

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ジェ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られる。

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

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

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。先天性中枢性低換気症候群(Congenital Central Hypoventilation Syndrome: 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小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

1. 正常新生児における検討

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。対象となったのは、計 113 例（男：女 61:52、経膈分娩：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。

2. CCHS 症例における検討

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。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。

3. 炭酸ガス換気応答試験

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。

(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

1. 正常新生児における検討

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 ± 14.8 mL/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 $0.74 \sim 1.41$ 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。

2. CCHS 症例における検討

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 ($-0.2 \sim 7.0$)であり、青年期 2 測定の平均は 0.01 L/m²/min/mmHg ($-0.04 \sim 0.02$)であった。症例別の測定結果を表 1 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 4 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 $0.74 \sim 1.26$ L/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 1 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を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⁾。ポリアラミ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)

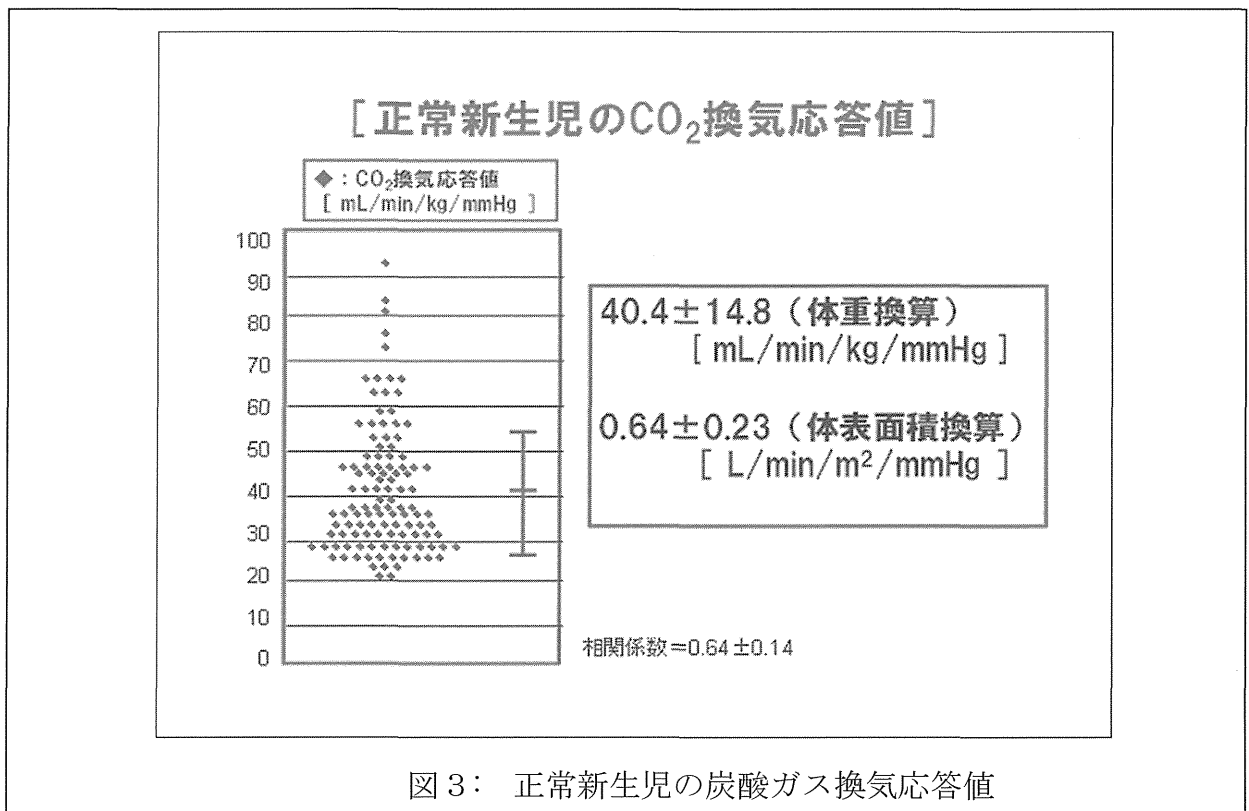
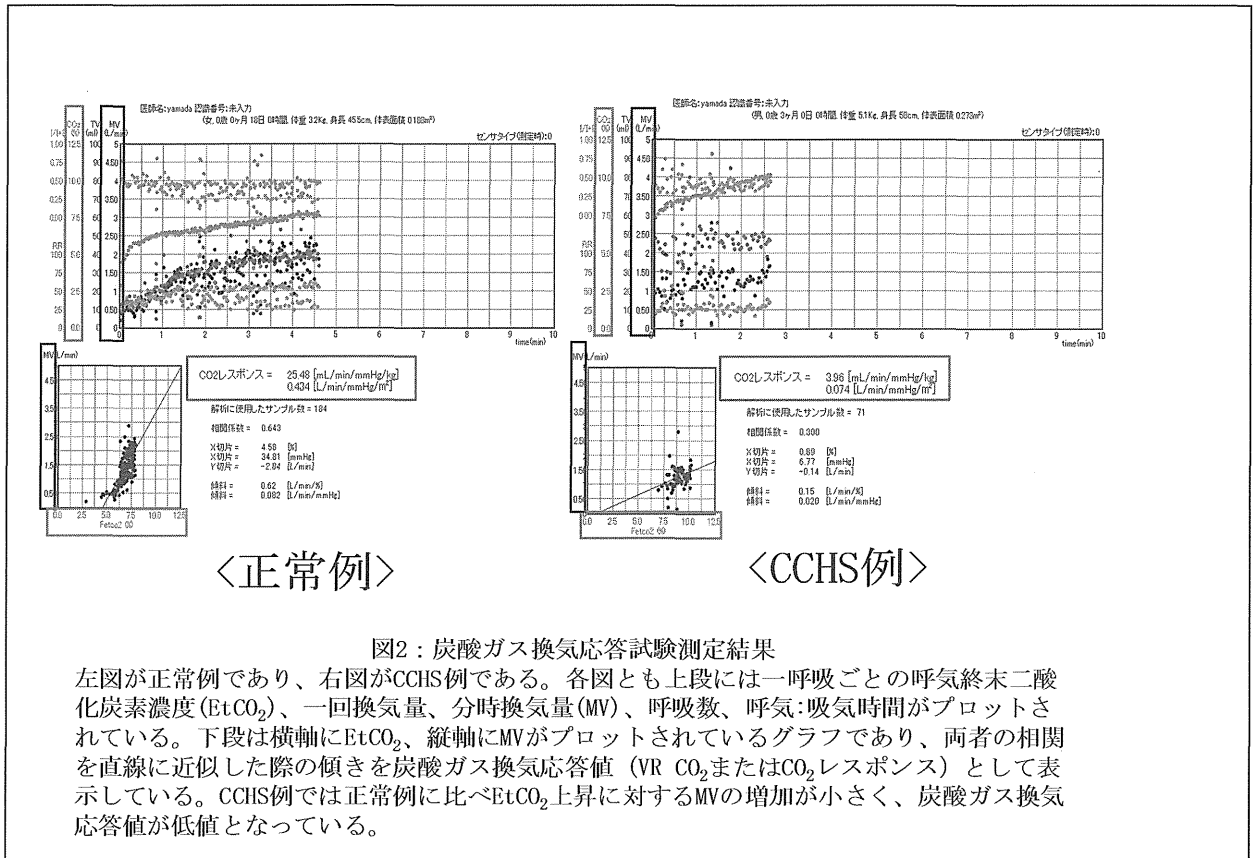
9) 三好義隆、長谷川久弥：先天性中枢性肺胞低換気症候群に気管軟化症を合併した3症例。第46回日本小児呼吸器学会。2013.11.23 (佐賀)

