

表1 小児在宅人工呼吸管理の適応疾患

呼吸調節の異常	先天性	先天性中枢性低換気症候群 (CCHS) キアリ奇形 (II型)
	続発性	低酸素性虚血性脳症 脳腫瘍
神経筋疾患 (呼吸筋力の低下)		頸椎損傷 筋萎縮性側索硬化症 (ALS) Werdnig-Hoffman 病 (SMA I型) 脊髄炎 Guillain-Barré 症候群 重症筋無力症 筋ジストロフィー症 ミオパチー ミトコンドリア脳筋症 代謝性筋疾患 (Pompe 病) 横隔神経麻痺
気道・胸郭・肺疾患		気管支肺異形成症 (慢性肺疾患) 肺低形成症 (先天性横隔膜ヘルニア, 膈帯ヘルニア術後) 気管狭窄症 先天性肺低形成症 肺線維症 (特発性間質性肺炎) 胸郭形成異常症 (窒息性胸郭異形成症) 慢性閉塞性肺疾患 (COPD)

安定したら早期より、家族に在宅移行への意志の確認が重要である。先天異常や染色体異常に伴う重篤な障害患者においても、患者が家族と一緒に過ごせる時間をつくるのが最大の利益につながることを家族に伝える。在宅人工呼吸管理の意義を説明し、高度な医療機器管理による在宅治療が多方面のサポート体制により可能なことを説明し、時間をかけて同意を得るプロセスが重要である。

1. 在宅用の人工呼吸器への変更

在宅用の人工呼吸器は数社あるが、内蔵バッテリーで長時間駆動可能なポータブル人工呼吸器が選択される。呼吸回路は接続部分が少なく、シンプルなものがより安全である。加温加湿器は外出時には使用が困難なため、人工鼻を利用する。

2. 家族への在宅トレーニング

1) 気管切開患者においては気管内吸引手技、カニューレ管理、交換手技などは日常安全に在宅管理を行うための重要な手技である。また、自己膨張式バッグを習得する必要がある。自宅に

表2 人工呼吸患者のDOPE管理

D	Displacement : 気管切開カニューレの事故抜去や位置異常。カニューレテープは小指が1本入る程度にゆるみがないようにしっかりと固定する。移動時にカニューレに余分な力が加わらないように細心の注意を払う。
O	Obstruction : 気管切開カニューレの分泌物などによる閉塞。適切な深さに吸引カテーテルの挿入と吸気ガスの加温加湿が重要。吸引カテーテルの挿入長はカニューレ長より2 cm 程度長く設定し、確実にチューブ内の通過を確認する。
P	Pneumothorax : 気胸は合併症の頻度として多くはないが、急変時には視診、聴診で診断し、迅速な対応が必要。
E	Equipment failure : 人工呼吸器、回路など医療器具の不具合。警報により異常を察知したら、自己膨張式バッグに切り替えて適切な換気を行ってから、対応する。

において気管切開カニューレ、人工呼吸器や医療機器のトラブル時には自己膨張式バッグが手動式人工呼吸器となるため、適切に換気できることが重要である。家族に小児の心肺蘇生法やDOPE(表2)について教育する。DOPEは在宅においても気管切開や人工呼吸管理のトラブル対

処方法として重要である。

- 2) 人工呼吸器および酸素の取り扱い：人工呼吸器と加湿加温器のしくみ、回路交換の仕方、アラームへの対処法のトレーニングを行い、患者用のマニュアルを作成する。
- 3) 経鼻胃管や胃瘻からの注入手技の習得
- 4) 移動のトレーニング：病院と自宅間の移動、つまり、通院のトレーニングが重要である。移動時の呼吸回路の取り回し、自己膨張式バッグによる手動換気、車への移動、ベッドへの移動など確実に短時間でできるようにする。ベッド移動後には、本人の状態を観察し、人工呼吸器の作動状況、呼吸回路、電源、換気圧、モニター値などの確認が重要である。

3. 社会資源の確保

ソーシャルワーカーと綿密に連携し、訪問看護ステーションや在宅往診医を確保する。小児慢性疾患、身体障害手帳の申請など利用できる制度の申請準備を進める。

4. 在宅に必要な器具の購入およびレンタル

人工呼吸器の搭載可能なバギーや車椅子の作製や吸引器は身体障害者の手帳があれば助成を受けることが可能である。特にバギーや車椅子の作製には時間がかかるため、手帳の申請は早めに行うことが重要である。必要な在宅モニターとしてパルスオキシメータが重要であるが、健康保険の適用となっていないため、日常生活用具給付事業の助成制度を利用して購入するか、レンタルなどの準備が必要である。

5. 緊急時の連絡体制として

自宅が遠方の場合には地元地域の救急施設に紹介を行い、診療所や病院間が連携し、安全な在宅管理体制の調整を行う。今後は在宅での遠隔モニタリングが有用となる。我々の施設で1996年からテレビ電話を用いた在宅支援医療を展開し、患者が安全に在宅できる画像モニタリングシステムとして有用であった⁴⁾。

6. 外泊訓練

病棟における試験外泊を行った後、自宅での外泊訓練を行う。この時の大事なポイントは、呼吸器装着患者の搬送移動の訓練である。また、多くの医療機器を一般家庭で使用するため、自宅の許容電気容量の確認や患者ベッド周囲の取り回し状況の確認が必要である。

