

(Polyalanine Repeat Expansion Mutation: PARM)を認め 25PARM、26PARM、27PARM が一例ずつであった。

Edi の測定は、専用の Edi カテーテルを用いて行った。Edi カテーテルは先端付近にセンサーがついており、経鼻または経口的に胃内に挿入することで食道-胃接合部における Edi を検知することができる。カテーテル径は、症例の体格に合わせて 6Fr または 8Fr を使用した。Edi カテーテルは人工呼吸器 Servo-i (Maquet, Sweden) に接続され、検知された信号がノイズや心筋電位などについてフィルター処理がなされ、Edi として Servo-i のモニタに表示される。Edi 測定のイメージを図 1 に示した。Edi 測定時には、呼気終末二酸化炭素分圧 (EtCO₂)、呼吸数、経皮的動脈血酸素飽和度 (SpO₂) モニタリングも行った。

今回の研究では、以下の 2 つの条件で Edi モニタリングを行った。一つめは、安静覚醒時から睡眠時までの連続した 30 分間 (覚醒時～睡眠時) で、入眠前の 10 分間を安静覚醒時とし、睡眠時は 20 分間モニタリングを行った。二つめは、睡眠時に VR CO₂ を施行し高炭酸ガス負荷がなされた際 (VR CO₂ 測定時) の Edi モニタリングを行った。VR CO₂ は閉鎖回路内で 5%二酸化炭素と 95%酸素の混合気を再呼吸させて高炭酸ガス負荷を行い、その際の分時換気量の増加を調べる検査である。呼吸中枢のみを評価するために睡眠時に行っている。VR CO₂ の測定はアイビジョン社製の呼吸機能測定装置を用いた。両条件とも、呼吸中枢の正確な評価を行うために呼吸サポートは行わず自発呼吸下でモニタリングを行った。

結果をもとに、Edi peak の安静覚醒時と睡眠時の基準値との比較、そして Edi peak と EtCO₂ との関係などについて比較検討を行った。比較に用いた基準値は、Edi peak では既存の報告にある安静覚醒時 16±6 μV、睡眠時 10±4 μV を、VR CO₂ では、邊見らが 2011 年に報告した 40.4±14.8 mL/min/kg/mmHg を用いた。

(倫理面への配慮)

保護者には、検査内容と合併症として一過性の低酸素血症、高二酸化炭素血症となること、終了後に呼吸状態の安定を確認することなどについて口頭と文書にて説明し、書面による同意を得た。

C. 研究結果

・覚醒時～睡眠時

Ediモニタリング結果の一例として、症例1 (13 か月、27PARM) の結果を図2に示した。図のように、覚醒時のEdiは基準値程度の値がでていたが、入眠前後から速やかに低下した。そして睡眠中にEtCO₂が上昇してもEdiの上昇は認めなかった。3症例のEdiモニタリング結果を表1に示した。安静覚醒時Edi peakの平均値は15.6±2.7 μV、睡眠時のEdi peakの平均値は4.8±1.9 μVであり、基準値と比較して安静時覚醒時は有意差がなく、睡眠時のEdi peakは有意に低下していた (P値<0.001)。EtCO₂は3症例で平均6.4%まで上昇したが、症例1、2ではEdiの変化は乏しかった。症例3では症例1、2よりはEdiが上昇したが、基準値の平均である10μVを超えたのは睡眠時20分中の3分間であった。呼吸数は3症例とも、安静時覚醒時と比較して睡眠時には低下はしているが無呼吸は認めず、平均28.2回でほぼ変動がなく推移していた。酸素飽和度は3症例とも睡眠時に低下したが、平均最低SpO₂は88%であった。一過性の低酸素血症以外には合併症はなく、検査終了後にしっかり覚醒したこと、神経所見などが無いことを確認した。

