

201415042A

厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患政策研究事業

先天性中枢性低換気症候群（CCHS）の診断・治療・管理法の確立
に関する研究

平成 26 年度 総括研究報告書

研究代表者 長谷川 久弥

平成 27（2015）年 5 月

目 次

I. 総括研究報告

- 先天性中枢性低換気症候群（CCHS）の診断・治療・管理法の確立に関する研究…………… 1
長谷川 久弥

II. 分担研究報告

1. 先天性中枢性低換気症候群（CCHS）の遺伝子検査…………… 7
早坂 清, 佐々木 綾子
2. 先天性中枢性低換気症候群（CCHS）における炭酸ガス換気応答試験の
診断基準、重症度評価への応用に関する研究…………… 10
長谷川 久弥、山田 洋輔
3. 先天性中枢性低換気症候群（CCHS）における横隔膜電気的活動モニタリ
ングによる呼吸生理学的診断に関する研究…………… 16
長谷川 久弥、山田 洋輔
4. 先天性中枢性低換気症候群（CCHS）診療ガイドラインにおける呼吸ドック
（呼吸器の包括的評価）に関する研究…………… 23
長谷川 久弥、山田 洋輔
5. 先天性中枢性低換気症候群（CCHS）の診療ガイドライン作成について…………… 29
鈴木 康之

III. 研究成果の刊行物・別刷…………… 33

IV. 参考資料…………… 35

I. 総括研究報告

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）

総括報告書

先天性中枢性低換気症候群（CCHS）の診断・治療・管理法の確立に関する研究

研究代表者：長谷川 久弥 東京女子医科大学東医療センター新生児科臨床教授

研究要旨 先天性中枢性低換気症候群（congenital central hypoventilation syndrome: CCHS）は、呼吸中枢の先天的な異常により主に睡眠時に、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、5～20 万人に 1 人と推定されている。典型例では新生児期より発症するが、乳児から成人期に発症する非典型例も存在する。CCHS は、国内では診断・治療指針が策定されておらず、統一された治療・管理が行われていない。的確な診断・治療・管理が欠如すると、低酸素脳症を惹起し、神経系に不可逆的なダメージを与え、脳性マヒや発達遅延の原因となる。患者本人および家族にとっても負担となり、福祉支援も必要であり、大きな社会的損失にもなりうる。本研究では CCHS の診断基準、重症度分類、診療ガイドラインを作成する。これにより、速やかな診断が可能となり、統一された治療・管理を行うことにより、低酸素脳症の減少、患者の予後改善が期待される。

研究分担者

早坂 清・山形大学医学部・名誉教授
佐々木綾子・山形大学医学部・准教授
鈴木康之・国立成育医療研究センター集中
治療部・部長
山田洋輔・東京女子医科大学東医療
センター新生児科・助教

Genet 2007 ; J Hum Genet 2010)。しかし、最近、約 25%は変異のモザイクの親からの遺伝であることが報告され (Bachetti et al. J Mol Med 2011)、遺伝子解析は診断の確定に加え、遺伝カウンセリングの面からも重要性が増している。一方、臨床的には、5 アラニン伸長変異では無症状のもの、新生児期の一過性の低換気そして感染症罹患時に再び低換気が顕在化するもの、遅発性のものなど、多様性が認められる (早坂清他 日本小児科学会誌 2011)。また、7アラニン以上の伸長変異では、不整脈などの合併症が多く認められることが知られており、診断・治療・管理法の確立が必要である。米国では、治療指針が作成されているが、日本国内では様々な診断・治療・管理が行われており、治療指針の作成が求められる (Hasegawa et al. Pediatr Int 2011)。これまで早坂らによる CCHS 研究班により、日本における CCHS の診断、治療、管理のガイドラインの作成、標準的な医療の普及および患者家族の会の支援等が行われてきた。しかし、CCHS は遺伝子変異型に

A. 研究目的

CCHS では、呼吸の化学的調節機構が障害され、主に睡眠時に低換気を呈する。2003 年、Amiel ら (Amiel et al. Nat Genet 2003) 続いて私達 (Sasaki et al. Hum Genet 2003) により *PHOX2B* 変異が病因であることが確認された。*PHOX2B* は、呼吸中枢や自律神経系の形成に重要な役割を有している転写調節因子である。多くは突然変異であり、私達は、精子形成時における不等姉妹染色分体交換が主な発症機構であることを明らかにしてきた (Arai et al. J Hum

よっても臨床症状が異なるため、それぞれの症例に合わせた診断・管理・治療法が求められる。本研究では全国から CCHS 症例を紹介される主要施設を中心に、遺伝子変異型と臨床的特徴を明らかにし（早坂、佐々木担当）、炭酸ガス換気応答の遺伝子変異型別特徴、年齢的な変化を検討する。同時に CCHS の診断・治療指針のさらなる検討を行う。（長谷川、山田担当）。また、呼吸管理法の実態調査を行い、安全な呼吸管理法を周知し、顔面の変形などの合併症についても検討を行う（鈴木担当）。これらの情報を患者家族会等に提供し、CCHS 患者により安全で質の高い医療の提供を目的とする。初年度は各担当分野における情報収集、基礎データの集積を行う。次年度はこれらを基に CCHS の診断・治療指針の作成を行う。

B. 研究方法

1. 診断について

（1）*PHOX2B* 遺伝子診断法（早坂清、佐々木綾子担当）

CCHSを疑われた国内の殆ど症例に対して、遺伝子診断は山形大学医学部で検索されており、データが集積されている。今回は、病因遺伝子*PHOX2B*変異を有する208症例、検出されなかった104症例について、臨床的特徴を集積・分析し、診断基準・重症度分類を確立する。最初に、*PHOX2B*変異を有する症例と有しない症例の臨床的特徴および、臨床診断に指標となる情報を明らかにする。次に、*PHOX2B*変異を有する症例において、遺伝子変異型と臨床的特徴を明らかにする。さらに、遺伝子解析では、新規の遺伝子変異も検出されており、関連を明らかにする必要がある。