気管切開人工呼吸か NPPV かの選択

乳幼児においては、いくつかの理由で気管切開による呼吸管理が安全性の面で優れている。

1. 低年齢患者の NPPV の問題点

気道が細く脆弱な小児では、マスクによる NPPV は不確実な要素が多い。小児においては、長時間鼻マスクによる圧迫による皮膚損傷や顔面骨の変形を生じやすい⁵⁾。我々の経験でも、ネマリンミオパチーで在宅人工呼吸管理になった患者は11歳から鼻マスクによる NPPV を開始し、長時間マスク装着の結果、圧迫による顔面骨の変形をきたしている。マスク装着年齢が低年齢であればあるほど、長時間圧迫による顔面骨の成長障害による変形リスクは高くなる。マスクによる NPPV は小学校低学年になれば安全に施行できると考えている。

2. NPPV 機器およびマスクや回路の多様性の問題

NPPV ではインテンショナルリークを正しく設定する必要がある。正しく設定しないと換気異常から医療事故に発展する危険性を有している⁶⁾。乳幼児ではマスク装着とリークの問題は絶えず克服しなければならない問題である。

3. 気管切開の患者に NPPV 器と回路を装着した場合

気管切開周囲のリークがあるとインテンショナルリークと重なり、ガスリークが多くなり、吸気ガスの加湿不良によりチューブ閉塞を起こしやすいことがあり、注意が必要である。

文献

- 1) 楠田 聡：平成 21 年度厚生労働省研究費補助金(こども家庭総合研究事業)「重要新生児に対する療養・療育環境の拡充に関する総合研究」, 2009
- 2) <http://www.fukushihoken.metro.tokyo.jp/iryo/koho/books.files/shishin3.pdf>
- 3) 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(オンディースの呪い)の全国アンケート調査, 日本呼吸器疾患学会雑誌 **19** : 80-84, 2008
- 4) 鈴木康之, 阪井裕一, 宮坂勝之：テレビ電話の小児医療への利用とその発展, 周産期医学 **28** : 976-978, 1998
- 5) Fauroux B, Lavis JF, Nicot F, et al : Facial side effects during noninvasive positive ventilation in children, Intensive Care Med **31** : 965-969, 2005
- 6) 日本呼吸療法医学会 人工呼吸管理安全対策委員会：NPPV 関連, 人工呼吸 **28** : 61-63, 2011

* * *

特集

子どもの呼吸管理 2

Key words

パルスオキシメータ
カブノグラフィー
グラフィックモニター
経皮二酸化炭素モニター

呼吸管理におけるモニタリング

鈴木 康之*

要旨

小児の安全で適切な人工呼吸管理を行うためには、患者モニタリングが重要である。動脈血酸素飽和度を非侵襲的に連続的に測定するパルスオキシメータ、換気の指標である呼吸二酸化炭素濃度を測定するカブノグラフィー、人工呼吸器の気道内圧・吸気呼気流量・換気量を測定表示するグラフィックモニター、高頻度振動換気や非侵襲的人工呼吸管理でも使用可能な経皮二酸化炭素モニターについて解説した。モニタリング技術の進歩により安全な呼吸管理が可能となった現在においても、モニタリングのみに頼るのではなく、視診聴診などの理学所見、胸部X線写真、血液ガス所見などと合わせた総合的な診断が必要となる。

はじめに

小児の人工呼吸管理を安全に適切に行うためには、モニタリングが重要である。日本呼吸療法医学会の人工呼吸器安全使用のための指針(第2版)¹⁾では、以下のモニタリング4項目があげられている。①パルスオキシメータによる経皮的酸素飽和度を連続的にモニタリングすること、②呼吸二酸化炭素濃度を連続的にモニタリングすること、波形も表示すること、③心電図を連続的にモニタリングすること、④人工呼吸器の分時換気量、気道内圧を連続的にモニタリングすること、そして①から③については警報装置を作動させることとなっている。小児の呼吸不全患者が増加している傾向もあり、集中治療室、新生児集中治療室、それ以外の一般病棟などでの呼吸管理においては、患者の安全のために適切なモニタリングを行うことは重要不可欠となっている。

I パルスオキシメータ

呼吸のモニターでもっとも汎用されているモニターである。パルスオキシメトリは非侵襲的に動脈血酸素飽和度(SpO₂)を測定でき、酸素化のモニターとして校正が不要、簡便、安価という特徴がある。指先などに発光部と受光部とからなるセンサーを取り付けるだけで測定可能である。本来、呼吸のモニターであるが、脈波の形状やセンサー装着部の容積変化をPI(perfusion index)という指標で数値化し、末梢循環の指標としても活用できる。SpO₂に影響を与える因子や状況は、①体動、②一酸化炭素ヘモグロビン、メトヘモグロビンなどの異常ヘモグロビンの存在、③血管内色素、④皮膚の色素沈着、⑤マニキュア、⑥センサーの不適切な装着、⑦センサーの汚れ、⑧周囲の光による干渉などである。またSpO₂が80以下の低値での信頼性がかける装置も存在する。