・VR CO₂測定時

Ediモニタリング結果の一例として、症例1 (13 か月、27PARM) の結果を図3に示した。図のように、EtCO₂は9.6%まで上昇したがEdi peakは測定開始時からほぼ変化せず、Edi peakの中央値は7.2 (4.3～9.6) μVであった。3症例のEdiモニタリング結果を表2に示した。症例3においては睡眠時～覚醒時同様にEdiの軽度上昇がみられたが、最大でもEdi peak 14.3μVであった。同時に測定したVR CO₂の平均は2.9 (1.7～7.2) mL/min/kg/mmHgであり、基準値と比較して極めて低値であった。呼吸数は3症例とも大きな変化がなく平均26.3回であった。SpO₂は3症例すべてで常に100%であった。検査終了後はただちに人工呼吸管理を再開し、速やかにEtCO₂が低下したこと、睡眠時～覚醒時のモニタリング同様に神経所見などが無いことを確認した。

D. 考察

覚醒時～睡眠時のモニタリングでは、安静覚醒時は正常児と同程度の Edi peak であったが、睡眠時には有意に Edi peak が低下していた。また、睡眠時に Edi が低下し低換気となると EtCO₂は上

昇傾向となったが、それに応じた Edi の上昇は認めなかった。さらに VR CO₂ 測定時によりも高い炭酸ガス負荷を行ったが、Edi の明らかな上昇は認めなかった。以上のように、Edi モニタリングによって睡眠時に呼吸中枢からの吸息命令が低下し、著明な高二酸化炭素血症となっても吸息命令が賦活されないという CCHS の呼吸中枢障害の病態が再現され、Edi モニタリングが CCHS の呼吸生理学的評価に有用であることが示唆された。また、3 症例の VR CO₂ は基準値と比較して極めて低値であり、VR CO₂ からも CCHS として矛盾のない結果であった。

CCHS の重症度は、*PHOX2B* 遺伝子のポリアラニン鎖の伸長変異数 (PARM) が大きいほど重症であることが知られている。25PARM は軽症、26PARM 以上が重症であるとされている。今回の症例では、症例 3 が 25PARM であり、症例 1、2 はそれぞれ 26PARM、27PARM であった。25PARM と 26PARM 以上での Edi モニタリングを比較すると、症例 3 では睡眠中の EtCO₂ 上昇に対して低いながらも Edi が上昇し 10 μ V を超えることがあったが、症例 1、3 では標準偏差が小さいことからわかるように Edi はほとんど変化しなかった。Edi モニタリングが、CCHS の重症度評価にも応用できる可能性があると考えられた。

Edi、EtCO₂ 以外のパラメータでは、呼吸数のデータが興味深い結果を示した。今回の検討では、3 症例すべて覚醒時～睡眠時や炭酸ガス負荷時に無呼吸になることはなく、最低でも 20 回/分程度の自発呼吸が認められ、低換気は呼吸数の減少よりも一回換気量低下による影響が大きかった。今後 Edi モニタリングによって、CCHS における呼吸中枢障害のより詳細な病態が明らかになることが期待された。

現在、国内で行われている呼吸生理学的診断には、小児慢性特定疾病治療研究事業における CCHS 診断の手引きに記載されている、睡眠時の血液ガスによる高炭酸ガス血症、ポリソムノグラフィによる中枢性無呼吸、VR CO₂ による呼吸中枢障害を評価する方法がある。睡眠時の血液ガスは簡便であるが、呼吸中枢の評価としては不十分である。ポリソムノグラフィは呼吸中枢の評価が可能であるが、脳波や呼吸フローを測定できるフルスタディ以外の、主に乳幼児で用いられる簡易型の検査では呼吸中枢の評価が血液ガス同様に

不十分となる可能性がある。本検討のような睡眠時に呼吸数の低下が著明ではない症例では過小評価となりえることや、重症例では低換気によって終夜のモニタリングに耐えられない症例が多いことが予想される。VR CO₂ は呼吸中枢を直接評価でき、今回の検討のように 5 分前後の短時間で検査ができる点で優れているが、前述のように専用の呼吸機能測定装置や検者の習熟度が求められる。