（2）炭酸ガス換気応答試験による診断（長谷川久弥、山田洋輔担当）

炭酸ガス換気応答試験は炭酸ガスの蓄積に対する分時換気量の増加を測定することにより、呼吸中枢の機能を定量的に評価する方法である。長谷川らは再呼吸法を用い、正

常新生児における炭酸ガス換気応答値の測定を行い、正常値を報告している。CCHSにおいては、この換気応答値の低下が存在することが示されている。病因遺伝子*PHOX2B*変異を有する症例に対して炭酸ガス換気応答試験を施行し、炭酸ガスに対する反応性と遺伝子変異型との関連を調べる。CCHSにおける換気反応の年齢的な変化について知見はなく、年齢の異なる症例を対象とし、経年齢的な変化について考察する。

（3）先天性中枢性低換気症候群における横隔膜電気的活動（Electrical Activity of Diaphragm: Edi）モニタリングによる診断（長谷川久弥、山田洋輔担当）

呼吸中枢を評価する新しい方法として、呼吸中枢から横隔神経に出力され、吸気命令のタイミングや強さを反映する横隔膜電気的活動（Edi）モニタリングについて検討した。

（4）CCHS呼吸ドック（包括的呼吸評価）（長谷川久弥、山田洋輔担当）

CCHSにおいては、早期診断と適切な呼吸管理が、生命予後だけでなく神経学的予後にも影響を及ぼすが、希少疾患であり呼吸器の評価法が定まっていない。そのため管理法にも施設間の違いが大きく、呼吸管理に難渋することが多いのが現状である。呼吸器を包括的に評価する方法を考案し、CCHS呼吸ドックと名付けてCCHS患者の精査を行った。呼吸ドックは、呼吸中枢の評価、気道や肺の評価、換気状態の評価から成る。呼吸中枢の評価は炭酸ガス換気応答試験、横隔膜電気的活動モニタリングを、気道や肺の評価は喉頭気管気管支鏡、呼吸機能検査を、換気状態の評価は動脈血酸素飽和度、経皮または呼気二酸化炭素分圧モニタリングを覚醒時、人工呼吸器使用時、人工呼吸器を使用しない睡眠時に行った。

2. 治療および管理について（鈴木康之担当）

人工呼吸方法は、気管切開陽圧人工呼吸管理、気管切開以外では鼻マスク、フェー

スマスク、横隔膜ペーシングなどが行われているが、症状、年齢に応じた治療指針を策定し、低酸素脳症を回避することが重要である。遺伝子型によっては、巨大結腸症や自律神経症状が多く、また神経芽細胞腫の合併も認められることから、遺伝子型を考慮した呼吸管理法を検討する。現在、CCHSに対する治療法は呼吸管理が大部分を占める。しかし、国内では、気管切開による安全な呼吸管理法が徹底されておらず、低酸素脳症や顔面骨の変形などの障害が少なからず散見される。実態を調査し、安全な呼吸管理法を周知する。また、在宅でのモニタリング法の開発などにより安全な呼吸法を検討する。

倫理面への配慮

これらの研究について、山形大学医学部および東京女子医科大学の倫理委員会の承認を得ている。また、研究対象者の保護者から文書による承諾を得ている。

C & D. 研究結果及び考察

1. 診断について

1) *PHOX2B* 遺伝子変異

臨床的に先天性中枢性低換気症候群と診断、あるいは先天性中枢性低換気症候群を疑われた症例 201 例に対し、遺伝子診断を施行した。そのうち、遺伝子変異を認めた症例は 102 例であった。25 ポリアラニン伸長変異 21 例、26 ポリアラニン変異 29 例、27 ポリアラニン変異 33 例、28 ポリアラニン変異 1 例、30 ポリアラニン変異 3 例、31 ポリアラニン変異 3 例、32 ポリアラニン変異 2 例、33 ポリアラニン変異 4 例、非ポリアラニン変異 6 例を検出した。24 ポリアラニン変異と 29 ポリアラニン変異は認められなかった。非ポリアラニン伸長変異はすべて新規の変異であった。

2) 炭酸ガス換気応答試験

遺伝子診断がなされている CCHS10 例で炭酸

ガス換気応答試験を行った。測定時年齢は中央値 8.5 か月 (2 か月~25 歳) であった。これは、国内で遺伝子診断されている CCHS の約 11% にあたる。VR CO₂ はアイビジョン社製呼吸機能測定器を用い、Read らによる 5%CO₂ と 95%O₂ の混合気による再呼吸法にて測定した。全測定の平均は 3.8 mL/kg/min/mmHg であった。正常例との比較では正常新生児(40.4±14.8)や正常成人と極めて低値であった。無呼吸を呈する疾患として早産児(24.0±10.0)、成熟児の特発性無呼吸発作(19.2±9.8)との比較においても低値であった。診断基準への応用としては、CCHS の最高値は 8.0 であり、無呼吸を呈する疾患での最低値は 7.4 であったため、本分担研究からは 8.0 以下を cut off 値として、この値以下を重篤な呼吸中枢障害があると考え、CCHS を念頭に遺伝子検査を含めた検査を進めるべきと考えられた。

3) 横隔膜電氣的活動 (Edi) モニタリング

CCHS と遺伝子診断された乳幼児 3 例を対象に横隔膜電氣的活動 (Edi) モニタリングを行った。自発呼吸下に、覚醒~睡眠時、炭酸ガス負荷時の Edi、呼気終末二酸化炭素分圧 (EtCO₂) をモニタリングした。Edi peak は覚醒時と比較して睡眠時に著明に低下した(15.6±2.7, 4.8±1.9 μV)。睡眠時 Edi peak は基準値より有意に低かった(4.8±1.9, 10±4 μV, P<0.001)。炭酸ガス負荷時には EtCO₂ は 9.7% まで上昇したが、Edi peak の上昇は軽度で正常児の睡眠時程度であった。Edi モニタリングにより CCHS の呼吸中枢障害を評価ができることが示唆され、既存の呼吸生理学的評価法との比較においても簡便性、迅速性があり、呼吸生理学的診断の新しいアプローチとなりえると考えられた。