* 国立成育医療研究センター手術・集中治療部
〒157-8535 東京都世田谷区大蔵2-10-1

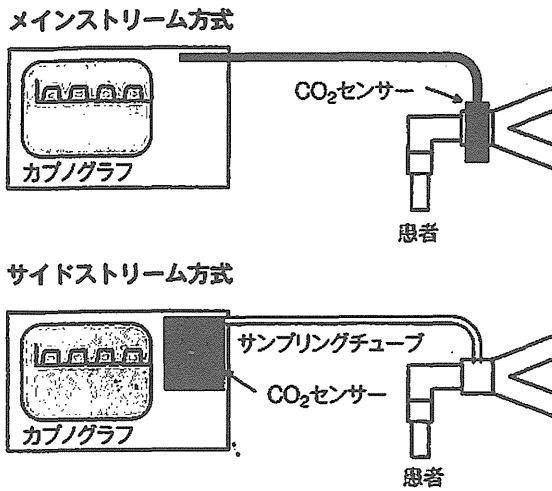


図1 メインストリーム方式とサイドストリーム方式

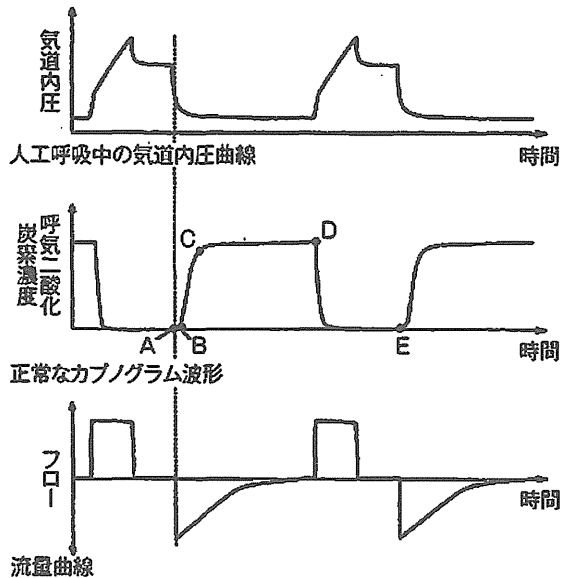


図2 気道内圧, 呼気二酸化炭素濃度, 流量曲線

II カブノグラフィ

カブノグラフィ（呼気二酸化炭素モニター・カブノグラフ）は呼気中の二酸化炭素濃度を連続測定する装置である。センサーを気管チューブと呼吸器回路との間につけるメインストリーム方式と同部位にサンプリングチューブを取り付けるサイドストリーム方式と2種類があり、現在はサイドストリーム方式が主流となっている（図1）。

1. メインストリーム方式

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させて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、吸引されることがないため、換気条件に及ぼす影響は測定チャンバー付加による死腔量の増加のみである。新生児用に死腔量を最小限にした機種も存在する。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。従来メインストリーム方式では非挿管患者の測定は困難であったが、重量4gの超小型のセンサー（CapONE®日本光電工業）により酸素カニューレや

酸素マスクと併用しながら測定が可能となった²³⁾。

2. サイドストリーム方式

呼気ガスを気道から直接ポンプで吸引し、サンプリングチューブを介してカブノメータに導き測定する方式である。サンプル量として50~150 mL/分が一般的である。この方法はサンプリング部位を患者の肺に限りなく近づけることが可能であり、死腔量に影響されない肺胞レベルでの炭酸ガス濃度または分圧を測定できる方法である。メインストリーム方式に比べて、患者に直接接続されるサンプリング部が簡潔で軽量であると同時に気管挿管されていない患者でも容易に測定できる利点を有する。

サイドストリーム方式の最大の欠点は、水分貯留や分泌物によるサンプリングチューブの閉塞である。水分による閉塞に関しては、除湿が可能なナフィオンチューブの利用やウオータートラップの改良により、加温加湿器を用いて加湿をしている小児集中治療領域においても支障がない程度になっている。換気量の少ない小児や挿管されていない患者でも測定可能という利

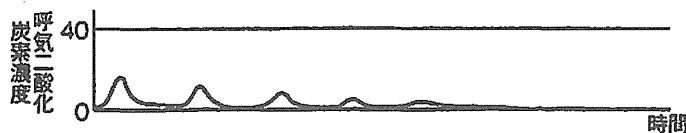


図3 気管挿管チューブ食道内挿入時のカブノグラム
最初の数呼吸、小さな波形がみられるがすぐに消失する。
(宮坂勝之, 1988⁴⁾)

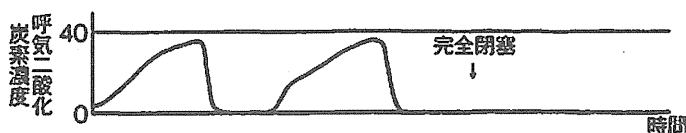


図4 気管挿管チューブの完全閉塞
内腔が完全閉塞すると、上行枝は消滅し、全く平坦なカブノグラムとなる。
(宮坂勝之, 1988⁴⁾)

点をもっている。

③. カブノグラム波形の各部分の意味

上段に人工呼吸中の気道内圧曲線、中段に正常のカブノグラム波形、下段に流量曲線を示す(図2)。気道内圧流量に関しては後述とし、中段のカブノグラムの波形を説明する。

第1相(A~B)：Aが呼気の始まりで、呼出されるのはマスク換気の場合は咽頭や鼻腔、気管や気管支などに存在するガスである。気管挿管の場合はチューブ内、気管や気管支内に存在するガスが呼出される。これらの部分ではガス交換が行われていないので、吸気と同じ組成のガスが呼出される。呼気中に含まれる二酸化炭素分圧はほとんど0である。

第2相(B~C)：器械的解剖学的死腔と肺胞からのガスが混合する部分が第2相にあたる。二酸化炭素濃度は急速に増加する。肺胞から出てくるガスは、血液から肺胞内へ流れ込んでくる二酸化炭素が含まれている。

第3相(C~D)：第3相は alveolar plateau (肺胞相)といわれ、ほとんどが肺胞からのガスとなる。正常肺ではほぼ平坦である。呼気が終了したところ(D)の二酸化炭素分圧が終末呼気二酸化炭素分圧(endtidal CO₂: ETCO₂)ということになる。正常値はおよそ5.0~5.3%,