これらの方法と比較して、Edi モニタリングは VR CO₂ と同様に呼吸中枢を直接評価することができる上に、覚醒～睡眠時のモニタリングのように炭酸ガス負荷を行わなくても評価できるという特徴もある。そして専用の人工呼吸器があれば測定に特別な技術は不要である。CCHS が疑われる症例では気管挿管されることが多く、その際には Edi カテーテルが栄養カテーテルの役割も担うことができるため、患児に余分な負担が増えるということがなく呼吸中枢の精査を行うことができる。Edi モニタリングができる人工呼吸器は現状では servo シリーズのみであるが、VR CO₂ の測定装置と比較すれば普及率は高く、NAVA の有用性からも今後も普及は続くと推測できる。安全面については、今回の検討では睡眠時の最低 SpO₂ は 85% であり、低値ではあるが診断的価値を考慮すると許容できる範囲と思われた。以上から、Edi モニタリングは十分に臨床応用が可能であり、より簡便で迅速な CCHS 診断の一助になりえると考えられた。

今回の検討においては、対象が 3 例と決して多くない症例数であった。しかし、CCHS の疫学からは年間発症数は 5-10 例と推測されており、今回の対象はすべて同一年に診断されて症例のため、年間発症数の 3-5 割程度に対して検査ができたことになり、Edi モニタリングの有用性について議論する価値はあると考えられた。ただ、Edi による重症度の検討には十分とはいえず、他の病型も含めたさらなる症例数の増加が望まれる。

E. 結論

Edi モニタリングによって、睡眠時に吸息命令が低下すること、その際に血中二酸化炭素濃度が上昇しても吸息命令は賦活されないという CCHS の病態が再現された。また、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ことが示唆された。これまでより多くの人がより早く診断できるということは、早期から適切な呼吸管理を開始し、低換気の蓄積を予防することにつながると考えられた。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。

2. 実用新案登録：なし

3. その他：なし

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. 学会発表

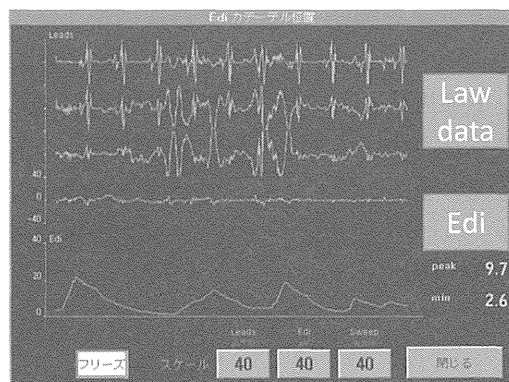
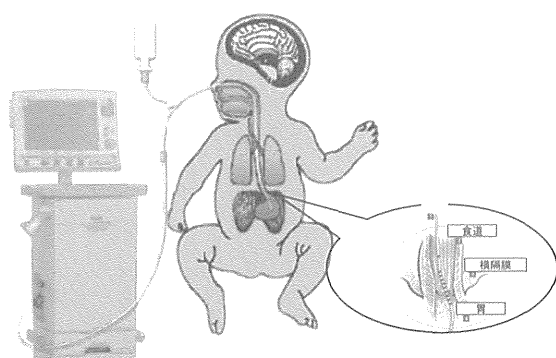
1) 山田洋輔、長谷川久弥、邊見伸英、他：先天性中枢性低換気症候群(CCHS)における包括的呼吸器評価への取り組み。第27回慢性肺疾患研究会、大阪、2014.10.

2) 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.

3) 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.