4) CCHS 呼吸ドック (包括的呼吸評価)

CCHS 呼吸ドックは 6 例に施行した。平均 1 歳 2 か月 (2 か月~2 歳 6 か月)、遺伝子変異型は 25PARM が 1 人、26PARM が 3 人、27PARM が 2 人であった。呼吸中枢の評価では、CCHS

の呼吸中枢障害が重篤であることが明らかとなった。Edi モニタリングでは特殊な機器を必要とせず、迅速な診断に有用である可能性があった。気道、肺の評価では、気管支鏡において気管軟化症の合併を4例に認め呼吸器管理法の変更を行った。気管切開チューブ上の気管肉芽に対してレーザー焼灼を1例に行った。肺機能検査では異常所見を認めなかった。換気状態の評価では、覚醒時のモニタリングによって CCHS 呼吸ドック以前は指摘されていなかった覚醒時の低換気が疑われる症例を2例認めた。人工呼吸使用時のモニタリングでは全例で二酸化炭素分圧が低く、呼吸器条件の変更を行った。人工呼吸器を使用しない睡眠時においては、25PARM は 26、27PARM と比較して低換気の程度が軽度であった。CCHS 呼吸ドック全体を通して、6例中4例に呼吸器管理法の変更を認めた。CCHS 呼吸ドックによって、呼吸器の包括的な評価を行うことができ、現状で最適な人工呼吸管理に変更することができた。

2. 治療および管理について

① 気管切開時期についての検討

気管切開患者の方が非侵襲的人工呼吸管理よりも精神発達の予後が良く、気管切開の時期については生後2か月という検討がある。(苛原ら、日本小児神経学会 2013)¹⁾

② 非侵襲的呼吸管理の開始時期についての検討

ATS (米国胸部学会) のガイドライン²⁾では6から7歳が目安となっているが、いつが安全というエビデンスは今のところない。非侵襲的人工呼吸管理に関しては、インターフェースであるマスクや人工呼吸器本体の進歩などにより、他の疾患において乳児での成功例も散見されるが、低年齢時は気道確保が不確実な鼻マスク、鼻口マスクによる非侵襲的人工呼吸管理は、解剖学的に

気道が狭く、軟弱な小児においては一定した換気の維持が困難であり、安全性の面で問題があると考ええる。本邦の調査では低換気の軽症例と思われる症例において、早期より非侵襲的人工呼吸管理を施行している症例も存在するが、遺伝子検査や生理学的検査の診断症例を重ねて今後検討が必要である。

また、遅発型の症例においては低換気の発症が出生直後ではないため、気管切開時期が遅れる症例も存在する。また、遅発型においては精神発達遅滞や自閉傾向を合併することが多いが、非侵襲的呼吸管理 (マスク BiPAP) が行われている症例が存在する。このような症例においてはマスク装着が困難であり、本人の安全性および家族の QOL が損なわれている可能性がある。今後発達障害児においても気管切開による人工呼吸管理が適切な方法であることを示し、医療従事者および家族への教育活動が重要である。

③ 気管切開管理の安全性と発達への影響
気管切開の利点として確実な気道確保による安定した人工呼吸管理が可能であるが、気管切開管理の DOPE (Displacement, Obstructin, Penumothorax, Equipment failure) や気管腕頭動脈瘻の合併症に関して医療従事者および在宅医療の現場での啓蒙活動をおこなう。同時に、小児気管切開による合併症として発達の遅れ、発声異常、言語発達の遅れ、誤嚥などの間違った認識が医療従事者の間でもあるため、早期気管切開による在宅管理の早期導入が発達予後に関係する可能性も検討していく。

④ 横隔神経ペーシングについて

CCHS における横隔神経ペーシングは海外では普及しているが、我が国では保険適応となっていないため、現在使用患者は2005年に米国で植え込み手術を胸腔鏡下に施行し

た1例のみである。海外においては1200例以上の横隔神経ペーシングの実績のある治療法である。最近FDA（アメリカ医薬品医療局）が高位脊髄損傷による呼吸不全や筋萎縮性側索硬化症(ALS)への適応を認め、我が国においても、2014年よりALS患者での臨床試験が始まっており今後、CCHSにおいても有用性の高い呼吸管理法として期待される。つまりCCHS患者のうち夜間のみ人工呼吸が必要な患者では横隔神経ペーシングで気管切開を抜去できる可能性があり、患者のQOL改善と安全性の観点から有用性である。一方で、夜間の横隔神経ペーシングにおいては睡眠時の上気道閉塞症状により有効性が不十分となる可能性があり、気道閉塞を予防する適切な設定方法や綿密な在宅モニタリングが必要である。

E. 結論

遺伝子診断は、簡便であり、遠隔地であっても診断が可能であり、合併症の危険性についても情報が得られ、遺伝カウンセリングについても有用と考えられた。呼吸生理学的診断はCCHSの臨床診断に有用であり、新しい方法も開発されてきている。今後は方法の普及が必要である。CCHSドックは包括的呼吸管理として有用であり、予後を改善する可能性がある。治療・管理法については、国内医療機関における現状分析を行い、標準的な治療・管理法を提示し、周知する必要がある。

