

central apnea events in this case was extremely high, suggestive of an unusual etiology, which was the reason for our considering genetic testing for CCHS.

PHOX2B is the disease-defining gene for CCHS. Approximately 90% of individuals with the CCHS phenotype are heterozygous for a polyalanine repeat expansion mutation (PARM), and the remaining approximately 10% of individuals with CCHS are heterozygous for a non-PARM (NPARM) (including missense, nonsense, and frameshift mutation) in the *PHOX2B* gene.⁵ In this case, 590delG, a frameshift mutation (NPARM), was found in exon 3 of the *PHOX2B* gene. In contrast to the PARMs, the majority of NPARMs occur *de novo* and are associated with very severe phenotypes, including Hirschsprung disease with extensive gut involvement, need for continuous ventilatory support, and increased tumor risk.⁵ Most NPARMs are considered to act in a dominant-negative and gain-of-function manner and to be associated with severe phenotypes. However, at present, our patient does not have any severe complications, except the need for ventilatory support during sleep. A few similarly located frameshift mutations (618delC, 577delG) were detected in families with milder phenotypes showing variable penetrance.⁸ The 590delG mutation is expected to produce p.G197Afs*111, which may have a milder pathogenic effect than other NPARMs. We could not confirm the penetrance because the father refused to provide a specimen.

CCHS patients usually present with hypoventilation and hypoxemia. They lack both the hypercapnic ventilatory response and hypoxic ventilatory response.^{9,10} In this case, while the central sleep apnea was severe, the hypoventilation seemed relatively mild, even during sleep. Although we did not perform tests for ventilatory responses, we think that the patient had a relatively preserved ventilatory response to hypercapnia or hypoxia, because she showed repetitive short desaturation-resaturation cycles, and not sustained severe desaturation during sleep. Moreover, the patient responded to severe desaturation with marked increase in the tidal volume, which also suggested preserved ventilatory responses. These observations and the presumably normal ventilatory control in the awake state, suggested by the normal PaCO₂, indicate that the degree of hypoventilation in this patient was considerably mild in the spectrum of CCHS. This notion was also supported by the absence of overt respiratory arrest in the first 5 months of life in the absence of any ventilatory support. We speculate that the incompletely preserved ventilatory response was the reason why this patient presented with central sleep apnea rather than severe hypoventilation.

Although positive pressure ventilation via tracheostomy is recommended during the first several years of life when brain growth and development requiring normoxia occurs,⁵ we

selected NIPPV for the treatment of central apnea because of the family's strong desire to avoid tracheostomy and the above-mentioned relatively preserved ventilatory responses. However, there are a few risks associated with this line of management that should be borne in mind during the follow-up period: the risk of development of mid-face hypoplasia and the uncertainty of prevention of central apnea.⁵ Therefore, careful follow-up of the respiratory status and also monitoring for possible complications of NIPPV as well as emergence of neural crest tumor.⁵

This case had a novel mutation of *PHOX2B* NPARM, and suggested that the severe central sleep apnea is a phenotype of this genotype. This case experience suggests that children with severe central sleep apnea need not only neurological examination, but also genetic testing for mutations of the *PHOX2B* gene.

REFERENCES

1. Mellins RB, Balfour HH Jr, Turino GM, Winters RW. Failure of autonomic control of ventilation (Ondine's curse). *Medicine (Baltimore)* 1970;49:487-526.
2. Amiel J, Laudier B, Attie-Bitach T, et al. Polyalanine expansion and frameshift mutations of the paired-like homeobox gene *PHOX2B* in congenital central hypoventilation syndrome. *Nat Genet* 2003;33:459-61.
3. Sasaki A, Kanai M, Kijima K, et al. Molecular analysis of congenital central hypoventilation syndrome. *Hum Genet* 2003;114:22-6.
4. 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* 2003;123:267-78.
5. Weese-Mayer DE, Berry-Kravis EM, Ceccherini I, Keens TG, Loghmanee DA, Trang H. An Official ATS Clinical Policy Statement: Congenital Central Hypoventilation Syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;181:626-44.
6. McConville C, Reid S, Baskcomb L, Douglas J, Rahman N. *PHOX2B* analysis in non-syndromic neuroblastoma cases shows novel mutations and genotype-phenotype associations. *Am J Med Genet A* 2006;140:1297-301.
7. McNamara F, Sullivan CE. Sleep-disordered breathing and its effects on sleep in infants. *Sleep* 1996;19:4-12.
8. Weese-Mayer DE, Rand CM, Berry-Kravis EM, et al. Congenital central hypoventilation syndrome from past to future: model for translational and transitional autonomic medicine. *Pediatr Pulmonol* 2009;44:521-35.
9. Fleming PJ, Cade D, Bryan MH, Bryan AC. Congenital central hypoventilation and sleep state. *Pediatr* 1980; 66: 425-8.
10. Guilleminault C, McQuitty J, Ariagno RL, et al. Congenital central alveolar hypoventilation syndrome in six infants. *Pediatrics* 1982;70:684-94.

SUBMISSION & CORRESPONDENCE INFORMATION

Submitted for publication May, 2013

Submitted in final revised form October, 2013

Accepted for publication October, 2013

Address correspondence to: Yuko Amimoto, M.D., Department of Pediatrics, Fukuoka National Hospital, 4-39-1, Yakatabaru, Minami-ku, Fukuoka-city, Fukuoka, 811-1394, Japan; Tel: +81-92-565-5534; Fax: +81-92-566-0702; E-mail: yuyuyun0101@yahoo.co.jp

DISCLOSURE STATEMENT

This was not an industry supported study. The authors have indicated no financial conflicts of interest.

先天性中枢性低換気症候群の現況と展望

Congenital central hypoventilation syndrome: paradigm shifts and future prospects

早坂 清 佐々木綾子

Abstract

Congenital central hypoventilation syndrome (CCHS) is characterized by a failure of the automatic control of breathing during sleep, and is caused by the dominant *PHOX2B* mutation. *PHOX2B* encodes a highly conserved homeobox transcription factor with two short polyalanine tracts. More than 90 % of patients carry polyalanine expansion mutations (PARM) in the polyalanine tract of 20 residues and less than 10 % of the patients have missense, nonsense, or frameshift mutations (non-PARM). Approximately 25 % of the patients with PARM inherited the mutation from asymptomatic parents with somatic mosaicism or few affected parents. Molecular analysis can provide the definite diagnosis and clinically useful information. Model mouse experiments and MRI study of the patients will contribute to understanding the pathogenesis and development of new treatment strategy.

Key words: congenital central hypoventilation syndrome, *PHOX2B*, polyalanine, late onset central hypoventilation syndrome

はじめに

覚醒時における呼吸は、血中の炭酸ガスや酸素濃度および pH を感知する化学受容器や肺の伸展受容器などからのシグナルが呼吸中枢で統合され、更に大脳を含む上位構造からの制御も受け調節されている。一方、睡眠時(特に non-REM 期)における呼吸は、主として化学的調節機構により制御されている(図 1)。

先天性中枢性低換気症候群 (congenital central hypoventilation syndrome: CCHS) (MIM 209880) は、呼吸中枢の化学的調節機構の先天的な異常により、主に睡眠中に、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、欧米の報告では、出生 5 万-20 万人に 1 人と推

定されている。国内の詳細なデータはないが、著者らの解析からは我が国でも少なくとも出生約 10 万人に 1 人検出されている。

病因遺伝子 *PHOX2B* が解明され、本症の概要が明らかにされるとともに、*PHOX2B* 遺伝子改変マウスの解析から病態が解明され始めている。本稿では、これらを踏まえて解説する。

1. 臨床

1) 症 状

典型的な症例では新生児期より睡眠時に認められる中枢性の無呼吸・低換気の特徴とし、重症例では、覚醒時にも低換気が認められる。病因が *PHOX2B* 変異と確認されたことから、乳児期～成人期に発症する非典型的な症例、late

Kiyoshi Hayasaka, Ayako Sasaki: Department of Pediatrics, Yamagata University School of Medicine 山形大学医学部 小児科学教室