H. 知的所有権の取得状況（予定を含む）

1. 特許取得：なし



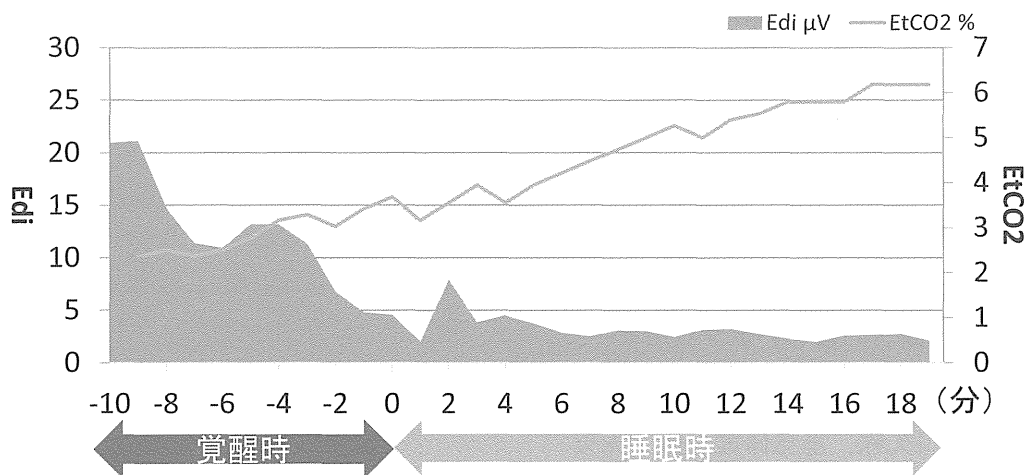
〈(株)フクダ電子から提供された資料をもとに作成〉

図1 横隔膜電気的活動 (Edi) 測定のイメージ

左図が測定の様子であり、患児に先端に電極のついたEdiカテーテルを経鼻的に胃に挿入し、食道-胃接合部でEdiを測定する。

右図がEdiを表示するServo-i®の画面であり、電極から得たlaw dataを上段に表示し、心筋電位などをフィルタ処理し、下段にEdiとして表示している。

〈症例1 13か月 27PARM〉



〈覚醒時平均: 12.8 μ V (16 \pm 6 μ V) 睡眠時平均: 3.2 μ V (10 \pm 4 μ V)〉

図2 症例1の覚醒時～睡眠時のEdiモニタリング結果

縦軸は塗りつぶされている折れ線グラフがEdi peak、もう一つの折れ線グラフがEtCO₂である。横軸は時間であり0分を入眠時として、その前10分間を安静覚醒時、その後20分を睡眠時としてモニタリングした。

覚醒時のEdi peakは基準値と差がなかったが、入眠前後からEdiが低下し睡眠時は基準値と比較して有意に低値となっている。さらに睡眠時にEtCO₂が上昇したが、それに対するEdiの上昇は認めなかった。 ()内は小児の基準値である。

症例	<i>PHOX2B</i> 変異	覚醒時 平均Edi peak (μV)	睡眠時 平均Edi peak (μV)	最高 EtCO ₂ (%)	睡眠時 平均呼吸数 (回/分)	最低SpO ₂ (%)
1	27PARM	12.8 \pm 8.5	3.2 \pm 1.3	6.2	26.8	85
2	26PARM	14.6 \pm 10.5	3.8 \pm 0.6	6.5	29.5	85
3	25PARM	19.3 \pm 7.5	7.5 \pm 3.4	6.6	28.3	95
平均		15.6 \pm 2.7	4.8 \pm 1.9*	6.4	28.2	88