患者家族の会への支援も重要なテーマであり、提供可能な医療および社会的支援についての情報も提供すべき課題と考える。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Amimoto Y, Okada K, 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.* 10:327-9,2014.
- 2) 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.
- 3) Hasegawa H, Henmi N, Tsuruta S, Miyoshi Y, Yamada Y, Muto J, Wasa M. Breathing intolerance index in healthy infants. *Pediatr Int.* 56:227-9, 2014.
- 4) Hasegawa H, Nagase Y, Sakai M, Henmi N, Tsuruta S.: Tracheoplasty using the thymus against tracheo-esophageal fistula due to necrotizing tracheobronchitis in a very low birth weight infant. *Pediatr Pulmonol.* 49(9):E135-9, 2014.
- 5) Matsui H, Hiroma T, Hasegawa H, Ogiso Y. Decreased granulomatous reaction by polyurethane-coated stent in the trachea. *Pediatr Int.* 56:817-21,2014.
- 6) Matsui J, Nakahara S, Kikuoka N, Tsutsui H, Furukawa O, Kitamura S, Yanagi T, Koshida S, Hasegawa H. Efficacy of bronchial fiberscope in esophageal fistula caused by necrotizing bronchitis. *Pediatr Int.* 56:105-7, 2014
- 7) 長谷川久弥：超低出生体重児の長期予後－新生児・乳幼児期肺機能障害の将来的影響－. 日本未熟児新生児学会雑誌 26(1):36-43,2014.
- 8) 長谷川久弥（共著）：小児の咳嗽診療ガイドライン. 診断と治療社.2014
- 9) 山田洋輔、長谷川久弥：鼻呼吸障害および口呼吸の治療 小児科医の立場から. *JOHNS.* 30: 447-451; 2014
- 10) 山田洋輔、長谷川久弥、邊見伸英、他：喉頭軟化症に対する Yttrium-Aluminum-Garnet (YAG)レーザー喉頭形成術施行例における Breathing Intolerance Index (BITI)の検討. 日本小児呼吸器学会雑誌. 25: 93-99; 2014

11) 鈴木康之：気管切開管理・呼吸器管理中の子どもの観察と評価. フィジカルアセスメントと救急対応 及川郁子（監修）中山書店 東京 2014 年 84-85

H. 知的財産権の出願・登録状況

特許取得無し

実用新案登録無し

II. 分担研究報告

先天性中枢性低換気症候群の遺伝子検査

研究分担者 早坂 清 佐々木綾子 山形大学医学部小児科学講座

研究要旨

臨床的に先天性中枢性低換気症候群と診断、あるいは先天性中枢性低換気症候群が疑われた症例 201 例に対し、遺伝子診断を施行した。PHOX2B 遺伝子に変異を検出した症例は 102 例であり、ポリアラニン伸長変異は 96 例に、非ポリアラニン伸長変異は 6 例に検出した。ポリアラニン伸長変異の内訳は 25 ポリアラニン伸長変異 21 例、26 ポリアラニン変異 29 例、27 ポリアラニン変異 33 例、28 ポリアラニン変異 1 例、30 ポリアラニン変異 3 例、31 ポリアラニン変異 3 例、32 ポリアラニン変異 2 例、33 ポリアラニン変異 4 例であった。

約半数には遺伝子変異を認められなかったが、臨床症状や合併症などからその他の疾患が疑われたものが多かった。疾患の認知度が向上し、疑診の段階で鑑別診断のために遺伝子検査を依頼する症例が多くなってきたためと考えられた。

今後診断基準となるガイドラインの作成が急務と考えられた。

A. 研究目的

先天性中枢性低換気症候群（Congenital Central Hypoventilation Syndrome: CCHS）は、主に睡眠時に低換気を呈する疾患で、PHOX2B の遺伝子異常が病因である。国内の頻度が本研究で明らかにされつつある。しかし、臨床症状からは CCHS が疑われるが、遺伝子異常を認めなかった症例も多く存在する。遺伝子型と臨床症状を明らかにすること、また、遺伝子変異が認められなかった症例を比較することにより、より正確な診断を行うことが可能となると考える。

我々は臨床経過等の情報と遺伝子検査の結果を比較し検討した。

B. 研究方法

2003 年から 2014 年までに臨床的に CCHS と診断され、当院で遺伝子検索を施行した 201 例の遺伝子型と臨床症状の比較、遺伝子変異のない症例については、他の疾患の可能性の有無を検討した。

（倫理面への配慮）

本研究は山形大学医学部の倫理委員会の承認を得ており、個人情報情報は匿名化している。

C. 研究結果

1) PHOX2B 遺伝子変異

臨床的に先天性中枢性低換気症候群と診断、あるいは先天性中枢性低換気症候群を疑われた症例 201 例に対し、遺伝子診断を施行した。そのうち、遺伝子変異を認めた症例は 102 例であった。

25 ポリアラニン伸長変異 21 例、26 ポリアラニン変異 29 例、27 ポリアラニン変異 33 例、28 ポリアラニン変異 1 例、30 ポリアラニン変異 3 例、31 ポリアラニン変異 3 例、32 ポリアラニン変異 2 例、33 ポリアラニン変異 4 例、非ポリアラニン変異 6 例を検出した。24 ポリアラニン変異と 29 ポリアラニン変異は認められなかった。非ポリアラニン伸長変異はすべて新規の変異であった。

2) 臨床症状の比較

呼吸障害は多くは新生児期に出現するが、乳幼児期に発症する、いわゆる late onset CCHS (LO-CCHS) の症例は 25 ポリアラニン変異にのみ認められた。21 例中 6 例が LO-CCHS であった。26 ポリアラニン以上の変異では全て新生児期に発症していた。

合併症としてヒルシュスプルング病は 23 例、腹部膨満、慢性便秘を呈する症例は 20 例であった。循環系の合併症は 6 例、眼科系の合併症は 5 例であった。ヒルシュスプルング病は 26 ポリアラニン以上の伸長変異および非ポリアラニン伸長変異で認められており、25 ポリアラニン変異では認められなかった。他の合併症として、痙攣は 6 例、胃食道逆流は 2 例に認められた。

PHOX2B 遺伝子変異を検出しなかった 99 例を分析すると、ROHHAD 症候群または ROHHAD 症候群疑いの症例は 5 例であった。他には、コルネリアデラング症候群 1 例、ミラーディンカー症候群 1 例、骨形成不全 I 型が 1 例、Rett 症候群 1 例、キアリ奇形 1 型 1 例、nail-pattela 症候群 1 例が含まれていた。ヒルシュスプルング病を合併していた症例は 3 例、便秘症は 1 例に認めた。乳幼児突然死症候群 (SIDS) は 2 例、乳児突発性危急事態 (ALTE) は 5 例で