0047-1852/14/¥60/頁/JCOPY

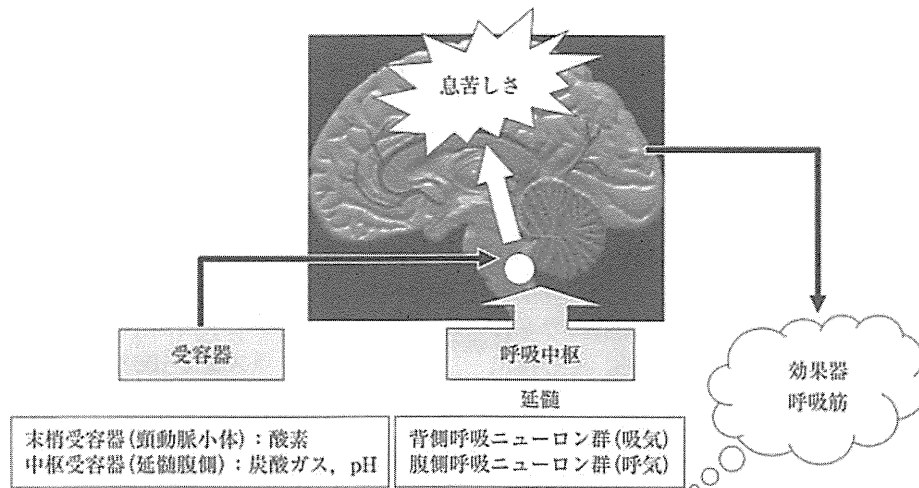


図1 呼吸の化学的調節機構

onset central hypoventilation syndrome (LO-CHS)の存在も明らかにされた。ただし、LO-CHSの約30%には*PHOX2B*変異が検出されない。CCHSでは、明らかな循環器・呼吸器疾患、筋・神経疾患、代謝性疾患、先天奇形などが認められないことが定義となっている。換気障害に気づかれず、換気障害の結果として生じた肺高血圧や心不全と診断されたり、apparent life threatening event (ALTE)を呈する症例も存在する¹⁾。

合併症としては、巨大結腸症(Hirschsprung病)(約20%)、神経芽細胞腫(約6%)、自律神経系の異常(心拍の呼吸性変動の低下、洞結節不全や房室ブロックなどの不整脈、便秘、食道蠕動異常、胃食道逆流症、低体温、痛覚異常、瞳孔異常、涙液分泌異常、発汗異常、体温調節障害など)があり、これらは神経堤の分化異常により説明される。加えて、低血糖や食後高血糖の報告もあり、前者は高インスリン血症、後者は自律神経の障害による血糖の調節機構の障害が考えられている¹²⁾。

中枢神経系の症状として軽度の精神発達障害や視覚認知障害が報告されている。MRIでは脳幹および小脳から前脳にわたる多くの部位の構造異常が報告され、拡散強調画像では中脳、大脳脚、橋、外側延髄、小脳、上小脳脚交差や小脳脚の軸索、上下小脳脚などの髄鞘形成障害が

表1 睡眠時無呼吸症候群の分類

1) 中枢性睡眠時無呼吸症候群
(1) 一次性
congenital central hypoventilation syndrome
late-onset central hypoventilation syndrome
Arnold-Chiari 奇形
特発性視床下部機能不全
(2) 二次性
外傷
梗塞
感染
腫瘍
頭蓋内圧亢進 など
2) 閉塞性睡眠時無呼吸症候群
アデノイド(口蓋扁桃肥大) など
3) 混合性睡眠時無呼吸症候群
生理学的には閉塞性の重症と考えられる

報告されている。また、脳梁における運動、認知、会話、眼球運動調節にかかわる神経線維の減少が報告されている³⁾。これらの中枢神経系の障害では、低換気による低酸素障害に基づく二次的病変を念頭に置く必要がある。

2) 診断

本症の病態は、高炭酸ガス血症と低酸素血症に対する呼吸中枢の換気反応の欠如もしくは低下と考えられており、睡眠ポリソムノグラフィを用いて睡眠時の中枢性の低換気を確認する。表1に鑑別上重要な睡眠時無呼吸症候群の分類

を示す。呼吸機能検査では、標準的な検査に加えて、炭酸ガスに対する換気応答試験を行い診断される。新生児における呼吸機能検査には熟練を要し、近年、病因の解明に伴い、*PHOX2B* 遺伝子解析により診断される症例が増加している。

3) 治療

安全な呼吸管理が求められる。欧米における治療指針では、生後数年は気管切開のもと陽圧式人工呼吸器を用いて管理する。その後にバイパップ(bilevel positive airway pressure: BiPAP)、胸郭外陰圧式人工呼吸器(continuous negative extrathoracic pressure ventilation: CNEP)や横隔膜ペーシングなどを用いて管理する¹⁾。低換気が睡眠時のみに認められる症例では睡眠時のみに、覚醒時にも認められる症例では覚醒時にも呼吸を管理する。国内では、新生児期からBiPAPを用いることが少なくなく、外見を気にする保護者の日本人気質による影響が考えられる。しかし、安全面および顔面骨の変形をきたすことから推奨されない。横隔膜ペーシングは、患者の行動範囲を広げ生活の質を高めるが、国内では一般的でなく、欧米で実施された1例のみ存在する。

4) 予 後

フランスからの報告では、死亡率は38%、死亡例の中央値は3カ月であり、主な死因は肺性心、肺炎、窒息である²⁾。長谷川らによる国内の37症例の報告では、7例(19%)が死亡しており、22例では診断後の障害は進行せず、8例には障害を認めていない³⁾。今後、診断法および呼吸管理法の向上により予後の改善が期待される。

2. 病 態

1) 病因遺伝子 *PHOX2B* と変異

PHOX2B と病因が特定される前には、神経堤の分化誘導にかかわる多くの遺伝子、*RET*、*GDNF*、*EDN3*、*BDNF*、*HASH1*、*PHOX2A*、*GFRA1*、*BMP2*、*ECE1* などの変異が報告されていた。しかし、いずれも少数であり、伸長変異検出法の改善により *PHOX2B* 変異も検出さ

れたことから、これらの変異の有無にかかわらず、*PHOX2B* 変異がCCHSの一次的病因であることが明らかにされた^{1,6,7)}。

PHOX2B(MIM 603851)は、染色体4p12に位置し、約5Kbの大きさで、3つのエクソンから構成される。この遺伝子は、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(図2)。アミノ酸配列は、チンパンジー、ラット、マウスまで100%一致しており、哺乳動物における重要な役割を示唆している。後述するように、*PHOX2B* 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。

症例は変異のヘテロ接合体であり、優性遺伝形式をとる。90%以上の症例には、20ポリアラニン鎖における4-13アラニンの伸長変異(24-33ポリアラニン変異)(polyalanine repeat expansion mutation: PARM)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(nonpolyalanine repeat expansion mutation: NPARM)が検出される(図2)^{1,6,7)}。

伸長変異の遺伝について、ほとんどの変異は *de novo* の変異と考えられてきた。しかし、感度の高いフラグメント解析を用いて両親のゲノムDNAを解析すると、伸長変異の約25%はモザイクの親や遺伝子変異を有する無症状の親(不完全浸透を示す24もしくは25ポリアラニン変異を有する)およびLO-CHSに罹患している親からの遺伝であることが明らかにされた^{8,9)}。フラグメント解析は、モザイク率2%まで検出可能な鋭敏な方法であり、本解析により次子への遺伝の危険性が判明すると考えられたが、最近、性腺モザイクの一報告があり、末梢血のゲノムDNAを用いた方法では、検出できない性腺モザイクの存在が明らかにされた¹⁰⁾。

伸長変異の由来について、アラニンのコドンはGCNであり、ポリアラニン配列はGC塩基の多い反復配列で、健康な人に短縮配列が多型として検出されることから、減数分裂時における不等交差により生成されると考えられてきた。