Edi peak 基準値 覚醒時:16 \pm 6 睡眠時:10 \pm 4
*P値<0.001

表2: 覚醒時～睡眠時のEdiモニタリング結果

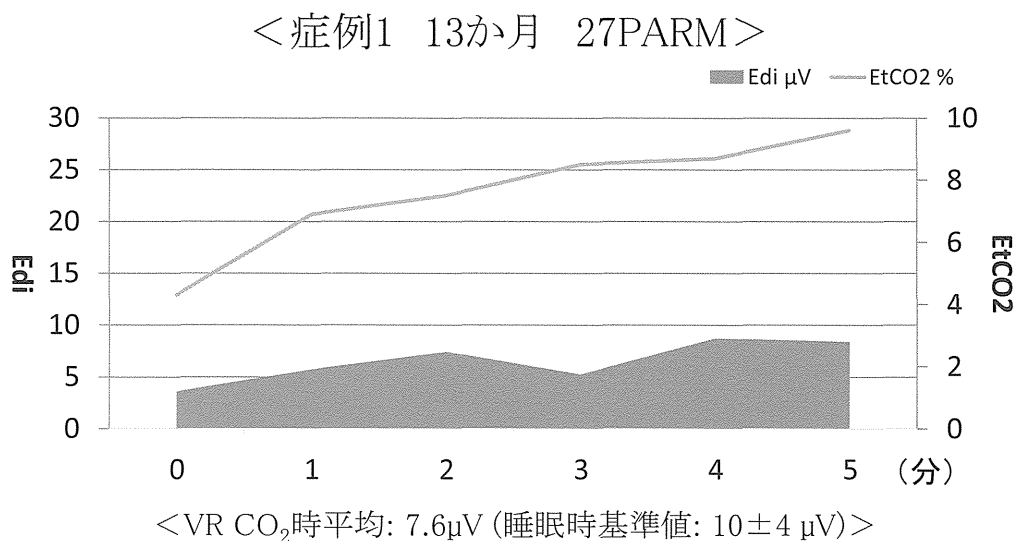


図3 症例1のVR CO₂時のEdiモニタリング結果

VR CO₂を行い閉鎖回路内で再呼吸させ炭酸ガス負荷を行った。モニタリング開始後、EtCO₂が上昇し続けるが、その一方でEdiはわずかに上昇したのみであった。検査終了時でもEdiは低く、正常児睡眠時の基準値程度の値であった。

症例	<i>PHOX2B</i> 変異	Edi peak (μ V)	最高EtCO ₂ (%)	平均呼吸数 (回/分)	VR CO ₂ (mL/min/kg/mmHg)
1	27PARM	7.2 (4.3~9.6)	9.6	20.0	1.7
2	26PARM	5.3 (5.3~5.7)	9.2	30.0	7.2
3	25PARM	9.7 (3.5~14.3)	10.9	28.7	2.9

Edi peak 基準値 睡眠時: 10 ± 4
 VR CO₂: 40.4 ± 14.8

表2: VR CO₂測定時のEdiモニタリング

先天性中枢性低換気症候群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

研究分担者 長谷川久弥 山田洋輔 東京女子医科大学東医療センター新生児科

研究要旨

先天性中枢性低換気症候群(Congenital Central Hypoventilation Syndrome: 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。そのため、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。CCHS 呼吸ドックは 6 例に施行した。これは、国内で遺伝子診断されている症例の 7%にあたる。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。人工呼吸器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 例に呼吸管理方法の変更を認めた。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。今後は症例を増やしさらなる評価法の確立と CCHS 呼吸ドックの普及に努め、さらに CCHS 呼吸ドックが神経学的予後により影響を及ぼす可能性について検討していく方針である。

A. 研究目的

先天性中枢性低換気症候群(Congenital Central Hypoventilation Syndrome: CCHS)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ことがわかってきている。しかし、希少疾患のために呼吸器の評価法が定まっておらず、管理法において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現状にある。そのため、CCHS の呼吸器について

包括的に評価する方法を考案する必要があると考えられ、その方法を CCHS 呼吸ドックと名付けて CCHS 患者の精査を行った。

B. 研究方法

CCHS 呼吸ドックは呼吸器を包括的に評価するために、以下の 3 つを主要評価項目とした。CCHS 呼吸ドックのイメージを図 1 に示した。まず CCHS の本態である、呼吸命令を出す呼吸中