あった。無呼吸発作以外の症状として、痙攣が 14 症例、胃食道逆流が 8 症例に認められた。

3) 治療について

PHOX2B 遺伝子変異を認めた症例での治療は、人工呼吸管理をしている症例は 84 例、横隔膜ペーシングが 1 例、酸素投与が 1 例、不明なものは 5 例であった。

軽症と考えられている 25 ポリアラニン伸長変異を有する 21 症例では、発達指数または知能指数が低下していた症例は 10 症例あり、そのうち 8 例は非侵襲的人工呼吸管理または酸素投与のみの治療を受けていた。

PHOX2B 遺伝子変異を検出しなかった 99 症例に対する治療では、人工呼吸管理を 37 例に、酸素投与を 9 例に施行しており、呼吸管理を行っていない症例は 46 例、不明が 7 例であった。

D. 考察

ポリアラニン伸長変異数の頻度は 25~27 アラニン伸長の頻度が多く、海外の報告と比較して、ほぼ同等の頻度であり、人種間の違いはないことが示された。海外からは 24 ポリアラニン伸長や 29 ポリアラニン伸長変異の報告を認めるが、本研究では検出されていない。

遺伝子変異を伴う CCHS の頻度は我が国の頻度は少なくとも約 15 万出生に 1 人と考えられる。欧米の報告では 5-20 万人に 1 人であるので、ほぼ同等と考える。

26 ポリアラニン以上の伸長変異、非ポリアラニン伸長変異ではヒルシュスプルング病、慢性便秘、徐脈、多汗等の合併症が多く認められており、合併症の有無をチェックすることが鑑別診断の手助けになると考えられた。また、けいれんや胃食道逆流症は遺伝子変異の認められなかった症

例で多く認められ、CCHS 以外の疾患を示唆する所見と考えられる。SIDS や ALTE で搬送されてきた症例では全例、遺伝子変異を認めなかった。CCHS では、SIDS や ALTE のような状態を惹起しなとことを示唆している。

治療は遺伝子変異を認めた症例では、ほとんどが侵襲、非侵襲に関わらず人工呼吸管理を必要としていたが、遺伝子変異を認めなかった症例では、約半数が呼吸管理を必要としていなかった。遺伝子変異を認めなかった症例では非常に軽度もしくは一過性の無呼吸発作であったことが考えられる。

比較的症状の軽い 25 ポリアラニン伸長変異の症例では酸素投与のみや、非侵襲的人工呼吸器管理を行っている症例も認められたが、気管内挿管や気管切開を行ったうえでの侵襲的人工呼吸器管理をうけた症例に比較し、発達指数や知能指数が低い傾向にあった。このことは発達遅延が原疾患によるものではなく、適切な呼吸管理をなされなかったことによる可能性を示唆する。このことから、CCHS の診断・管理のガイドラインの作成が急がれる。

遺伝子異常を認めなかった症例では ROHHAD 症候群、または ROHHAD 症候群疑いの症例は 5 例認め、中枢性低換気症候群に肥満、下垂体機能低下症等を合併する症例では ROHHAD 症候群が強く疑われ、この疾患では *PHOX2B* 遺伝子異常を認めないことが再確認された。

しかし、臨床症状からは軽症の CCHS が否定できない症例もあり、鑑別診断のためにも遺伝子検査は有用であるとともに、異常が検出されない症例については今後の課題と考えられた。

文献

- 1) Weese-Mayer DE, Berry-Kravis EM, Ceccherini I et al. : An official ATS clinical policy statement: congenital central hypoventilation syndrome. Am J Respir Crit Care Med 181: 626-644, 2010.
- 2) 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.

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
先天性中枢性低換気症候群（CCHS）の診断・治療・管理法の確立 （分担）研究報告書

先天性中枢性低換気症候群における 炭酸ガス換気応答試験の診断基準、重症度評価への応用に関する研究

長谷川久弥¹⁾ 山田洋輔¹⁾ 1)東京女子医科大学東医療センター新生児科

研究要旨

先天性中枢性低換気症候群(Congenital Central Hypoventilation Syndrome: CCHS)における呼吸生理学的診断法については、本研究班が中心となり定めた小児慢性特定疾病の「診断の手引き」がある。本分担研究では、その中でも呼吸中枢を直接的に評価できる、炭酸ガス換気応答試験(Ventilatory Respiratory Response to CO₂: VR CO₂)について診断基準、重症度評価への応用について検討した。対象は遺伝子診断がなされている CCHS10 例で測定時年齢は中央値 8.5 か月（2 か月～25 歳）であった。これは、国内で遺伝子診断されている CCHS の約 11%にあたる。VR CO₂はアイビジョン社製呼吸機能測定器を用い、Readらによる 5%CO₂と 95%O₂の混合気による再呼吸法にて測定した。全測定の平均は 3.8 mL/kg/min/mmHg であった。正常例との比較では正常新生児(40.4±14.8)や正常成人と極めて低値であった。無呼吸を呈する疾患として早産児(24.0±10.0)、成熟児の特発性無呼吸発作(19.2±9.8)との比較においても低値であった。診断基準への応用としては、CCHS の最高値は 8.0 であり、無呼吸を呈する疾患での最低値は 7.4 であったため、本分担研究からは 8.0 以下を cut off 値として、この値以下を重篤な呼吸中枢障害があると考え、CCHS を念頭に遺伝子検査を含めた検査を進めるべきと考えられた。CCHS の病因遺伝子 *PHOX2B* の遺伝子変異型であるポリアラニン鎖の伸長変異(Polyalanine Repeat Expansion Mutation: PARM) は、PARM が大きいほど重症とされている。今回の症例では PARM 別の VR CO₂ は、25PARM から 27CCHS においては明らかな差を認めず、VR CO₂による重症度評価については一定の見解をえられなかった。今後は症例数を増やしデータの蓄積を行い、cut off 値の精度を評価すること、今回の対象にはなかった 28PARM 以上を含めた PARM 別の VR CO₂を再度検討する方針である。