分圧で5.1~5.3 kPa, 38~40 mmHgである。

第4相(D~E)：呼気が終了し、吸気が開始すると二酸化炭素分圧は急激に低下し、基線に到達する。

カブノグラムから診断できることは、患者の血液中の二酸化炭素濃度の推定、挿管チューブの位置が適切かどうか、気道閉塞の有無、死腔換気量の推定、呼吸数などである。

④. 異常なカブノグラム波形

正常なカブノグラムが観察されない場合には、機器の故障やサンプリングチューブの閉塞、食道挿管などがある。食道挿管直後に人工呼吸を開始すると、呼気の最初は胃内に含まれていた二酸化炭素が数回排出されるが、換気回数を重ねるうちにゼロに近づき、徐々に検出されなくなる(図3)。

呼吸停止、心停止、気管チューブの完全閉塞でもカブノグラムは平坦となる(図4)。

呼気が延長していると第3相がプラトーとならず、右肩上がりとなる。喘息や細気管支炎などの気道閉塞の病態で起こる(図5)。気管狭窄や気管チューブの不完全閉塞でも同様の波形が得られる(図6)。気管挿管チューブが完全閉塞すると図4で示したように突然平坦になる。

基線がゼロに戻らない場合は呼気中に二酸化

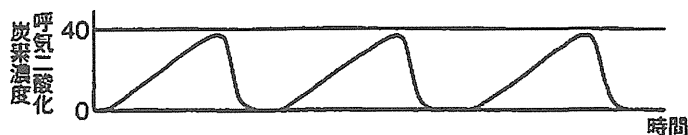


図5 喘息発作, 気道狭窄
 上行枝が著しく平坦化, 遷延化する。つまり呼気の延長が明らかである。ETCO₂は PaCO₂を全く反映しない。(宮坂勝之, 1988⁴⁾)

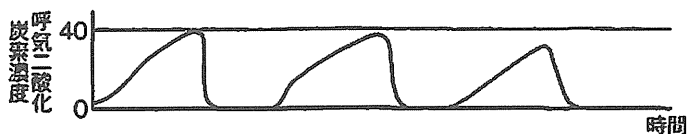


図6 気管挿管チューブの不完全閉塞のカブノグラム
 上行枝がゆるやかになり, 第3相(肺泡相)がみられない。気管挿管チューブの折れ曲がり, 喀痰貯留, 気道異物などが原因でみられる。(宮坂勝之, 1988⁴⁾)

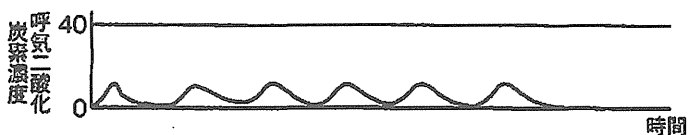


図7 リークの多い気管チューブ
 リークの多い気管チューブでの人工呼吸もしくはカフ付チューブのカフの破損, ETCO₂値は低下しているが, 低換気の可能性あり。(宮坂勝之, 1988⁴⁾)

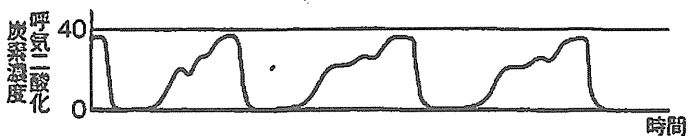


図8 片肺挿管
 気管挿管チューブが右気管支内に入りこみ, 片肺挿管になった場合カブノグラムに変化のみられない場合もあるが, ときに上行枝が突然乱れたり, ラクダ型波形がみられる場合もある。(宮坂勝之, 1988⁴⁾)

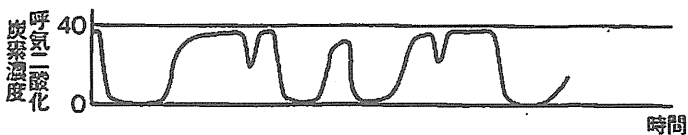


図9 人工呼吸器とのファイティング
 不規則なカブノグラムの波形や本来平坦な第3相にみられるディップはファイティング時にみられる特有の波形である。(宮坂勝之, 1988⁴⁾)

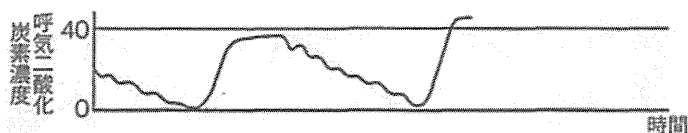


図10 緩徐な呼吸と心源性波動

カプノグラムに心拍動に同期した波動がみられる場合は、呼気相の遅延または換気量が著しく小さいことを意味する。心源性波動の原因は、心拍動が肺を外から機械的に圧迫し、わずかな空気が入り出すからである。(宮坂勝之, 1988⁴⁾)

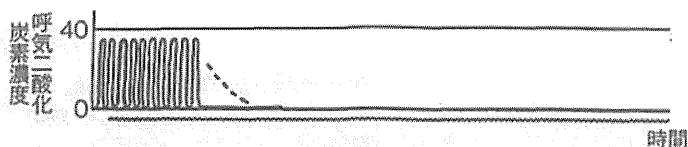


図11 呼吸停止

呼吸停止か、呼吸回路の外れの場合の波形。二酸化炭素の周期的変動が消失し、また濃度自体も低下する。破線のようにガス濃度が徐々に下がる場合もある。(宮坂勝之, 1988⁴⁾)

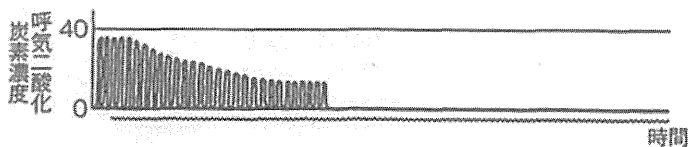


図12 循環血液量減少

カプノグラムは血圧や循環血液量低下のモニターとしては敏感ではない。換気が一定にもかかわらず、振幅の低下がみられる状況では、肺血流量が不十分になりつつあることを意味する場合がある。(宮坂勝之, 1988⁴⁾)