枢の評価である。この評価は、炭酸ガス換気応答試験(Ventilatory Response to CO₂: VR CO₂)と横隔膜電氣的活動(Electrical Activity of Diaphragm: Edi)モニタリングにて行った。VR CO₂は呼吸中枢の炭酸ガスに対する換気応答能を調べるものである。閉鎖回路内で二酸化炭素を再呼吸し、二酸化炭素の蓄積に伴う分時換気量の増加を測定する。測定には呼吸機能検査装置 ARFEL (アイビジョン、日本)を用いて行った。Ediモニタリングは呼吸中枢から横隔神経に出力される呼吸命令を調べる検査である。経鼻的に専用のセンサーのついた Edi カテーテルを胃に挿入し、胃食道接合部において横隔膜の電位を測定しモニタリングする。Edi カテーテルは人工呼吸器 Servo-i (Maque, Sweden) に接続することで数値化される。これらの検査については分担研究の別項にて詳細に報告した。二つ目は、呼吸が行われる気道や肺を評価し、喉頭気管気管支鏡と肺機能を行った。最後の項目は、呼吸が行われた結果、換気状態がどうなっているかを調べるもので、経皮的動脈血酸素飽和度 (SpO₂) と経皮または呼気終末二酸化炭素分圧 (EtCO₂) を連続モニタリングした。この換気状態のモニタリングは、覚醒時、人工呼吸器を使用している睡眠時、人工呼吸器を使用していない睡眠時に行った。覚醒時モニタリングは、覚醒時の低換気がないかどうかを評価した。人工呼吸器を使用している睡眠時は、呼吸器の設定が適切かどうかを確認した。人工呼吸器を使用していない睡眠時は、低換気程度を調べるとともに、保護者が実際に睡眠時の低換気を再認識することによって、呼吸管理のコンプライアンス向上を目的として行った。

対象は、遺伝子診断された CCHS 6 例であり、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。この症例数は、国内で遺伝子診断されている症例の約 7%にあたる。全例が気管切開を受けており、4 例が睡眠時のみ呼吸管理が行われ、2 例が啼泣時の低酸素発作のために覚醒時も呼吸管理が行われていた。

(倫理面への配慮)

本研究は保護者に検査内容と検査による合併症について書面にて説明し、書面にて同意を得て行われた。

C. 研究結果

全症例において、呼吸ドックにおける合併症は認めず、検査は終了した。

・呼吸中枢の評価

VR CO₂は6例の平均は4.1 mL//min/mmHg/kg (基準値: 40.4±14.8)と基準値より極めて低値であった。結果のプロットを図2に示した。PARM別のVR CO₂には有意差を認めなかった。

Ediモニタリングは3例に行った。結果の一例を図3に示した。図のように、覚醒時のEdiは基準値程度の値がでていたが、入眠前後から速やかに低下した。そして睡眠中にEtCO₂が上昇してもEdiの上昇は認めなかった。3症例のEdiモニタリング結果は安静覚醒時Edi peakの平均値が15.6±2.7 μV (基準値16±6 μV)、睡眠時のEdi peakの平均値が4.8±1.9 μV (基準値10±4μV)であり、基準値と比較して安静時覚醒時は有意差がなく、睡眠時のEdi peakは有意に低下していた (P値<0.001)。

・気道、肺の評価

気管支鏡は6例に施行した。気道の先天異常を有する症例は認めなかった。気管切開チューブ上の気管肉芽を6例全例で認めた。そのうち1例は上部気管を完全に閉塞しており、レーザー焼灼術を施行した。気管切開チューブ下の肉芽は認めなかった。気管・気管支軟化症を4例に認めた。そのうち2例は所見が重度であったため覚醒時も呼吸器を装着しhigh PEEPによる管理に変更した。

肺機能は2例に施行した。コンプライアンスや呼吸抵抗は2例とも基準範囲内であった。呼吸耐力 (Breathing Intolerance Index: BITI)を1例に測定し基準範囲であった。

・換気状態の評価

覚醒時のモニタリングは6例に行った。2例に覚醒時に低換気があることが疑われた。1例は覚醒時1時間のモニタリングで平均SpO₂が95.9%であった。もう一例は、1時間40分のモニタリングで、平均SpO₂が97.5%であったが、テレビをみるなどの集中している間はSpO₂が90%前後で推移した。