A.研究目的

CCHS の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。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がある。これまでの我々の研究によって、CCHS においてはこの VR CO₂が低値であり、CCHS の診断において有用であることが示されており、本研究班が中心となり定めた小児慢性特定疾病の「診断の手引き」においても診断方法の一つと記載されている。今回はこれまでより症例数を増やし、VR CO₂による CCHS の診断基準と重症度評価への応用について検討した。

B.研究方法

対象は遺伝子検査にて CCHS と診断され、VR CO₂を施行しえた 10 例(男 8 例、女 2 例)であった。測定時の年齢は中央値が 8.5 か月(2 か月~25 歳)であった。乳幼児期の測定が 8 例で、青年期の測定が 2 例あり 18 歳と 25 歳であった。PHOX2B 遺伝子変異は 25PARM (Polyalanine Repeat Expansion Mutation) が 4 人、26PARM が 2 人、27PARM が 3 人であった。

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。炭酸ガス換気応答試験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)としている。

検査にて得られた VR CO₂の値をもとに、正常例と無呼吸を呈する疾患との比較によって、CCHS を疑い検査をすすめるべき cut off 値を検討した。さらに PARM 別の VR CO₂を検討し重症度評価についても検討した。

比較対象とした VR CO₂の基準値は、乳幼児期の測定においては我々が発表した、2012 年の正常新生児 113 例を対象に測定した結果を利用した。青年期測定においては、文献検索にて得られた基

準値を利用した。無呼吸発作を呈する疾患として当科で測定した早産児 33 例と、文献検索にて得られた特発性無呼吸発作児 19 例との比較を行った。VR CO₂の単位は既存の報告に従い、乳幼児期測定においては mL/min/kg/mmHg を、青年期測定との比較においては mL/min/m²/mmHg を用いた。疾患との比較においては乳幼児測定を用いて比較し、PARM 別の VR CO₂においては青年期測定を乳児期測定で使用している体重換算の単位に変換して全例を用いた。

(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て施行された。

C.研究結果

全例で合併症なく測定は終了した。全測定の平均は 3.8 mL/min/kg/mmHg であり、乳幼児期 8 例の平均は 4.7 mL/min/kg/mmHg であり、青年期 2 例は 0.015 と 0.020 mL/min/m²/mmHg であった。

正常例との比較では正常新生児の基準値は 40.4 ± 14.8 mL/min/kg/mmHg、正常成人の 2 報告では 1.26 ± 0.52 と 1.00 ± 0.33 mL/min/m²/mmHg であり、CCHS では極めて低値であった。無呼吸を呈する疾患との比較では修正 29 週から 36 週までの早産児 33 例の平均は 24.0 ± 10.0 mL/min/kg/mmHg、特発性無呼吸発作児 19 例の報告例では 19.2 ± 9.8 mL/min/kg/mmHg であり、これらと比較しても CCHS の VR CO₂は低値であった。CCHS の乳児期測定、正常新生児と無呼吸発作を呈する疾患のプロットを図 3 に示した。

CCHS を疑い検査をすすめるべき cut off 値を、図 3 をもとに検討した。CCHS と正常例は 1 例もオーバーラップしておらず、CCHS と未熟児もそれぞれ 1 例ずつオーバーラップしているのみであるため、Cut off 値を CCHS の最大値である 8.0 mL/min/kg/mmHg とした。

PHOX2B 別の VR CO₂の結果を図 4 に示した。今回の検討では、PARM と VR CO₂には明らかな相関を認めなかった。

D.考察

今回の対象は CCHS の 10 例であり、これまで我々が報告してきたものの約 2 倍の症例数とな

り、これは国内で遺伝子診断された CCHS92 例の 11%にあたる。今回の結果もこれまでの結果を支持するものであり、CCHS の VR CO₂ 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、特発性無呼吸発作児との比較を行ったが、CCHS の VR CO₂ 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あらためて示唆された。

診断基準への応用として、CCHS を疑い検査をすすめるべきと考えられる cut off 値には CCHS の最大値である 8.0 mL/min/kg/mmHg を採用した。今回の検討は異なる母集団からの VR CO₂ を比較しているため、正確な感度、特異度は算出できないが、CCHS と未熟児、特発性無呼吸発作、正常例とのそれぞれの分布はほとんどオーバーラップしていないため、一つの母集団に行った場合でも感度、特異度は高いものとなると考えられた。

重症度評価への応用として、PARM 別の VR CO₂ を検討した。PARM 数が大きいほど、低換気や重篤な合併症が多いとされている。今回の検討では、25~27PARM 別の VR CO₂ には明らかな差は認めなかった。ただし、今回は PARM 別の比較としては症例数が少なかった。また、軽症とされる 25PARM は 18 歳と 25 歳の青年期測定が含まれており、長期管理によって呼吸中枢障害が進んでいる可能性もあった。実際にこの 2 例を除き乳児期測定のみとすると、PARM が増えるにつれて VR CO₂ は低下し、相関係数は 0.42 と弱い相関を示していた。

E. 結論

CCHS における VR CO₂ 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、CCHS の最高値でも無呼吸を呈する疾患の最低値とほぼ同等であった。そのため、CCHS を疑い検査をすすめるべき cut off 値として、CCHS の最高値である 8.0 を採用した。今回の検討からは VR CO₂ による CCHS の重症度評価への有用性は低いと考えられた。今後は症例数を増やしデータの蓄

積を行い cut off 値の精度を評価すること、今回の対象にはなかった 28PARM 以上を含めた PARM 別の VR CO₂ や低換気や程度と VR CO₂ の関連などについてさらに検討し重症度評価への応用を再検討する方針である。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 山田洋輔、長谷川久弥、邊見伸英、他：先天性中枢性低換気症候群における横隔膜電気的活動(Electrical activity of Diaphragm: Edi)モニタリング—呼吸生理学的診断への新しいアプローチ。小児呼吸器学会雑誌。投稿中
- 2) 先天性中枢性低換気症候群の疾患概要、診断の手引き。小児慢性特定疾病対策事業ホームページ。http://www.shouman.jp/details/3_3_3.html