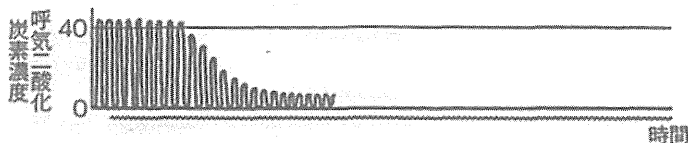


図13 心停止

人工呼吸中の患者では、はじめ大きかったカプノグラムの振幅が徐々に小さくなる。最後にごく小さな波形がみられるのは心停止に特徴的な現象である。最後にみられる二酸化炭素濃度の上昇は肺での二酸化炭素産生による。(宮坂勝之, 1988⁴⁾)

炭素が含まれていることを示している。再呼吸が起こっている場合である。小児ではリークのあるカフなしのチューブを使用していることが

あるため、第3相のプラトーがみられずに右肩が削られた波形になる(図7)。気管チューブの位置異常で、片肺挿管では上

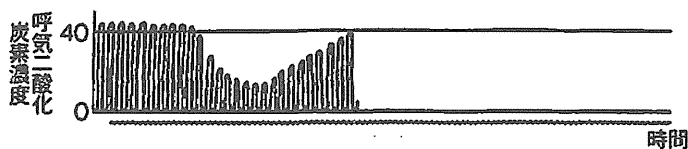


図 14 肺梗塞

梗塞部位の肺は換気されるが、二酸化炭素の排出がない死腔となっている。このためその部分の呼気が他の部分から呼出される二酸化炭素を洗い流し、二酸化炭素濃度は低下する。PaCO₂は上昇している場合が多い。(宮坂勝之, 1988⁴⁾)

行枝が突然乱れ、ラクダ型の波形がみられる(図8)。また、人工呼吸器とのファイティングの時には図9のような不規則な波形がみられる。図10のように呼吸回数と換気量が少なくなると、呼気相に心臓の拍動による基線の振れとして心源性波動の波形がみられることがある。

カプノグラムのトレンドデータより呼吸停止、循環血液量減少、心停止、肺梗塞などの特徴的な波形を図11~14に示した。

Ⅲ 人工呼吸器のグラフィックモニター

最近の人工呼吸器にグラフィックモニターを搭載している機種が増えてきている。このグラフィックモニターを活用することにより、安全かつ適切な人工呼吸を行うことができる。グラフィックモニターは患者の呼吸機能に関するリアルタイムの変化と人工呼吸器の作動状態の両方をモニターしている。グラフィックモニタリングはアラームが鳴った時の原因究明のためにも、刻々と変化する急性期の病態に対応するためにも重要となる。

1. 圧制御換気 (pressure controlled ventilation: PCV)

小児で主流の換気方法である。一換気量が一定ではないという欠点があるが、均一でない病的肺に対して、圧損傷や容量損傷を避ける換気方法といわれる。PCVの標準的な波形を図15に示した。吸気開始とともに気道内圧が設定吸気圧まで上昇する。吸気流量の立ち上がりの程

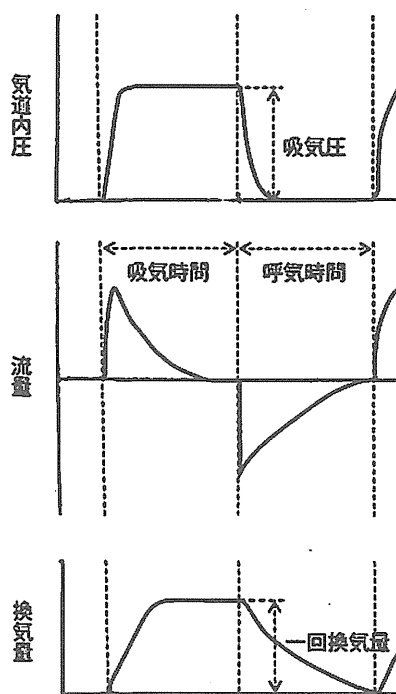


図 15 PCVの標準的な波形

度で、設定圧に達する時間は変わってくる。ガスは肺胞内圧と気道内圧の差に比例した流量で肺内へ流れ込むため、最初は肺胞内圧が低いため大きな流量で流れ込む。肺容量の増加とともに、肺内圧も上昇するため吸気流量は次第に低下する。設定した吸気時間が経過すると吸気相から呼気相へ変わり、呼出される。

