel 590delG mutation of *PHOX2B*, which is classified as a non-polyalanine repeat mutation (NPARM). This mutation is considered to be

associated with a relatively mild phenotype.

Keywords: Central sleep apnea, congenital central hypoventilation syndrome (CCHS), *PHOX2B*

Citation: Amimoto Y; Okada K; 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* 2014;10(3):327-329.

Congenital central hypoventilation syndrome (CCHS), which was first described by Mellins et al. in 1970, is a rare congenital disease characterized by hypoventilation.¹ Amiel et al., Sasaki et al., and Weese-Mayer et al. identified the paired-like homeobox 2B (*PHOX2B*) gene mutation in CCHS patients.²⁻⁴ Subsequently, Weese-Mayer and colleagues identified mutations in exon 3 of the *PHOX2B* gene in all patients with the CCHS phenotype.⁵ Currently, identification of a *PHOX2B* mutation is required to confirm the diagnosis of CCHS. CCHS patients characteristically demonstrate alveolar hypoventilation with diminutive tidal volumes and monotonous respiratory rates during sleep, and in severe cases, also during wakefulness.⁵ Affected individuals have diffuse autonomic nervous system dysregulation (ANSD), with anatomical manifestations such as the risk of tumor development. McConville et al. identified two *PHOX2B* mutations (600delC, a frameshift mutation and G197D, a missense mutation) as a rare cause of non-syndromic neuroblastoma, which indicates that the underlying *PHOX2B* mutational mechanism influences the risk of tumor and suggests that the position of missense mutations may influence the resulting phenotype.⁶

We report an infant with CCHS who presented with central sleep apnea, which was first demonstrated by polysomnography (PSG) when the infant was 5 months old. She was heterozygous for the novel 590delG mutation of *PHOX2B*.

REPORT OF CASE

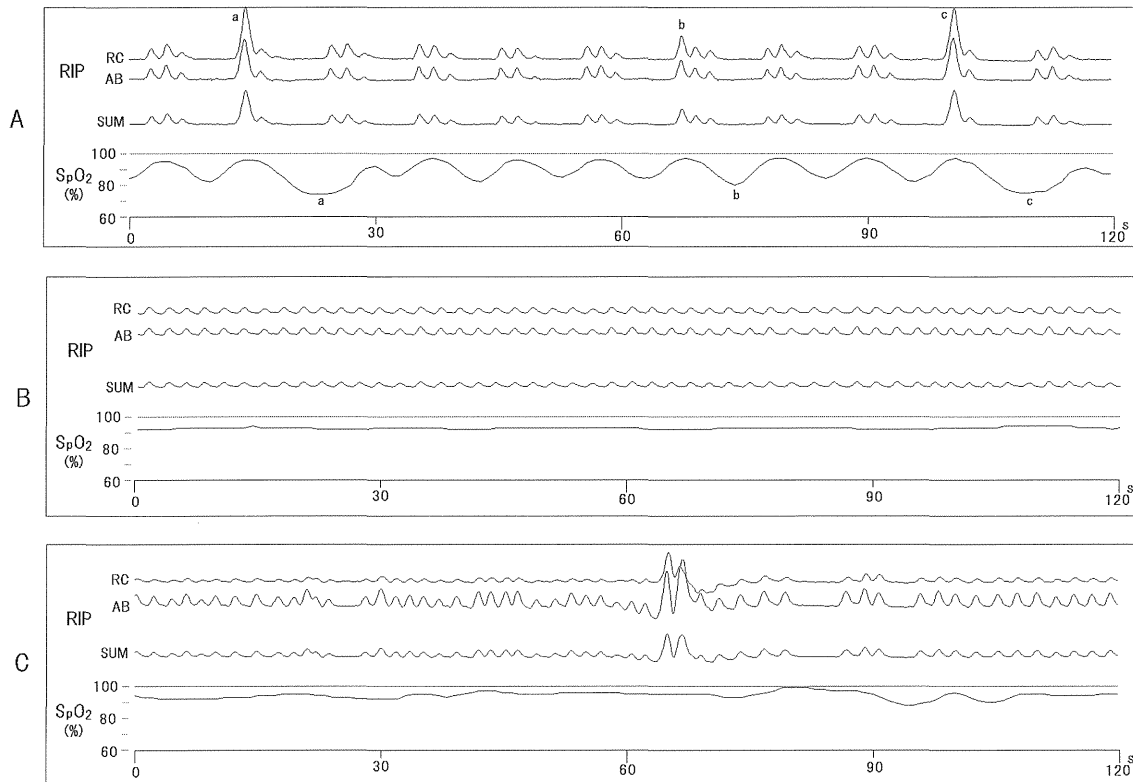
The patient was a 5-month-old girl delivered by Cesarean section performed for obstructed labor at 40 weeks of gestation without any other complication during pregnancy and delivery. The Apgar scores were 8 at 1 min and 9 at 5 min. She was born to healthy parents without consanguinity: a 33-year-old father

and a 23-year-old mother. No relatives of either parent suffered from sleep disorders. Three of the infant's grandparents had undergone surgery under anesthesia without any problems of respiratory management. Neither the parents nor the siblings showed any signs of Hirschsprung disease, tumors of neural crest origin, or other symptoms suggestive of ANSD.