2. 学会発表

- 1) 山田洋輔、長谷川久弥、邊見伸英、他：ここまでわかる新生児・小児呼吸機能検査：一步進んだ特殊な呼吸機能検査—中枢性呼吸機能検査、呼吸耐力検査—。第 16 回新生児呼吸療法・モニタリングフォーラム、長野、2014.2.
- 2) Y Yamada, H Hasegawa, N Henmi, et al: Quantitative evaluation of the respiratory center in infants. 2nd International Joint Symposium. Tokyo. 2014.5.
- 3) Y Yamada, H Hasegawa, N Henmi, et al: Quantitative evaluation of the ventilatory response to CO₂ in preterm infants. 13th International Congress of Pediatric Pulmunology. Belgium. 2014.6.
- 4) 山田洋輔、長谷川久弥、邊見伸英、他：臨床に役立つ新生児の呼吸機能検査 第 4 回東京女子医科大学新生児入門セミナー、東京、2014.8.
- 5) 山田洋輔、長谷川久弥、邊見伸英、他：先天性中枢性低換気症候群(CCHS)における包括的呼吸器評価への取り組み。第 27 回慢性肺疾患研究会、大阪、2014.10.
- 6) 山田洋輔、長谷川久弥、邊見伸英、他：先天性中枢性低換気症候群における横隔膜電気的活動(Electrical activity of Diaphragm: Edi)モニタリング

—呼吸生理学的診断への新しいアプローチ—, 第47回日本小児呼吸器学会、東京、2014.10.

7) 山田洋輔、長谷川久弥、邊見伸英、他：先天性中枢性低換気症候群(CCHS)呼吸ドック—神経学的予後の改善につながる適切な呼吸管理を目指して—, 第15回東京小児呼吸ケアHOTシンポジウム、東京、2015.2.

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
- 3.その他：なし

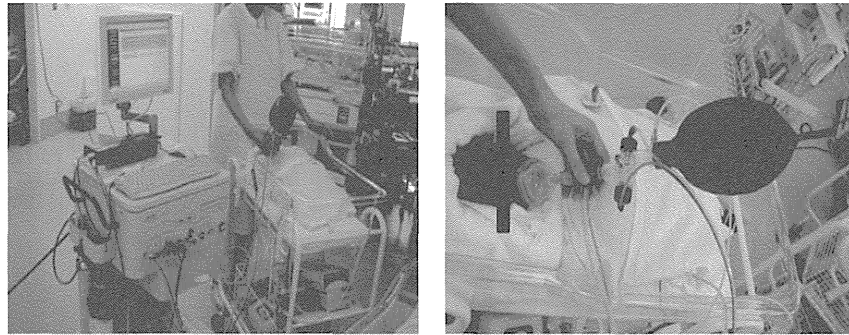
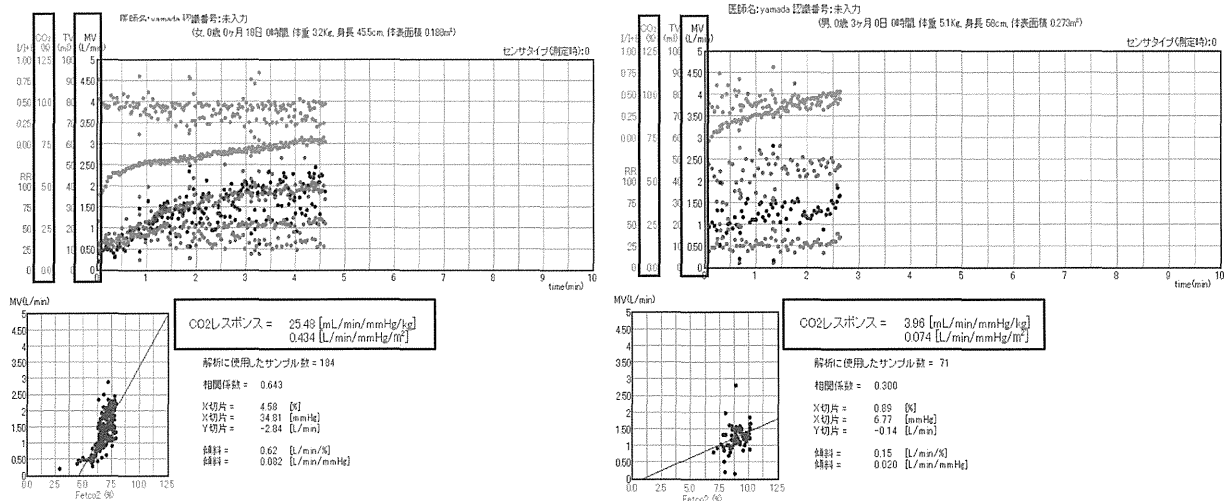


図1:呼吸機能測定装置と炭酸ガス換気応答試験測定方法

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



<正常児>

<CCHS>

図2:炭酸ガス換気応答試験測定結果

左図が正常例であり、右図がCCHS例である。各図とも上段には一呼吸ごとの呼気終末二酸化炭素濃度(EtCO₂)、一回換気量、分時換気量(MV)、呼吸数、呼気:吸気時間がプロットされている。下段は横軸にEtCO₂、縦軸にMVがプロットされているグラフであり、両者の相関を直線に近似した際の傾きをVR CO₂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。

炭酸ガス換気応答値 [mL/min/kg/mmHg]