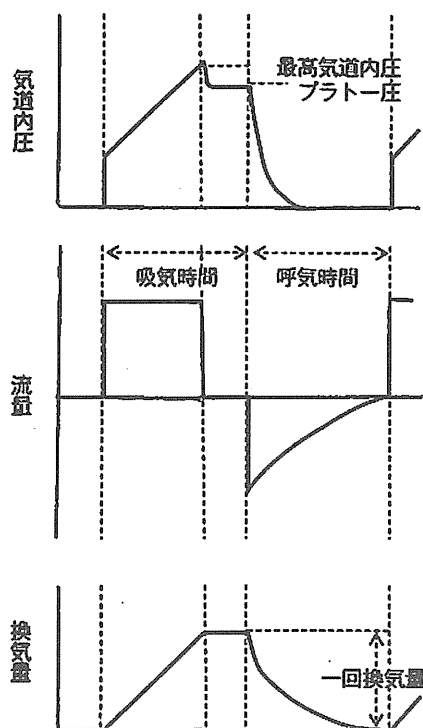


図 16 VCV の標準的な波形

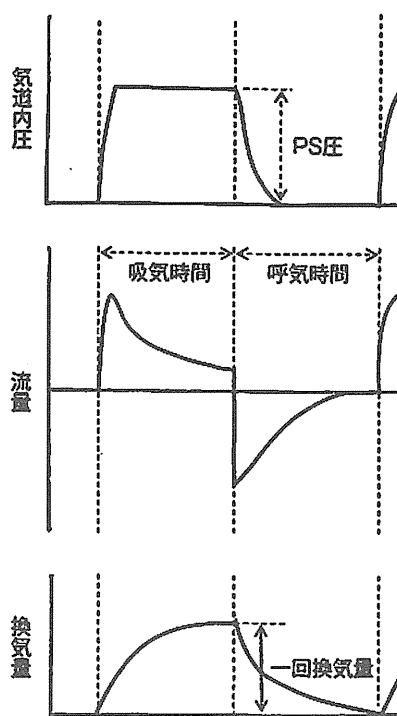


図 17 PSV の標準的な波形

②. 量規定換気 (volume controlled ventilation : VCV)

VCV の標準的な波形を図 16 に示した。吸気開始とともに一定流量のガスが肺に送り込まれる。気道抵抗に打ち勝つまでは気道内圧は急上昇する。一定の流量で肺にガスが送り込まれるので換気量は直線的に上昇し、気道内圧も肺胞内圧にあわせて上昇する。気道内圧は規定量のガスを送り込んだ時がもっとも高く最高気道内圧となる。続いて休止相 (プラトー相) では流量がゼロとなるため、気道抵抗のため発生した圧がなくなり気道内圧が低下する。この圧の変化は吸気開始時の圧上昇と等しい。休止相の気道内圧をプラトー圧という。この圧は肺胸郭のコンプライアンスにより規定される。休止相が終了すると、呼気弁が開き呼気相となる。肺胞内圧と大気圧の差で呼出され、肺容量が減少する。

③. プレッシャーサポート換気 (pressure support ventilation : PSV)

自発呼吸の吸気を補助するプレッシャーサポートの標準的な波形を図 17 に示した。自発呼吸による気道内圧変化 (圧トリガー) もしくは回路内の流量変化 (フロートリガー) を感知した人工呼吸器はガスの送り込みを開始し、立ち上がり時間をかけて設定 PS 圧までガスを肺へ送り込む。吸気の立ち上がりの流量は段階的に変化させることができる。吸気相から呼気相への移り変わりは PSV では吸気流量の減少で判断している。最大吸気流量に対する割合で判断するものが多い。この割合を吸気終了基準もしくはサイクルオフ値という。

④. グラフィックモニターで診断できる病態

グラフィックモニターから診断できる代表的な病態を解説する。

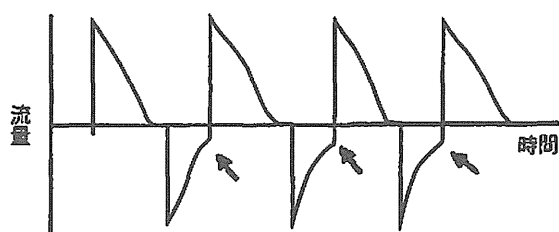


図18 auto PEEPの状態の流量曲線

a. 流量曲線で呼気が基線に戻らない場合
 正常に換気されている患者であれば、呼気曲線は次の吸気までに基線に戻る。図18に示すようにこれが基線に戻らない場合は、次の吸気直前まで患者は呼気を続けていることになる。これが auto PEEP の状態である。auto PEEP の状態は患者の呼気が終了する前に人工呼吸器の吸気が始まってしまうために生じる。呼吸仕事量が増加し、また air trapping が進み、気胸の原因となることがある。具体的には喘息発作、末梢気道閉塞患者などのように呼出障害がある患者の場合は内因性 PEEP が高くなってしまい、患者のフロー曲線が図18の波形となる。対応としては内因性の PEEP に対して PEEP 圧を上げる、換気回数を減らし十分の呼気時間をとる、吸気時間を短くする、気管支拡張薬の使用などである。

b. 気道抵抗増加時、コンプライアンス低下時の気道内圧曲線

VCV では一回換気量を決めて換気している

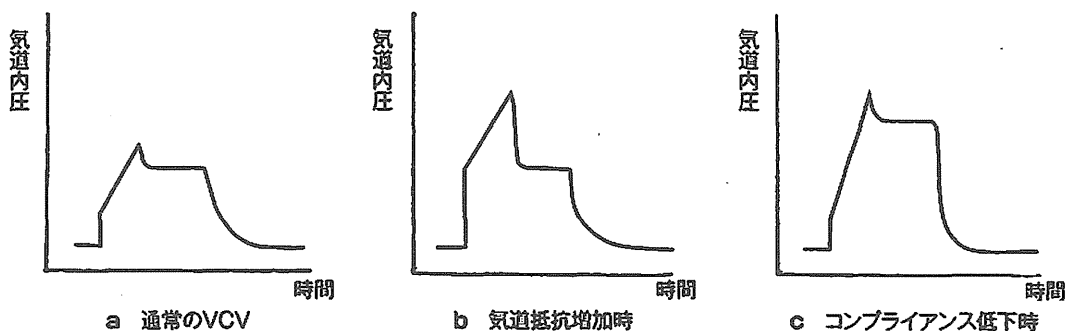


図19 気道・肺の状態による気道内圧の変化

ので、患者の気道や肺の状態で気道内圧が変化する(図19)。喘息や細気管支炎のときのように気道抵抗が増大している病態では、気道内圧の曲線は図19-bのような波形になり、立ち上がりの部分が急峻となる。また肺や胸郭のコンプライアンスの低下している場合は図19-cのような立ち上がり曲線になる。