The patient was admitted to NICU because of frequent episodes of respiratory arrest for a few seconds at the onset of sleep on the day of birth. There were no rales or heart murmurs. The muscle tone was good. Venous blood gas analysis revealed a PvCO₂ of 32.7 mm Hg in room air. There were no abnormalities on x-ray examination of the chest/abdomen, examination of the cerebrospinal fluid, or ultrasound examination of the brain and heart. The patient was discharged from the NICU one month after birth under home oxygen therapy; supplemental oxygen by nasal cannula (2 L/m) during sleep with SpO₂ monitoring was prescribed at discharge. She was brought to the hospital in which she was born at 5 months of age with a history of frequent episodes of apnea and hypoxemia (lowest SpO₂ ≈ 70%) observed during sleep, and was hospitalized at the Fukuoka National Hospital for investigation of the etiology of her condition.

Initial vital signs at admission revealed an SpO₂ of 96% (room air), pulse rate of 134 beats/min, respiratory rate of 34/min, and body temperature of 36.0°C. Physical examination was unremarkable; the color and tone were good. Arterial blood gas analysis was normal (SaO₂ 96.2%, PaO₂ 85.2 mm Hg, PaCO₂ 44.0 mm Hg, HCO₃⁻ 25.4 mmol/L, and pH 7.379) while awake in room air. The complete blood cell count and blood chemistry profile were within normal limits. There were no abnormalities on chest x-ray, ultrasound examination of heart, abdomen or brain, electrocardiogram, laryngoscopy, electroencephalogram, brain MRI, or examination of vanillylmandelic acid (VMA)/

Figure 1—Representative traces of the respiratory pattern during sleep.



SpO₂ was measured with a toe probe. Therefore, there is a lag time between change in RIP signal and change in SpO₂ (≈ 10 s). (A) NREM sleep. Frequent central apnea episodes are seen. Marked increase in tidal volume associated with profound desaturation was observed (a-c). (B) NREM slow wave sleep. Regular breathing pattern is seen. The SpO₂ is slightly reduced. (C) REM sleep. Irregular breathing and sporadic central apnea episodes are seen.

homovanillic acid (HVA) excretion in the urine. These results suggested the absence of any primary pulmonary, cardiac, or neuromuscular disease, or brainstem disorder.

Diagnostic PSG was performed without supplemental oxygen administration. The PSG revealed almost normal sleep architecture except for relatively frequent awakenings during night. The respiratory signals showed frequent central apnea episodes, with an apnea-hypopnea index (AHI) of 161/h. The mean apnea duration of the central apnea episodes was 5 s (range 3-24 s). The apnea events caused recurrent SpO₂ drops without associated arousal response. The lowest SpO₂ recorded was 45%. The frequency of central apnea episodes was greater during NREM sleep than during REM sleep (178/h vs. 96/h). During NREM sleep, the frequency of central apnea episodes and desaturation were the severest at sleep onset (**Figure 1A**), becoming milder as time went by. There were also stable NREM slow wave sleep periods with a regular respiratory rhythm and a slightly reduced oxygen saturation level (SpO₂ 91% to 93%) (**Figure 1B**), suggesting the existence of only mild hypoventilation. The mean SpO₂ during PSG was 93.2%.

Genetic study was performed using peripheral blood cells. On amplification and sequencing of the *PHOX2B* gene, heterozygosity for a novel 590delG mutation of *PHOX2B* was detected; on this basis, the infant was diagnosed as having CCHS. Although we recommended a genetic study of the

patient's family, only the patient's mother gave consent for such a study, which yielded a normal result.

We introduced noninvasive positive pressure ventilation (NIPPV) for the treatment of central sleep apnea. The initial settings for the NIPPV were: inspiratory positive airway pressure (IPAP) 8 cm H₂O, expiratory positive airway pressure (EPAP) 4 cm H₂O, respiratory rate (RR) 20 breaths/min, inspiration time 0.6 seconds. PSG under NIPPV revealed a marked decrease in the frequency of the central apnea episodes; the AHI was 10.5 and the mean SpO₂ during the PSG was 98.0%. The mean apnea duration was 7 s (range 4-12 s). The lowest SpO₂ recorded was 85%. However, three-fourths of the apnea-hypopnea episodes were classified as obstructive or mixed type, indicating inadequate NIPPV settings. Therefore, the pressure setting was increased.

DISCUSSION

We report a case of CCHS presenting as severe central sleep apnea with a novel mutation of the *PHOX2B* gene. Previous studies have reported various types of *PHOX2B* gene mutations in patients with CCHS. The present case had a novel mutation, namely, a 590delG mutation, of the *PHOX2B* gene.

It is reported that central sleep apnea is a relatively common phenomenon in normal infants.⁷ However, the frequency of