人工呼吸器を使用した睡眠時のモニタリングは6例で行った。平均酸素飽和度は98.3%、平均EtCO₂は22.8mmHgであった。4例において最大吸気圧や呼吸回数の低下を行った。

人工呼吸器を使用しない睡眠時のモニタリングは5例で行った。モニタリングは平均47分間施行し

た。SpO₂は入眠とともに数分で80%前半まで低下し、その後上昇に転じそのまま維持するという形式が多かった。平均SpO₂は92.3%であった。EtCO₂は入眠後からゆるやかに上昇を続ける例が多かった。平均最高EtCO₂は50mmHgであった。5例の中で25PARMの一例のみ、SpO₂は96.9%、EtCO₂は40mmHg台と低換気の程度が軽症であった。低換気が軽症であった25PARMとそれ以外の症例の結果の一例(27PARM)を図3に示した。

D. 考察

呼吸中枢の評価からは、CCHSの呼吸中枢障害が重篤であることが明らかとなった。今回の検討からは、PARM別のVR CO₂では有意差は認めなかった。しかし別項目で報告したように、VR CO₂のみを測定した症例を含めると、乳幼児期の測定ではPARMが増えるにつれて呼吸中枢障害が重症になる可能性があったため、症例数を蓄積し再検討が必要である。Edi モニタリングは、VR CO₂の様に専用の呼吸機能検査装置や習熟した検者は不要であり、CCHSの診断がより早期に簡便にできることが示唆された。

気道、肺の評価からは、これまでCCHSには少ないとされてきた気道病変を多く認めた。その中でも気管軟化症に関しては、前医では泣き入りひきつけと診断され経過観察となっていた症例が多かった。泣き入りひきつけと異なり、気管軟化症のdying spellは生命予後に関わるため、啼泣時の低酸素発作を認める症例では鑑別が必要であると思われた。本検討の対象児は気管切開孔からの呼吸が中心で、発達に影響するような口呼吸をする症例は認めなかった。気管切開チューブ上の肉芽が大きかった1例では、発声練習や計画外抜管時の窒息を予防するためにレーザー焼灼を行った。発声練習はQuality of Lifeに大きくかわるため、気管切開チューブ上の肉芽は定期的に評価することが大切であると考えられた。

換気状態の評価では、CCHSにおいては定期的にこの評価を行う重要性があらためて明らかになった。覚醒時のモニタリングではそれまでわからなかった覚醒時の低換気を疑わせる症例を認めた。呼吸中枢障害が進行しているのかなど原因はわからないが、時期を経て症状が変化する可能性があると思われた。人工呼吸管理下での睡眠時のモニタリングでは、全例で過換気傾向を認めた。

元来、CCHSの呼吸管理では安全域を考慮して過換気で呼吸器条件を設定するが、それを加味しても過換気であった。これは、成長により生理的には呼吸数が減るが、CCHSでは呼吸器による調節呼吸で行うために、乳児期早期に設定した呼吸数のままでは相対的に過換気になるためであると考えられた。成長に伴い呼吸器条件の見直しが必要である。人工呼吸器を使用しない睡眠時のモニタリングでは低換気が軽症な症例を認め、その症例は遺伝子的にも軽症である25PARMであった。今回の検討では25PARMが一例であったため、呼吸中枢の評価同様に今後症例を蓄積してPARM別の低換気について検討する必要がある。25PARM以外では、睡眠時に低換気を認めたが、全例で酸素飽和度はある程度で底を打って再上昇した。今後は低酸素血症に対する呼吸中枢の換気応答を検討することでCCHSにおける新しい知見が明らかになりえると考えられた。また、このモニタリングは家族同席で行うことで、呼吸管理のコンプライアンスを向上させる効果を狙っていた。低換気を客観的に見たことで、睡眠時に迅速、確実に呼吸器をつける必要があることを再認識したという発言が多かった。