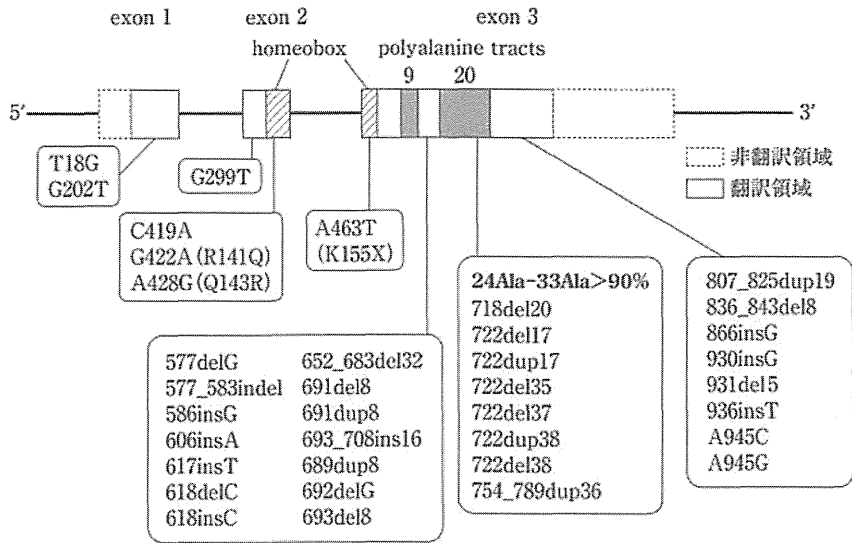


図 2 PHOX2B の構造と変異

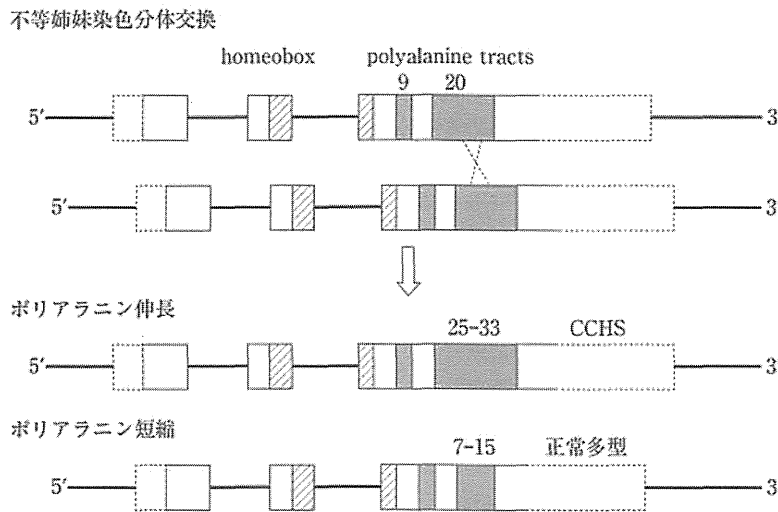


図 3 PHOX2B のポリアラニン伸長・短縮機構

しかし、著者らの解析から、*de novo* の変異は、父親の精子形成時における不等姉妹染色体分体交換により生成することが明らかにされた(図 3)¹⁰⁾。一方、変異の一部には姉妹染色体分体間の組換えでは説明できない変異が存在する。また、伸長アレルのモザイク例では、正常アレルと伸長アレルのみが検出され、短縮アレルは検出されず、不等姉妹染色体分体交換による生成機構では説明されない。ポリアラニン配列は GC 塩基の多い三塩基の反復配列であることか

ら二次構造をとりやすく、一部の症例やモザイク例においては、DNA の複製や修復時における複製フォークの停止そして異なる部位からの再開という生成機構が推定される¹²⁾。

2) 遺伝子型と臨床型について

25 ポリアラニン変異および一部の非アラニン伸長変異(NPARM)では、不完全浸透を示し、変異を有していても必ずしも発症しない。また、新生児期以降に発症する(LO-CHS)症例、呼吸器感染症罹患時や麻酔時に低換気が顕在化する

症例も存在する¹¹。合併症に関しては、巨大結腸症の合併は認めず、他の自律神経障害もほとんど認めない。最近、24 ポリアラニン変異のホモ接合体およびヘテロ接合体の症例が検出されており、25 ポリアラニン変異と同様に LO-CHS の発症や不完全浸透を示すことが推測される。26 以上のポリアラニン変異では、完全浸透を示し、すべて新生児期に発症する。また、巨大結腸症の合併頻度が高く、巨大結腸症の合併を認めなくとも、慢性の便秘を訴える症例が多く、胃食道逆流症を認める症例も存在する。一方、断端吻合術を施行した巨大結腸症においても、残存する腸管の神経叢の発達が悪い症例では術後も通過障害を認める。26 ポリアラニン変異では 25%、27 ポリアラニン変異では 67% の症例に、不整脈のためにペースメーカーの装着を要したという報告もある。伸長の長さにも比例し、他の自律神経系の異常を合併する頻度が高い。また、29 以上のポリアラニン変異では、神経節細胞芽腫、神経節細胞腫の報告があり注意を要する。

ミスセンス変異、ナンセンス変異やフレームシフト変異などのほとんどの非アラニン伸長変異(NPARM)を有する症例では、26 以上のポリアラニン変異を有する症例と同様に重症であることが多く、不整脈、巨大結腸症や神経芽細胞腫の合併も多く、心電図モニターや定期的な神経芽細胞腫のマーカー測定などによる経過観察が重要である。

3) モデルマウスおよび *in vitro* における発現実験

a. *Phox2b* ノックアウトマウス

Phox2b ノックアウトマウスのホモ接合体では、末梢化学受容器から呼吸の調節にかかわる中枢の形成が障害され、胎仔期に死亡する¹³。ヘテロ接合体では、新生仔期に高炭酸ガスや低酸素に対する換気応答の低下を一過性に認めるが、生後 10 日までには消失し成長する。CCHS としての症状を認めないことから、CCHS に検出される *PHOX2B* 変異は loss-of-function としてではなく、gain-of-function として作用することを示唆している。

b. Constitutive *Phox2b*^{27Ala/+} マウス

Phox2b アリルに 27 ポリアラニン変異をノックインしたマウスのヘテロ接合体では、生後間もなくからチアノーゼを呈し数時間で死亡する¹⁴。出生後の呼吸は、個体差が大きく、喘ぎ呼吸、無呼吸の混じる不安定な呼吸、浅く緩徐な呼吸など様々なパターンを示し、長時間の無呼吸が高頻度に認められる。炭酸ガスに対する換気応答を認めず CCHS 類似の症状を呈する。胎生 12.5 日には、pre-Böttinger 複合体の機能は認められるが、retrotrapezoid nucleus(RTN)/parafacial respiratory group(pFRG)における *Phox2b*⁺ニューロンの脱落が認められる(図 4)。後期胎仔においては RTN/pFRG が呼吸リズムの形成にも関与し、*Phox2b*^{27Ala/+}マウスの不安定な呼吸は、化学刺激による換気応答の障害と呼吸リズム形成の障害によると考えられる。

c. Conditional *Phox2b*^{27Ala/+}(=*Egr2*^{cre/+}*Phox2b*^{27Ala/cld/+})マウス

RTNに限局した 27 ポリアラニン変異導入マウスでは、RTN が形成されず、炭酸ガスに対する換気応答が認められない¹⁵。しかし、pCO₂ は正常に保たれ成長する。酸素に対する換気応答が認められることから、末梢化学受容器による調節機構が作動していることが考えられる。炭酸ガスに対する換気応答は、生後 3 週間では正常の約 20%、生後 4 カ月では約 40% と改善してくることから、頸動脈小体や脳の他の化学受容器(セロトニンニューロンやグリア細胞など)による代償機構の作動が推察される。constitutive *Phox2b*^{27Ala/+}マウスは、新生仔期に死亡することから、*Phox2b* は生命維持に重要な網様体などの形成にも重要な役割を果たしていることが推測される。

d. Constitutive *Phox2b*^{del5/+} および *Phox2b*^{del8/+} マウス

NPARM 変異を有する症例では、巨大結腸症や神経芽細胞腫を合併する頻度が高い。NPARM 変異のモデルである *Phox2b*^{del5/+} および *Phox2b*^{del8/+} マウスは、生後自発呼吸は認めず、数時間で死に至る¹⁶。RTN/pFRG ニューロンの欠失に加えて、*Phox2b* 依存性の顔面神経運動

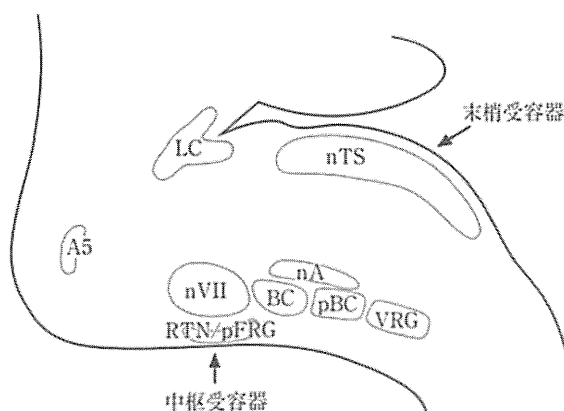


図4 *Phox2b*^{27Abv/+} マウス脳幹における
Phox2b⁺ ニューロンの脱落

Phox2b^{27Abv/+} マウスでは、RTN/pFRG における *Phox2b*⁺ ニューロンの脱落が認められる。

RTN/pFRG: retrotrapezoid nucleus/parafacial respiratory group.
BC: Bötzinger complex. pBC: pre-Bötzinger complex. VRG: ventral respiratory group. nA: nucleus ambiguus. nVII: nucleus facialis.
nTS: nucleus of the solitary tract. LC: locus coeruleus.