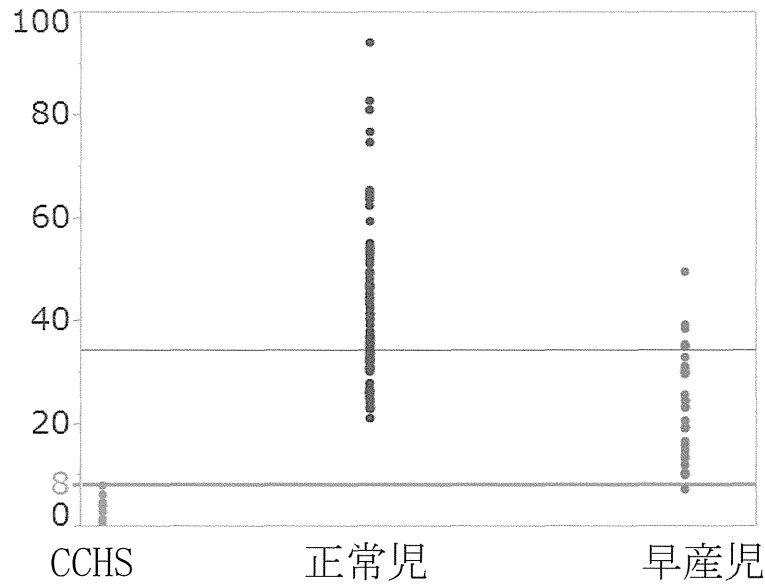


図3：CCHS、正常児、早産児のVR CO₂比較
 CCHS児のVR CO₂は、正常児より極めて低く、早産児と比較しても低値であった。CCHSを疑い検査を進めるべきと考えられるcut off値を8.0とすると、正常児では1例もオーバーラップせず、早産児でも8.0以下は1例認めるのみであった。

PARM別のVR CO₂ [mL/min/kg/mmHg]

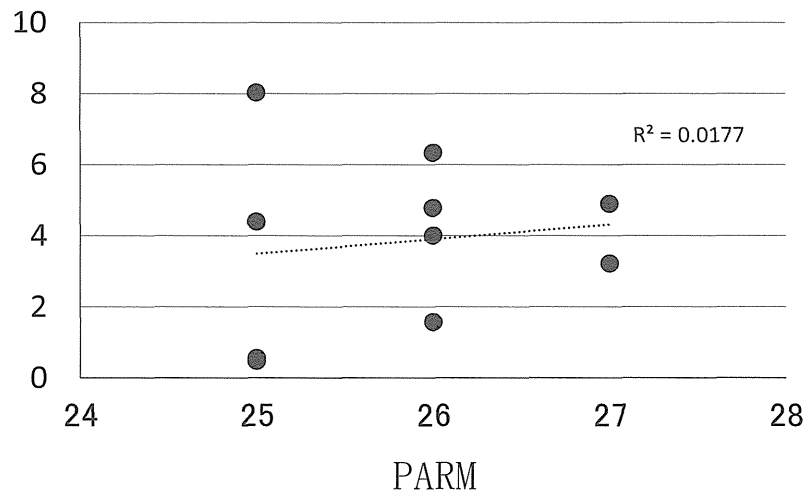


図4：PARM別の炭酸ガス換気応答値
 25PARMから27PARMまでのプロットでは、明らかな相関を認めなかった。

先天性中枢性低換気症候群における 横隔膜電氣的活動モニタリングによる呼吸生理学的診断に関する研究

長谷川久弥¹⁾ 山田洋輔¹⁾ 1)東京女子医科大学東医療センター新生児科

研究要旨

先天性中枢性低換気症候群(Congenital Central Hypoventilation Syndrome: CCHS)における呼吸生理学的診断法については、本研究班が中心となり定めた小児慢性特定疾病の「診断の手引き」がある。その中で呼吸中枢を直接的に評価できる方法として炭酸ガス換気応答試験が記載されているが、専用の呼吸器や経験を積んだ検者が必要という課題があった。本分担研究では、呼吸中枢を評価する新しい方法として、呼吸中枢から横隔神経に出力され、吸息命令のタイミングや強さを反映する横隔膜電氣的活動(Electrical Activity of Diaphragm: Edi)モニタリングについて検討した。対象はCCHSと遺伝子診断された乳幼児3例であり、自発呼吸下に、覚醒～睡眠時、炭酸ガス負荷時のEdi、呼吸終末二酸化炭素分圧(EtCO₂)をモニタリングした。Edi peakは覚醒時と比較して睡眠時に著明に低下した(15.6±2.7, 4.8±1.9 μV)。睡眠時Edi peakは基準値より有意に低かった(4.8±1.9, 10±4 μV, P<0.001)。炭酸ガス負荷時にはEtCO₂は9.7%まで上昇したが、Edi peakの上昇は軽度で正常児の睡眠時程度であった。EdiモニタリングによりCCHSの呼吸中枢障害を評価ができることが示唆され、既存の呼吸生理学的評価法との比較においても簡便性、迅速性があり、呼吸生理学的診断の新しいアプローチとなりえると考えられた。今後は、診断だけでなく重症度評価への応用、実際の呼吸管理にどのように生かしていくかなどの検討を行っていく方針である。

A. 研究目的

CCHSの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。呼吸中枢を定量的に評価できるという特徴がある。これまでの我々の研究によって、CCHSにおいてはこのVR CO₂が低値であり、CCHSの診断において有用であることが示されており、本研究班が中心となり定めた小児慢性特定疾病の「診断の手引き」においても診断方法の一つとなっている。しかし、VR CO₂は特殊な呼吸機能測定装置や経験を積んだ検者が必要であるという課題もあった。そこで今回は新たな、そしてより簡便で迅速な呼吸生理学的評価法として横隔膜電氣的活動(Electrical activity of Diaphragm: Edi)に注目した。

Ediは呼吸中枢から横隔神経を通じて横隔膜に出力される電気信号であり、Ediの低下や消失

は呼吸中枢からの命令が消失を意味し、中枢性の低換気を表す。新しい人工呼吸モードであるNAVA(Nerurally Adjusted Ventilatory Assist)にて使用されている。1呼吸サイクル中のEdiの最高値であるEdi peakは呼吸中枢からの吸息命令の強さを反映し、低酸素血症や高二酸化炭素血症の程度に応じて上昇する。そのため、Ediをモニタリングすることにより呼吸中枢を評価できる。本分担研究ではCCHSにおいて呼吸補助を行わない状態でEdiモニタリングを行うことにより、呼吸生理学的評価、診断への有用性について検討した。

B. 研究方法

対象は遺伝子検査にて*PHOX2B*遺伝子変異を認めCCHSの診断となった乳幼児3例である。月齢中央値は4か月(2～13か月)で、*PHOX2B*遺伝子変異はポリアラニン鎖の伸長変異