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。



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1：炭酸ガス換気応答試験測定結果

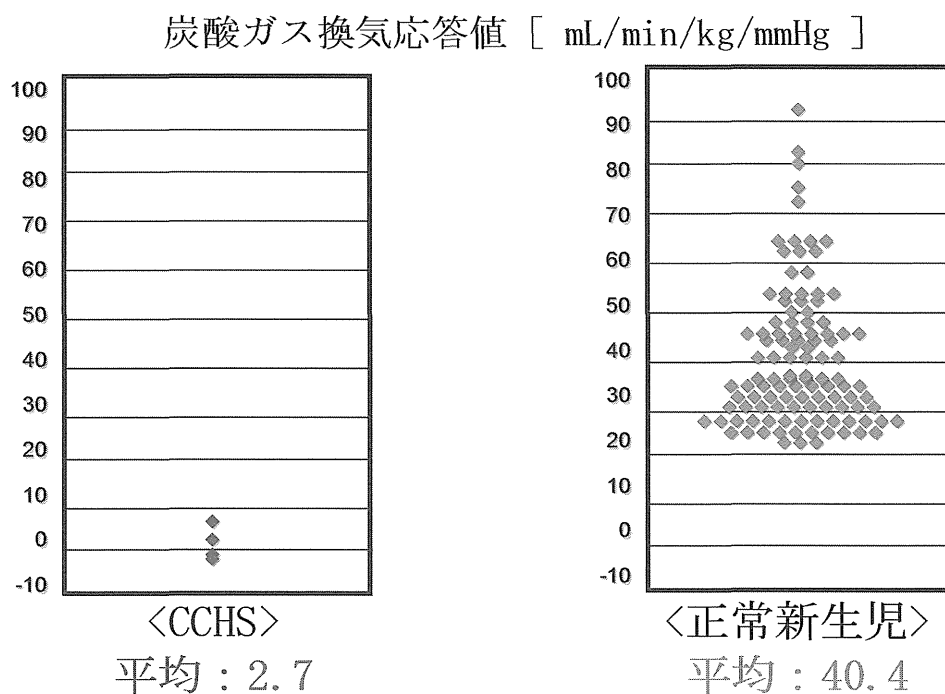


図4：乳児期に測定したCCHSと正常新生児との比較

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

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

先天性中枢性低換気症候群の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、検討をおこなった。出生直後に気管切開人工呼吸管理を開始し、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は携帯性に優れ、患者の日常生活の向上に有用である。本邦では健康保険適応になっておらず、本邦への早期導入が望まれる。気管切開人工呼吸管理や NPPV に比べて維持費用が少なく、30 年間の医療コストが 3 分の 1 から 4 分の 1 になることが推定された。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、在宅モニタリングの問題点についても検討をおこなった。

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。横隔膜ペーシングについては本症例と海外の文献をもとに機器の差を検討し、有用性を検討した。また横隔膜ペーシングの医療コストに関して気管切開やマスクによる人工呼吸管理と比較検討した。

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。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、夜間のみ的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。

医療コスト

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。一方横隔神経ペーシングは渡米した症例において、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

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。苛原らは気管切開人工呼吸管理の患者と比較して、NPPVのみの患者では神経発達が遅れる傾向がある

と報告しており、CCHS の NPPV による呼吸管理の選択および開始時期については慎重を要する。

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 例に既で使用し、有用性報告されているが、CCHS の治療としての報告はない。腹腔鏡で横隔膜に直接電極を植え込む術式で、小児での報告もあり、CCHS に適応できる可能性が示唆された。

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、通常の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 例においてはで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。患者の QOL の改善および医療コスト削減の面からも横隔膜ペーシングは有用と考える。

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た。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。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

CCHS の患者の呼吸管理方法は神経発達にも関係する可能性があり、NPPV の開始年齢については慎重を要する。横隔膜ペーシングは患者の QOL の改善、医療コストの軽減等今後早期導入が期待される治療管理方法である。在宅管理においてはモニタリングが重要であり、e-Care システムの遠隔モニタリングやカプノメータによる CO₂ のモニタリングも有用である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

(発表雑誌名巻号・頁・発行年なども記入)

1. 論文発表

- 1) 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
- 2) 宮尾秀樹、他：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
- 3) 鈴木康之：呼吸管理のモニタリング. 小児科 2013; 54: 159-167
- 4) 鈴木康之：在宅人工呼吸療法. 周産期医学 2013; 43: 1437-1440

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，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，東京，2012

H. 知的所有権の取得状況（予定を含む）

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表

研究成果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
Meguro T, Yoshida Y, Hayashi M, Toyota K, Otagiri T, Mochizuki N, Kishikawa Y, Sasaki A, Hayasaka K	Inheritance of polyalanine expansion mutation of <i>PHOX2B</i> in congenital central hypoventilation syndrome.	J. Hum. Genet	57	335-337	2012
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
長谷川久弥	新生児呼吸器治療学の進歩.	呼吸	31	868-874	2012
Fujiwaki T, Hasegawa H, Arai H, Hayasaka K, Ohta S	Slowly progressive sleepapnea in late-onset central hypoventilation syndrome.	Pediatr Int.	54	290-292	2012
宮尾秀樹、福山達也、鈴木康之	人工呼吸中・離脱後の気道ケアと体位管理 (3) 気管切開と加温加湿	急性・重症ケア	1	67-72	2012
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
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

IV. 研究成果の刊行物・別刷