(文献¹⁴より改変)

核と迷走神経背側運動核の低形成～欠失も認められ、腸管の自律神経節に関しても低形成～欠失が認められる。胎仔における腸管および交感神経節の前駆細胞では、Sox10の発現が持続し、増殖が抑制され、グリア細胞系への分化が促進している。野生型 *Phox2b* による dopamine β -hydroxylase に対する転写促進作用を dominant-negative に抑制し、Sox10 に対する転写抑制作用を打ち消し、促進的に作用する。*Phox2b* による Sox10 の発現調節機構は、自律神経節の正常発達に重要な役割を果たしていると考えられる。

4) PHOX2B の発現と機能

PHOX2B は、神経細胞の分化誘導に重要な役割を果たしている転写因子であり、呼吸、循環、消化管の調節にかかわる自律神経の中核の形成に関与している。呼吸とのかかわりでは、末梢および中枢の化学受容器からのシグナルの伝達および統合に関与する一連のニューロンに発現しており、これらのニューロンには頸動脈小体、化学受容器からの求心路、孤束核から延髄腹外側への投射路、RTN に位置する中枢化学受容器も含まれる。*Phox2b* 遺伝子改変マウスの解析

から、RTN/pFRG の *Phox2b*⁺ ニューロンは、グルタミン酸作動性で CO₂ 感受性を示し、中枢化学受容器として重要な役割を果たしていることが明らかにされた。このニューロンは、少なくとも齧歯類の新生仔では、呼吸リズムジェネレーターにも関与していることが明らかにされた。

3. 将来への展望

1) 診断

新生児における呼吸機能検査には熟練を要し、小児を対象とした簡便な方法の開発が求められる。

鑑別に関して、表 1 に示す疾患群が挙げられる。*PHOX2B* 遺伝子の解析は比較的容易であり、遺伝子型と表現型の関係を更に明らかにする必要がある。一方、病因不明な疾患群も存在し、特に LO-CHS では約 30% の症例で変異が検出されず、新たな病因の解明が待たれる。

2) 病態

モデルマウスの解析から病態に関して多くの情報が得られているが、致死的事であること、サイズが小さいことから生理学的な解析が困難で

ある。近年、MRIを用いたCCHSの脳の構造解析および機能的MRIを用いた呼吸時の脳の活動部位の解析が進んでいる³⁾。症例の解析においては、低酸素による二次的な障害を除くことが重要であり、今後、幼少時から十分な呼吸管理が施行されている症例を対象として、遺伝子型のデータとともに解析することにより病態の解明が進展するものとする。成長に伴う変化の解析やプロゲステロンなど新たな治療法の開発においても有用な情報を提供するものとする。なお、pre-Bötzinger複合体は呼吸リズムジェネレーターとして知られているが、最近、この領域のアストロサイトがニューロンとともにリズム形成に重要な役割を果たしていることが明らかにされた¹⁷⁾。

3) 治療

国内では気管切開下の呼吸管理は好まれない状況であるが、安全な管理法の周知と非侵襲的人工呼吸の安全な運用およびモニターの開発が期待される。横隔膜ペーシングに関しては、国内における施術および普及が期待される。

新たな治療戦略として、二つの可能性が検討されている。一つは、分子シャペロン療法である。in vitroの発現実験で、伸長変異タンパクはfoldingが障害され、細胞質で凝集し核内への移行が妨げられ、転写因子としての作用が低下する。foldingの改善を目的に、熱ショックタンパク質を誘導するgeldanamycinなどの添加により凝集体の形成や転写活性の低下が緩和された¹⁸⁾。他の神経疾患に対する治療法の研究をヒントに、in vitroの発現実験で17-allylamino-17-demethoxygeldamycin(17-AAG)やターメ

リックの主成分であるcurcuminが伸長変異PHOX2Bの核内移行を促進し、転写活性を高め、凝集変異タンパクの除去を促進することが確認された¹⁹⁾。ただし、dominant-negativeに作用する変異では、効果は期待できない。また、CCHSのモデルconstitutive *Phox2b*^{37Ala/+}マウスでは、病理学的にRTN/pFRGにおける*Phox2b*発現陽性のグルタミン作動性ニューロンの減少が確認されており、出生後に施行する分子シャペロン療法の効果は疑問視される¹⁶⁾。

二つめは、プロゲステロン療法である。契機は、19歳のCCHS女性(25アラニン伸長変異)が経口避妊薬の服用により、炭酸ガスに対する呼吸応答が出現したことによる。その後、30歳CCHS女性(26アラニン伸長変異)において、desogestrel服用半年後に、炭酸ガスに対する換気応答が確認された²⁰⁾。プロゲステロンや誘導体は、肥満による低換気有効な治療薬として使用されており、閉経期女性に対するホルモン補充療法によりPaCO₂が低下することも報告されている²¹⁾。プロゲステロンはラット新生仔の無呼吸頻度を減少させ、低酸素への換気応答も改善することが知られている。ただし、女性ホルモンであり、男性患者への応用の問題、効果の持続性、推定される機序など、実用に向けて解決すべき様々な問題を含んでいる。

追加 なお、本疾患は、ゲルマン民族の民話に基づき、'オンディーヌの呪い'と呼ばれてきたが、同病名は患者に苦痛を与えており、先天性中枢性低換気症候群(CCHS)という正式名称の普及を願う。

■ 文 献

- 1) Weese-Mayer DE, et al: An official ATS clinical policy statement: Congenital central hypoventilation syndrome: genetic basis, diagnosis, and management. *Am J Respir Crit Care Med* 181: 626-644, 2010.
- 2) Gelwane G, et al: Intermittent hyperglycemia due to autonomic nervous system dysfunction: a new feature in patients with congenital central hypoventilation syndrome. *J Pediatr* 162: 171-176, 2013.
- 3) Patwari PP, et al: Congenital central hypoventilation syndrome and the PHOX2B gene: a model of respiratory and autonomic dysregulation. *Respir Physiol Neurobiol* 173: 322-335, 2010.
- 4) Trang H, et al: Short-term blood pressure and heart rate variability in congenital central hypoventilation syndrome(Ondine's curse). *Clin Sci(Lond)* 108: 225-230, 2005.