IV 経皮二酸化炭素モニター

皮膚にセンサーを貼付するだけで、非侵襲的に動脈血液中の二酸化炭素濃度を測定できるモニターとして新生児領域で広く使用され有用性が認められていたが、近年では小児や成人領域での有用性が報告されている^{5)~8)}。センサーの中心部を42℃に加温し、皮膚の毛細血管の血流を増加させ、動脈血に近い状態にする。皮膚の表面に二酸化炭素の浸透性が高まり、拡散した二酸化炭素が測定電極の膜を通過して電解液の中に入り込み化学反応を起こす。その電気信号を数値化して二酸化炭素分圧として表示する。Sen Tec Digital Monitor[®]や Tosca[®]は酸素飽和度センサーと一体化したモニターとして使用されている。カプノグラフィーで測定不可能な、高頻度人工呼吸 (high frequency ventilation)、非侵襲的人工呼吸 (noninvasive ventilation) において有用性が報告されている⁹⁾。

おわりに

人工呼吸器の技術進歩や改良によって、より安全で適切な人工呼吸が乳児や小児でも可能となった。人工呼吸中のモニターはそのため大切な指標の一つである。その一方、呼吸音等の聴診所見や胸郭の動きなどの肺理学所見、胸部 X線写真での肺容量や無気肺の評価、血液ガスなどの検査所見などもきわめて重要な患者からの情報である。人工呼吸中の患者ではモニターにすべて頼るわけではなく、理学所見、検査所見から得られるデータを総合的に評価する必要がある。また、モニターデータのトレンドによる経時的変化には常に監視を続け、患者の状態把握に努めることは重要である。

文献

- 1) 日本呼吸療法医学会人工呼吸安全管理対策委員会：人工呼吸安全使用のための指針第2版。人工

- 呼吸 2011 ; 18 : 210-215
- 2) 山森伸二：Cap-one CO2 センサキット TG-920P. Lisa 2005 ; 12 : 1103-1104
- 3) Takatori F et al : A novel mainstream capnometer system for non-intubated pediatric patients requiring oxygen administration. Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc 2011 ; 2011 : 1189-1192
- 4) 宮坂勝之：麻酔の安全とカブノメーターの応用。日本医学館, 1988
- 5) 増田清夏ほか：経皮二酸化炭素測定装置 SenTec Digital Monitor の信頼性の検討。日本小児麻酔学会誌 2011 ; 17 : 145-149
- 6) Tobias JD : Transcutaneous carbon dioxide monitoring in infants and children. Paediatr Anaesth 2009 ; 19 : 434-444
- 7) Nicolini A et al : Evaluation of a transcutaneous carbon dioxide monitor in patients with acute respiratory failure. Ann Thorac Med 2011 ; 6 : 217-220
- 8) Rodriguez P et al : Transcutaneous arterial carbon dioxide pressure monitoring in critically ill adult patients. Intensive Care Med 2006 ; 32 : 309-312



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 (ANS), 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

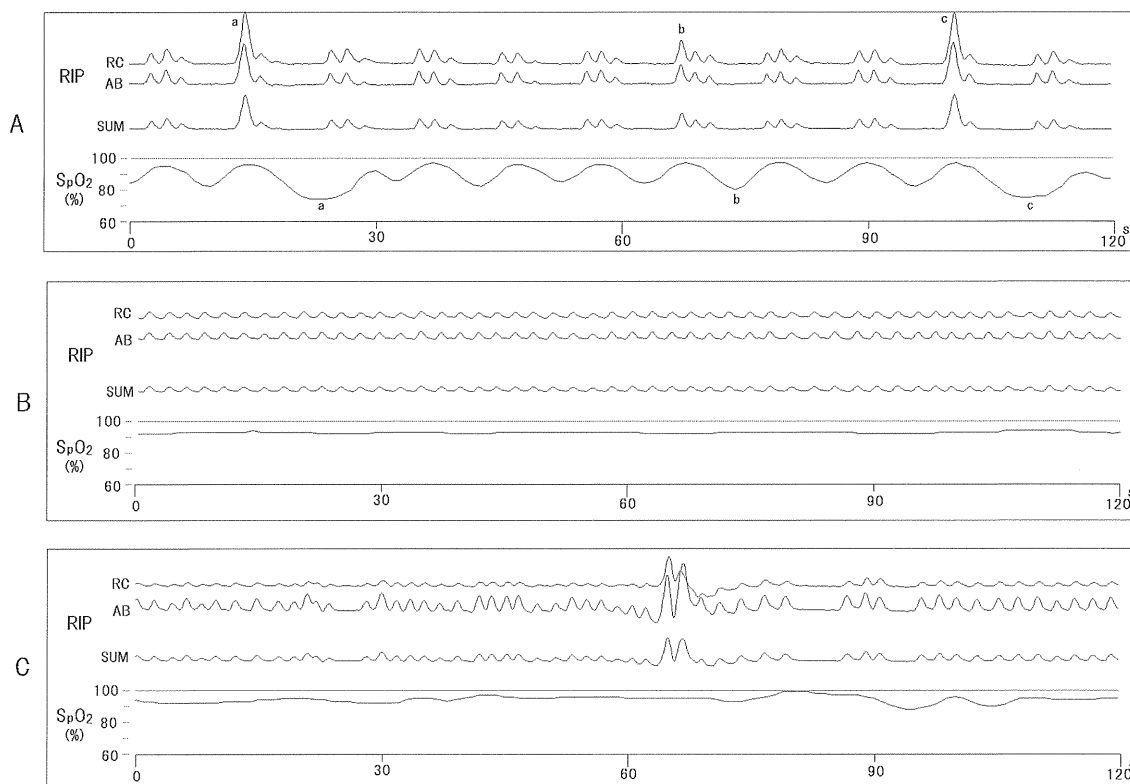
The patient was a 5-month-old girl delivered by Cesarean section performed for obstructed labor at 40 weeks of gestation without any other complication during pregnancy and delivery. The Apgar scores were 8 at 1 min and 9 at 5 min. She was born to healthy parents without consanguinity: a 33-year-old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