- 5) Hasegawa H. et al: Epidemiologic survey of patients with congenital central hypoventilation syndrome in Japan. *Pediatr Int* 54: 123-126, 2012.
- 6) Amiel J. et al: Polyalanine expansion and frameshift mutations of the paired-like homeobox gene PHOX2B in congenital central hypoventilation syndrome. *Nat Genet* 33: 459-461, 2003.
- 7) Sasaki A. et al: Molecular analysis of congenital central hypoventilation syndrome. *Hum Genet* 114: 22-26, 2003.
- 8) Bachetti T. et al: Low amounts of PHOX2B expanded alleles in asymptomatic parents suggest unsuspected recurrence risk in congenital central hypoventilation syndrome. *J Mol Med (Berl)* 89: 505-513, 2011.
- 9) Meguro T. et al: Inheritance of polyalanine expansion mutation of PHOX2B in congenital central hypoventilation syndrome. *J Hum Genet* 57: 335-337, 2012.
- 10) Rand CM. et al: Germline mosaicism of PHOX2B mutation accounts for familial recurrence of congenital central hypoventilation syndrome (CCHS). *Am J Med Genet A* 158A: 2297-2301, 2012.
- 11) Arai H. et al: De novo polyalanine expansion of PHOX2B in congenital central hypoventilation syndrome: unequal sister chromatid exchange during paternal gametogenesis. *J Hum Genet* 52: 921-925, 2007.
- 12) Mirkin SM: Expandable DNA repeats and human disease. *Nature* 447: 932-940, 2007.
- 13) Dager S. et al: Phox2b controls the development of peripheral chemoreceptors and afferent visceral pathways. *Development* 130: 6635-6642, 2003.
- 14) Dubreuil V. et al: A human mutation in Phox2b causes lack of CO₂ chemosensitivity, fatal central apnea, and specific loss of parafacial neurons. *Proc Natl Acad Sci USA* 105: 1067-1072, 2008.
- 15) Ramanantsoa N. et al: Breathing without CO₂ chemosensitivity in conditional Phox2b mutants. *J Neurosci* 31: 12880-12888, 2011.
- 16) Nagashimada M. et al: Autonomic neurocristopathy-associated mutations in PHOX2B dysregulate Sox10 expression. *J Clin Invest* 122: 3145-3158, 2012.
- 17) Okada Y. et al: Preinspiratory calcium rise in putative pre-Bötzing complex astrocytes. *J Physiol* 590(Pt 19): 4933-4944, 2012.
- 18) Trochet D. et al: Molecular consequences of PHOX2B missense, frameshift and alanine expansion mutations leading to autonomic dysfunction. *Hum Mol Genet* 14: 3697-3708, 2005.
- 19) Di Zanni E. et al: In vitro drug treatments reduce the deleterious effects of aggregates containing polyAla expanded PHOX2B proteins. *Neurobiol Dis* 45: 508-518, 2012.
- 20) Straus C. et al: Chemosensitivity recovery in Ondine's curse syndrome under treatment with desogestrel. *Respir Physiol Neurobiol* 171: 171-174, 2010.
- 21) Joseph V. et al: Sex, hormones, and stress: how they impact development and function of the carotid bodies and related reflexes. *Respir Physiol Neurobiol* 185: 75-86, 2013.

先天性中枢性低換気症候群

早坂 清 佐々木 綾子 岸川 由美子

はじめに

覚醒時における呼吸は、血中の炭酸ガスや酸素濃度およびpHを感知する化学受容器や肺の伸展受容器などからのシグナルが呼吸中枢で統合され、さらに大脳を含む上位構造からの制御も受け調節されている。一方、睡眠時(特にNon-REM期)における呼吸は、主として化学的調節機構により制御されており、先天性中枢性低換気症候群(congenital central hypoventilation syndrome: CCHS)は、この調節機構の先天性異常に基づく疾患である。本疾患は特に新生児期に中枢性低換気を呈する疾患であり、遺伝子解析は診断を確定するのみならず、多様な合併症のリスクや治療方針の選択など臨床に有用な情報を提供する。

概念

CCHSは、呼吸中枢の化学的調節機構の先天性異常により、主に睡眠中に、重症型では覚醒時にも低換気をきたす疾患である。循環器疾患、呼吸器疾患、神経・筋疾患、代謝性疾患、先天奇形など、ほかの原因が否定される症候群である。本症の病態は、高炭酸ガス血症と低酸素血症に対する呼吸中枢の換気反応の欠如もしくは低下と考えられる。

疫学

有病率は、欧米の報告では5~20万人に1人と報告され、国内では14万人に1人以上と推定される。

はやさか きよし、ささき あやこ、きしかわ ゆみこ
山形大学小児科学教室
〒990-9585 山形県山形市飯田西2-2-2
E-mail address: hayasaka@med.id.yamagata-u.ac.jp

病因

病因はPHOX2B変異である。PHOX2Bは染色体4p12に位置し、9個と20個のアラニンからなる二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(図)。PHOX2B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担っている。90%以上の症例では20ポリアラニン鎖における、4~13アラニン(24~33ポリアラニン)の伸長変異(poly-alanine repeat expansion mutation: PARM)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(nonpolyalanine repeat expansion mutation: NPARM)が検出される¹⁻³⁾。症例は変異のヘテロ接合体であり、優性遺伝形式をとる。伸長変異の由来に関して、約75%はde novoの変異であり、残り約25%はモザイクや保因者で発症していない親や罹患している親からの遺伝であると報告されている^{4,5)}。

症状

主に睡眠時に無呼吸または低換気を呈する³⁾。重症な場合は覚醒時にも低換気を呈する。換気障害に気付かれず、肺高血圧や心不全と診断されたり、apparent life threatening event (ALTE)を呈する例も存在する。典型的なものは新生児期に発症するが、乳児期~成人期に発症する遅発例(late onset central hypoventilation syndrome)も存在し、麻酔を受けた際や肺炎罹患時に低換気症状が顕在化する症例も存在する。

合併症としては、Hirschsprung病(約20%)、神

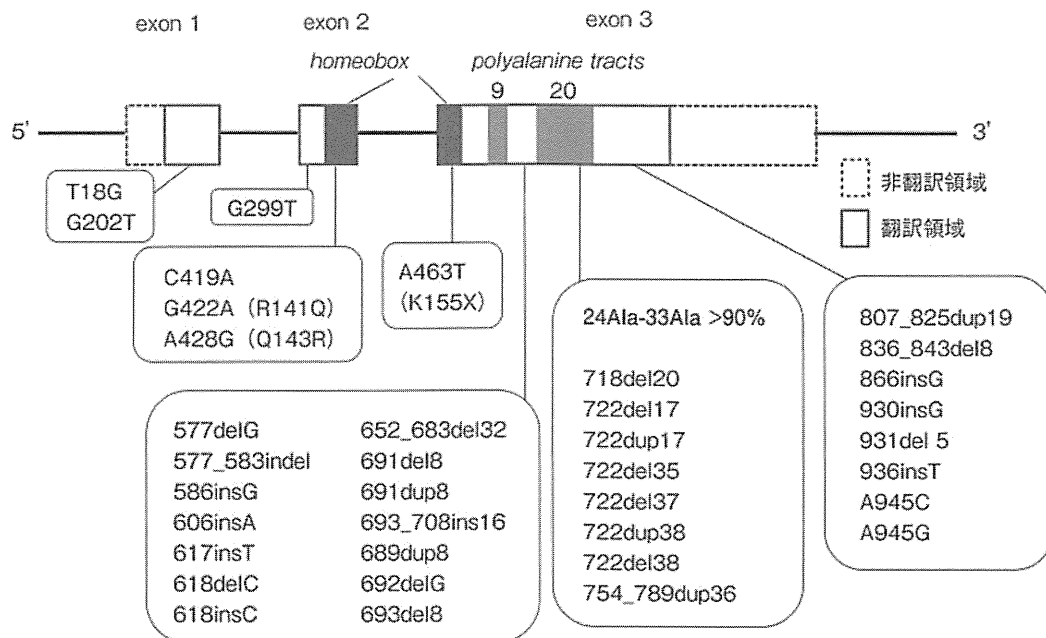


図 PHOX2B の構造と変異 (Weese-Mayer ら, 2010 より引用一部改変)³⁾

経芽細胞腫(約6%), 自律神経系の異常(心拍の呼吸性変動の低下, 洞結節不全, 房室ブロック, 便秘, 食道蠕動異常, 胃食道逆流症, 低体温, 痛覚異常, 瞳孔異常, 涙液分泌異常, 発汗異常, 体温調節障害など), 血糖異常(低血糖, 食後高血糖)などがある。中枢神経系の症状として軽度の精神発達障害や視覚認知障害が報告されている。精神発達障害に関しては, 低酸素による障害と鑑別が困難である。

診断

臨床的には, 睡眠ポリソムノグラフィを用いて睡眠時の中枢性の低換気を確認し, 睡眠時無呼吸を呈する他の疾患群と鑑別する。呼吸機能検査では, 炭酸ガスに対する換気応答反応の低下を確認する。但し, 新生児期における呼吸機能検査には熟練を要し, 近年, 病因の解明に伴い, 睡眠時低換気の確認後, PHOX2B解析により診断される症例が増加している。

遺伝子診断

Matera ら⁶⁾の方法に従い, 各エクソンをPCRで増幅し塩基配列を決定する。ポリアラニン配列は

GCNの反復配列によりコードされるためGC塩基が多く, PCR増幅時には注意を要する。PARMでは正常遺伝子と伸長した遺伝子からのシグナルが重なり判読に多少の困難はあるが, センスとアンチセンスの塩基配列を詳細に判読することで伸長数は明らかになる。熟練すれば, サブクローンによる確認は不要である。フラグメント解析では, 症例により伸長する塩基配列が異なるため, 伸長数が同一であっても retention time が一定せず, 伸長数の同定は不可能である。

両親の体細胞モザイクの検出は, Trochet ら⁷⁾および Bachetti ら⁴⁾の報告に従いフラグメント解析法を用いる。モザイク率2%程度までの検出が可能であり, 伸長変異の約25%は親からの遺伝であることが明らかにされたが^{4,5)}, これらの方法では検出不可能な生殖細胞モザイクの1例が報告され⁸⁾, 末梢血のゲノムDNAを用いた解析では生殖細胞モザイクの可能性を完全には否定できない。

遺伝子変異型と症状

症状の重篤さは, ポリアラニンの伸長数に比例し, 他の自律神経系の異常を合併する頻度が高い。また, NPARM変異を有する症例は一般的に重篤

である。24または25 PARMおよび一部のNPARMの変異は不完全浸透を示し、変異を有していても必ずしも発症しない。また、遅発例や呼吸器感染症罹患時や麻酔時に低換気が顕在化する症例も存在する。巨大結腸症の合併はなく、ほかの自律神経障害の合併症もほとんど認めない。26以上のPARMやNPARMを有する症例では、すべて新生児期に発症し、慢性便秘や巨大結腸症の合併頻度も高く、胃食道逆流症や不整脈を合併する症例もあり、覚醒時にも呼吸管理を要する症例もある。29以上のPARMやNPARMでは、神経節細胞芽腫、神経節細胞腫を合併することがある。

治療と予後

安全な呼吸管理が求められ、生後数年は気管切開のもと陽圧式人工呼吸器を用いて管理する。その後にBiPAP (bilevel positive airway pressure : バイパップ)、CNEP (continuous negative extra-thoracic pressure ventilation : 胸郭外陰圧式人工呼吸器)や横隔膜ベーシングなどを用いて管理する。低換気が睡眠時のみに認められる症例では睡眠時のみに、覚醒時にも認められる症例では覚醒時にも呼吸を管理する。新生児期からBiPAPが用いられることもあるが、安全面からも顔面骨の変形をきたすことから推奨されない。横隔膜ベーシングは、国内では一般的でなく、普及が期待される³⁾。

予後に関して、死亡率は20~40%であるが、診断法および呼吸管理法の向上により予後の改善が期待される⁹⁾。

文献

- 1) Amiel J, Laudier B, Attie-Bitach T, et al: Polyalanine expansion and frameshift mutations of the paired-like homeobox gene PHOX2B in congenital central hypoventilation syndrome. *Nat Genet* **33** : 459-461, 2003
- 2) Sasaki A, Kanai M, Kijima K, et al : Molecular analysis of congenital central hypoventilation syndrome. *Hum Genet* **114** : 22-26, 2003
- 3) Weese-Mayer DE, Berry-Kravis EM, Ceccherini I, et al : An official ATS clinical policy statement : Congenital central hypoventilation syndrome : genetic basis, diagnosis, and management. *Am J Respir Crit Care Med* **181** : 626-644, 2010
- 4) Bachetti T, Parodi S, Di Duca M, et al: Low amounts of PHOX2B expanded alleles in asymptomatic parents suggest unsuspected recurrence risk in congenital central hypoventilation syndrome. *J Mol Med (Berl)* **89** : 505-513, 2011
- 5) Meguro T, Yoshida Y, Hayashi M, et al : Inheritance of polyalanine expansion mutation of PHOX2B in congenital central hypoventilation syndrome. *J Hum Genet* **57** : 335-337, 2012
- 6) Matera I, Bachetti T, Puppo F, et al : PHOX2B mutations and polyalanine expansions correlate with the severity of the respiratory phenotype and associated symptoms in both congenital and late onset central hypoventilation syndrome. *J Med Genet* **41** : 373-380, 2004
- 7) Trochet D, Hong SJ, Lim JK, et al: Molecular consequences of PHOX2B missense, frameshift and alanine expansion mutations leading to autonomic dysfunction. *Hum Mol Genet* **14** : 3697-3708, 2005
- 8) Rand CM, Yu M, Jennings LJ, et al : Germline mosaicism of PHOX2B mutation accounts for familial recurrence of congenital central hypoventilation syndrome (CCHS). *Am J Med Genet A* **158A** : 2297-2301, 2012
- 9) Hasegawa H, Kawasaki K, Inoue H, et al: Epidemiologic survey of patients with congenital central hypoventilation syndrome in Japan. *Pediatr Int* **54** : 123-126, 2012

* * *



Original Article

Breathing intolerance index in healthy infants

Hisaya Hasegawa, Nobuhide Henmi, Shio Tsuruta, Yoshitaka Miyoshi, Yousuke Yamada, Junichi Muto and Masanori Wasa
Division of Neonatal Intensive Care, Tokyo Women's Medical University Medical Center East, Tokyo, Japan

Abstract *Background:* The breathing intolerance index (BITI) is used to justify ventilator use in adult patients with pulmonary or chest wall disease. BITI in ventilated patients is mostly ≥ 0.15 . The mean BITI of healthy adults in the upright sitting position and the supine position is 0.050 ± 0.009 and 0.057 ± 0.016 , respectively. The aim of this study was to establish a normal BITI in infants.

Methods: Thirty healthy infants were examined in the supine position. BITI was defined as $\text{BITI} = (\text{Ti}/\text{Ttot}) \times (\text{TV}/\text{VC})$, where Ti is inspiratory time, Ttot is total breath cycle duration, TV is tidal volume, and VC is vital capacity. TV and Ti/Ttot were obtained from tidal breathing at rest and VC was obtained spirometrically. BITI was calculated using customized software.

Results: The mean \pm SD BITI of 30 healthy infants in the supine position was 0.120 ± 0.013 . The BITI of infants was significantly higher than that of adults.

Conclusions: BITI was measured in healthy infants. Further evaluation is needed to determine the significance and usefulness of BITI.

Key words: breathing intolerance index, infant, pulmonary function.

Bellemare and Grassino identified a relationship between the tension time index of the diaphragm (TTIdi) and diaphragm endurance.¹ They noted that the ability to sustain the transdiaphragmatic pressure swings that are required for continuous autonomous breathing is limited to <45 min when TTIdi is >0.15 . TTIdi is the product of the mean transdiaphragmatic pressure swing divided by the maximum transdiaphragmatic pressure (Pdi/PdiMax) and the inspiratory time divided by total breath time (Ti/Ttot). Koga *et al.* substituted the tidal volume divided by the vital capacity (TV/VC) for Pdi/PdiMax in the Bellemare and Grassino relationship.² Koga *et al.* named this new index the breathing intolerance index (BITI). Koga *et al.* showed that the BITI in ventilated patients is mostly ≥ 0.15 . The aim of this study was to establish a normal BITI in healthy infants.

Methods

Thirty healthy infants were examined in the supine position. There were 16 boys and 14 girls. The mean gestational age was 39.4 ± 1.2 weeks (range, 37.6–40.9 weeks). The mean birth bodyweight was 3033 ± 341 (range, 2530–4034 g). The mean age at the time of measurement was 8.4 ± 7.1 days (range, 0–25 days). BITI was defined as $\text{BITI} = (\text{Ti}/\text{Ttot}) \times (\text{TV}/\text{VC})$. BITI was calculated using a spirometer to analyze flow and volume signals in order to measure Ti, Ttot, TV, and VC. TV and Ti/Ttot were

obtained from tidal breathing at rest and VC was obtained while crying when the sole of the foot was stimulated spirometrically using a pulmonary function measuring system (ARFEEL; Aivision, Tokyo, Japan) and face mask (Fig. 1). BITI was calculated using customized software and was displayed on the PC monitor. Each subject had two sessions: one for baseline values and the other for VC. The most consistent six consecutive TV waveforms at rest were averaged for Ti, Ttot, and TV. VC was defined as the maximum volume observed (Fig. 2). Non-paired Student's *t* test was used to compare the data. $P < 0.05$ was used to denote statistical significance.

This study was approved by the Tokyo Women's Medical University Research and Ethics Committees. Written informed consent was obtained from the parents.