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

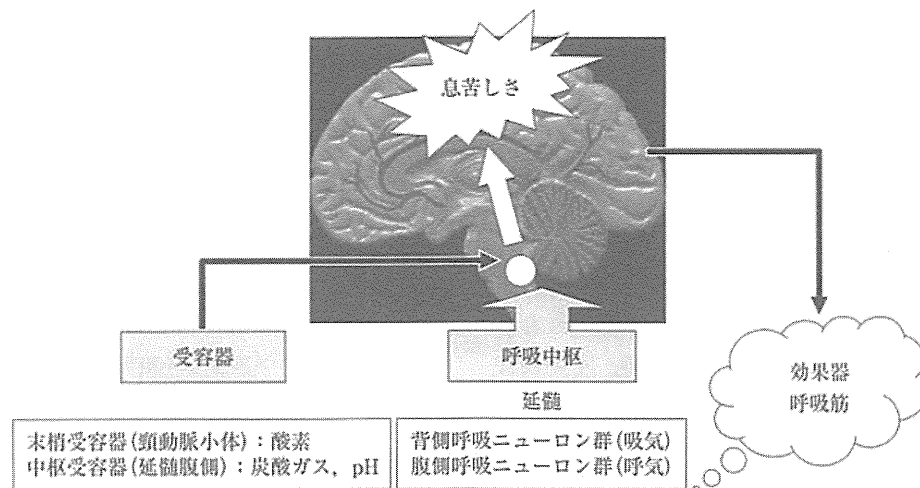


図 1 呼吸の化学的調節機構

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亜型と考えられる

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²⁾。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、欧米で施術された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³⁾。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たと考えられてきた。

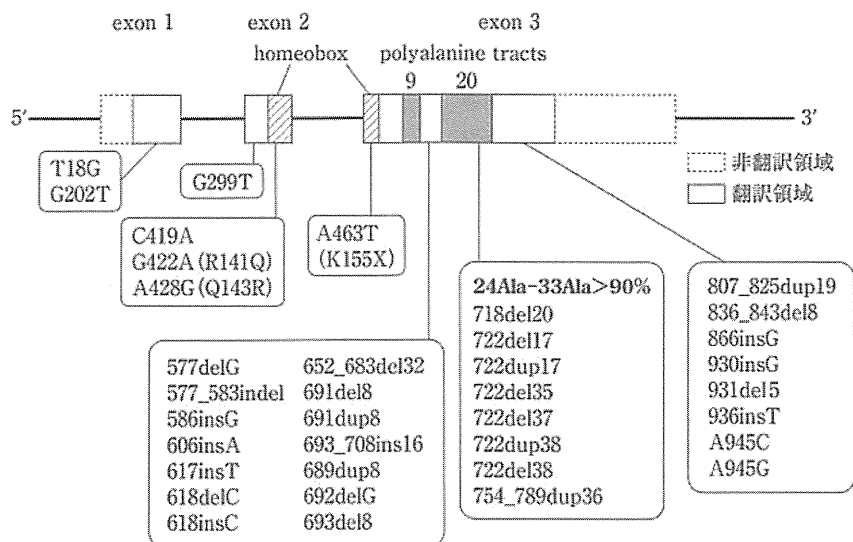


図2 *PHOX2B* の構造と変異

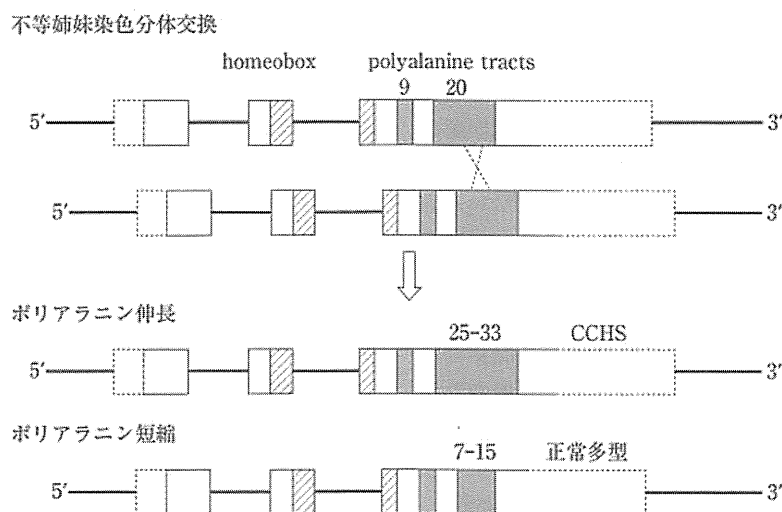


図3 *PHOX2B* のポリアラニン伸長・短縮機構

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)¹¹⁾。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¹⁾。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/ctd/+}) マウス

RTNに局限した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*^{445/+} および *Phox2b*^{445/+} 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*^{445/+} および *Phox2b*^{445/+} 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