Results

All examinations were performed without complications. The mean BITI of 30 healthy infants in the supine position was 0.120 ± 0.013 . There was no significant relationship ($r = -0.087$) between age and BITI (Fig. 3).

The mean BITI of 21 healthy adults in the upright sitting position and in the supine position was 0.050 ± 0.009 and 0.057 ± 0.016 , respectively.² The BITI of infants was significantly higher than that of adults (Table 1). The mean Ti/Ttot in healthy infants was significantly higher than that of healthy adults in the supine position (0.450 ± 0.048 vs 0.416 ± 0.055 , respectively). The mean TV/VC in healthy infants was also significantly higher than that of healthy adults in the supine position (0.271 ± 0.049 vs 0.138 ± 0.035 , respectively). The difference in TV/VC had a greater influence on the difference in BITI compared to Ti/Ttot.

Correspondence: Hisaya Hasegawa, MD PhD, Division of Neonatal Intensive Care, Tokyo Women's Medical University Medical Center East, 2-1-10 Nishiogu, Arakawa-ku, Tokyo 116-8567, Japan. Email: hisayani@dnh.twmu.ac.jp

Received 30 January 2013; revised 8 August 2013; accepted 9 October 2013.



Fig. 1 (a) Aivision pulmonary function measuring system and (b) pneumotachometer with mask.

Discussion

For the evaluation of respiration, a wide range of indexes is used, such as respiratory rate, rapid shallow breathing index, maximum inspiratory pressure, and partial pressure of carbon dioxide in arterial blood, but they have been reported to be unreliable for evaluation in the acute care setting.³⁻⁶ Also, use of VC alone to determine the need for ventilator use has been reported as inaccurate.^{7,8}

The increase in the work of breathing leads to muscle fatigue. Because the diaphragm mainly contracts during inspiration, it can become exhausted more rapidly at any given tension if $Ti/Ttot$ is abnormally increased. The diaphragm can also become exhausted more rapidly at any given $Ti/Ttot$ if the $Pdi/PdiMax$ is greater than normal. Bellemare and Grassino identified a relationship between the tension time index of the diaphragm (TTIdi) and diaphragm endurance (Tlim): $Tlim = 0.1 (TTIdi)^{-3.6}$.¹ But the

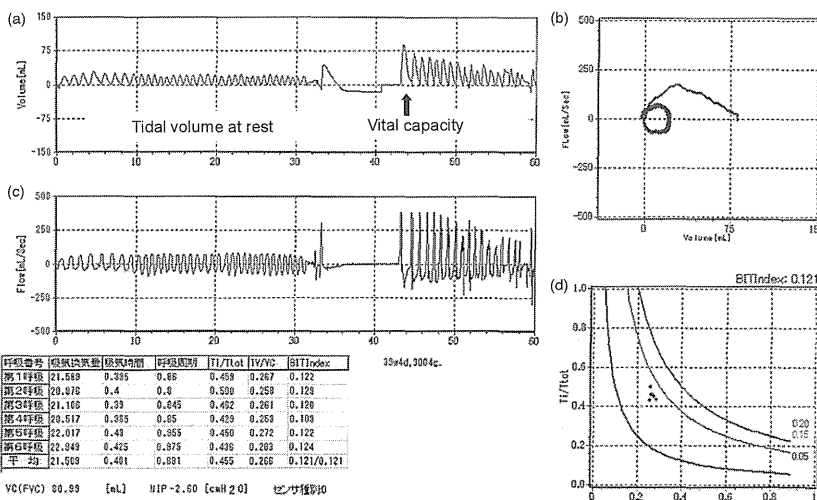


Fig. 2 (a-c) Volume, flows, and (d) breathing intolerance index (BITI). The six consecutive breath-by-breath data are plotted on the graph and averaged to obtain a BITI of 0.121.

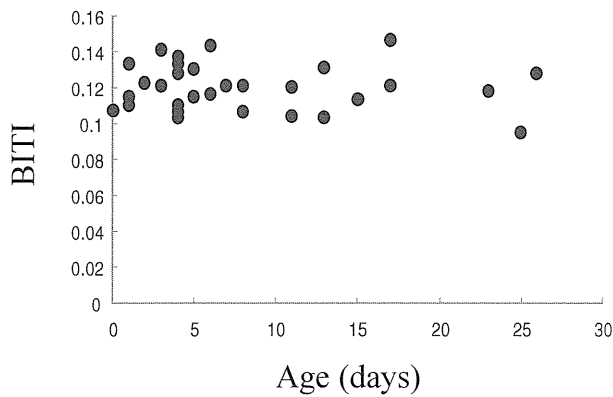


Fig. 3 Breathing intolerance index (BITI) vs age in healthy infants in the supine position.

TTI_{di} takes into account the exhaustion of only the diaphragm, so the BITI may be more useful because it expresses the endurance of all of the respiratory muscles. The BITI of infants was significantly higher than that of adults. Because this BITI is a physiologic constant, there seems to be no distinction between infants and adults. Infants are considered to have less reserved power in respiration compared to adults.

Table 1 BITI in the supine position

	Adults ($n = 21$) ²	Infants ($n = 30$)	<i>P</i>
BITI	0.057 ± 0.016	0.120 ± 0.013	<0.0001
Ti/T _{tot}	0.416 ± 0.055	0.450 ± 0.048	0.025
TV/VC	0.138 ± 0.035	0.271 ± 0.049	<0.0001
TV/kg (mL/kg)	8.4 ± 3.0	6.4 ± 1.6	0.001
VC/kg (mL/kg)	61.0 ± 12.7	23.4 ± 3.7	<0.0001

BITI, breathing intolerance index; Ti, inspiratory time; T_{tot}, total breath cycle duration; TV, tidal volume; VC, vital capacity.

Bach *et al.* hypothesized that a new index, the ventilator requirement index (VRI), which reflects ongoing inspiratory muscle action rather than effort over only one breath cycle, might better correlate with symptomatic inspiratory muscle dysfunction.⁹ Bach *et al.* defined VRI as $(Ti/T_{tot} \times TV/VC)$ multiplied by respiratory rate, or $60 \times Ti/(T_{tot})^2 \times TV/VC$ (an equivalent equation). In the future, it may be necessary to consider the use of VRI in infants.

We measured BITI in healthy infants. Further evaluation is needed to determine the significance and usefulness of BITI.

References

- 1 Bellemare F, Grassino A. Effect of pressure and timing of constriction on human diaphragm fatigue. *J. Appl. Physiol.* 1982; **53**: 1190–95.
- 2 Koga T, Watanabe K, Sano M *et al.* Breathing intolerance index, a new indicator for ventilator use. *Am. J. Phys. Med. Rehabil.* 2006; **85**: 24–30.
- 3 Pierson DJ. Indication for mechanical ventilation in adults with acute respiratory failure. *Respir. Care* 2002; **47**: 249–65.
- 4 Wedzicha JA, Muir JF. Noninvasive ventilation in chronic obstructive pulmonary disease, bronchiectasis and cystic fibrosis. *Eur. Respir. J.* 2002; **20**: 777–84.
- 5 AARC. Consensus statement: Noninvasive positive pressure ventilation. *Respir. Care* 1997; **42**: 365–9.
- 6 International Consensus Conferences in Intensive Care Medicine. Noninvasive positive pressure ventilation in acute respiratory failure. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001; **163**: 283–91.
- 7 Bellemare F, Grassino A. Force reserve of the diaphragm in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J. Appl. Physiol.* 1983; **55**: 8–15.
- 8 Gelinas D. Nocturnal oximetry as an early indicator of respiratory involvement in ALS: Correlation with FVC plus symptoms and response to NIPPV therapy. *Amyotroph. Lateral Scler. Other Motor Neuron Disord.* 2000; **1**: 38–9.
- 9 Bach JR, Goncalves M, Eisenberg M *et al.* A ventilator requirement index. *Am. J. Phys. Med. Rehabil.* 2008; **87**: 285–91.

原著

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

山田 洋輔, 長谷川久弥, 邊見 伸英, 鶴田 志緒, 三好 義隆, 和佐 正紀

東京女子医科大学東医療センター新生児科

要旨:【はじめに】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・方法】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。【結果・考察】乳児期測定の平均は 2.7 ml/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。【まとめ】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。

Quantitative evaluation of the ventilatory response to CO₂ in congenital central hypoventilation syndromeYosuke Yamada, Hisaya Hasegawa, Nobuhide Henmi, Shio Tsuruta,
Yoshitaka Miyoshi, Masanori Wasa

Tokyo Women's Medical University Medical Center East

Summary: *Introduction:* There are only a few reports on the evaluation of the respiratory center in congenital central hypoventilation syndrome (CCHS) using the Ventilatory Response to carbon dioxide (VR CO₂) to date. We measured the VR CO₂ in CCHS and compared the results with normal controls, preterm infants and infants with idiopathic apnea. *Method:* 6 measurements in 5 cases of CCHS (4 taken in infancy, 2 in adolescence) were reviewed. The VR CO₂ was measured using a pulmonary function measuring system made by Aivision Japan with Read's rebreathing technique. *Result:* The average VR CO₂ taken in infancy was 2.7 ml/kg/min/mmHg, which was lower compared to normal infants (40.4 ± 14.8), preterm infants (23.9 ± 8.9), and infants with idiopathic apnea (19.2 ± 9.8). Even the highest value in CCHS (7.0) was remarkably lower than the lowest value in normal infants (20.0). Measurements taken in adolescence were also lower compared to normal adults. A case with measurements taken both in infancy and adolescence did not show improvement over time. *Conclusion:* The VR CO₂ in CCHS was extremely low, which suggests that the disorder of the respiratory center in CCHS is severe and that the VR CO₂ is useful in making a respiratory physiologic diagnosis of CCHS.

Key Words: 先天性中枢性肺胞低換気症候群, 炭酸ガス換気応答試験, Ventilatory Response to CO₂ (VR CO₂), 呼吸中枢の定量評価

[2013年3月18日受稿, 2013年8月8日受理]

はじめに

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。

方 法

対象は、1988年から2012年にかけて炭酸ガス換気応答試験を施行しえた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

表1 CCHS症例のプロフィール

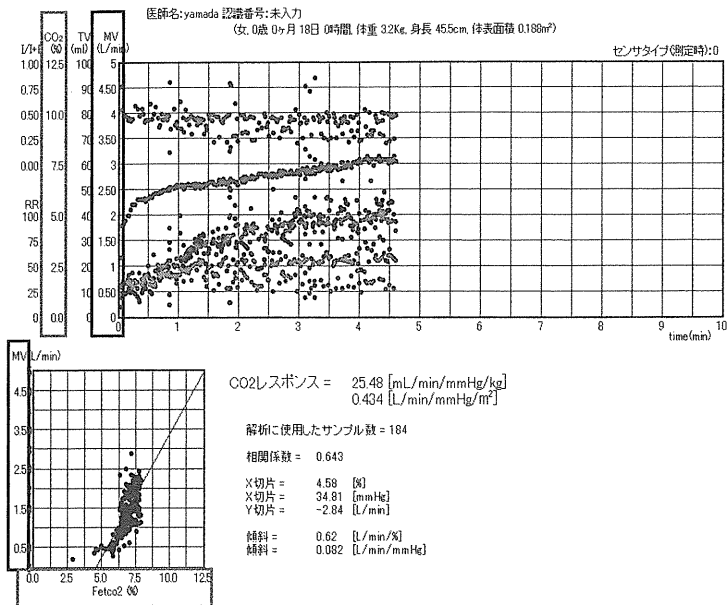
症例数/測定回数	5/6
男/女	4/1
在胎週数	39週3日～41週5日 (平均40週3日)
出生体重	2,450～3,226g (平均2,797g)
CCHS発症時期	出生直後: 4人, 1歳時: 1人
PHOX2B変異型	25PARM: 3人, 26PARM: 1人



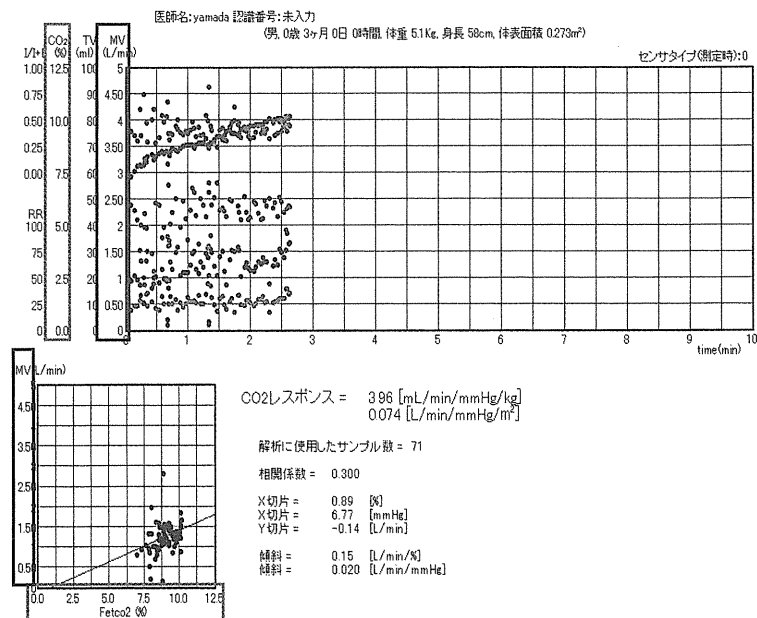
左図はアイビジョン社製呼吸機能測定装置である。右図は測定の様子であり、マスクを児にフィットさせ閉鎖回路を作り、バッグに5% CO₂と95% O₂の混合気を満たし、呼気終末二酸化炭素濃度が7%になるまで再呼吸させる。

図1 呼吸機能測定装置と炭酸ガス換気応答試験測定方法

< 正常例 >



< CCHS 例 >



CCHS: Congenital Central Hypoventilation Syndrome

上図が正常例であり, 下図が 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。

図2 炭酸ガス換気応答試験測定結果

は 2,450 g から 3,226 g (平均 2,797 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。

なお, 本検討については東京女子医科大学倫理委員会の承認を得て行われた。

結 果

全例で合併症なく測定は終了した。6 測定のうち, 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 0.01 L/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。

表 2 炭酸ガス換気応答試験測定結果

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 か月 18 歳	- 0.2 (- 1.0)**	(- 0.00)** - 0.04
2	女	出生直後	未施行	7 か月	0.0	
3	男	1 歳	25	20 歳		0.02
4	男	出生直後	25	2 か月	7.0	
5	男	出生直後	26	4 か月	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。

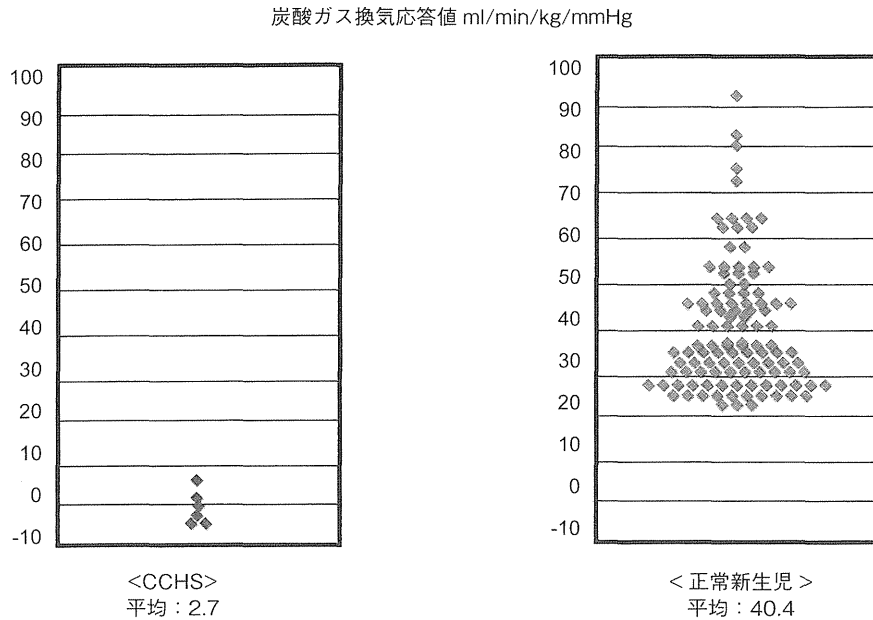


図3 乳児期に測定したCCHSと正常新生児との比較

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7.0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 $0.74 \sim 1.26 \text{ L/m}^2/\text{min}/\text{mmHg}$ 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。

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されている