CCHS呼吸ドック全体を通じて、6症例中4例の67%において呼吸管理の変更を行った。4例のうち3例は過換気による呼吸器設定の変更以外を要した。このことは、CCHS呼吸ドックにより呼吸器を詳細に評価できることに加えて、その評価を定期的に行うことの重要性を示していると考えられた。

E. 結論

CCHSにおける呼吸器の包括的評価方法として、CCHS呼吸ドックを考案し、実際に精査を行った。多くの症例で病態の詳細な把握を行え、現状での最適な呼吸管理に変更することができた。今後は症例数を増やし、さらなる評価法の確立や、同一症例で定期的に検査を行い呼吸状態の継時的な変化を評価すること、CCHS呼吸ドックによって予後にどのような影響があるか、などを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：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

2) 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

3) 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)モニタリングー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. 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：一歩進んだ特殊な呼吸機能検査ー中枢性呼吸機能検査、呼吸耐力検査ー. 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)モニタリングー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)呼吸ドックー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ー. 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

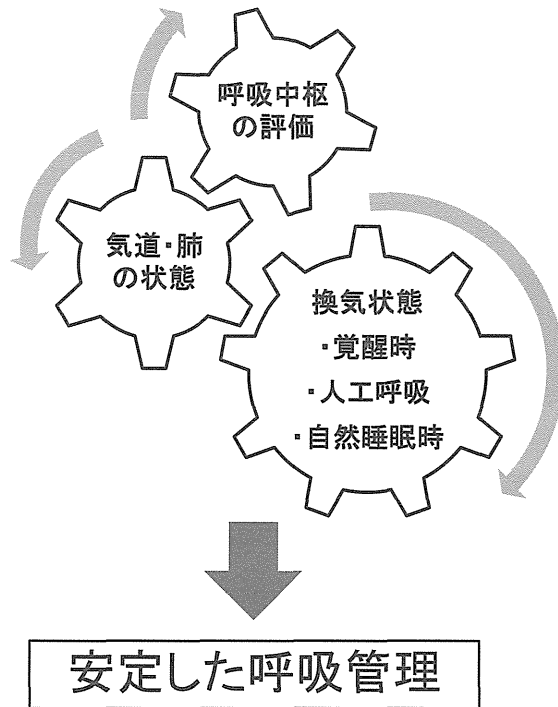


図1：CCHS呼吸ドックのイメージ図

呼吸の命令を出す呼吸中枢の評価、呼吸を行う気道・肺の状態、呼吸による換気状態の評価を行うことで、安定した呼吸管理を目指す。

炭酸ガス換気応答値 [mL/min/kg/mmHg]

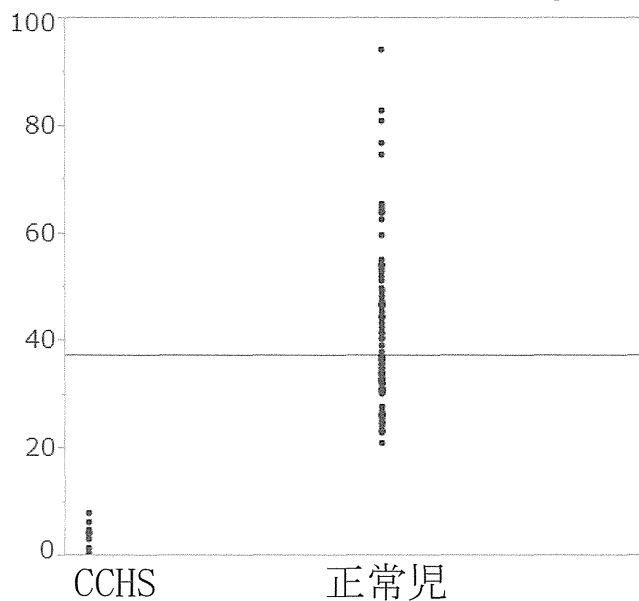
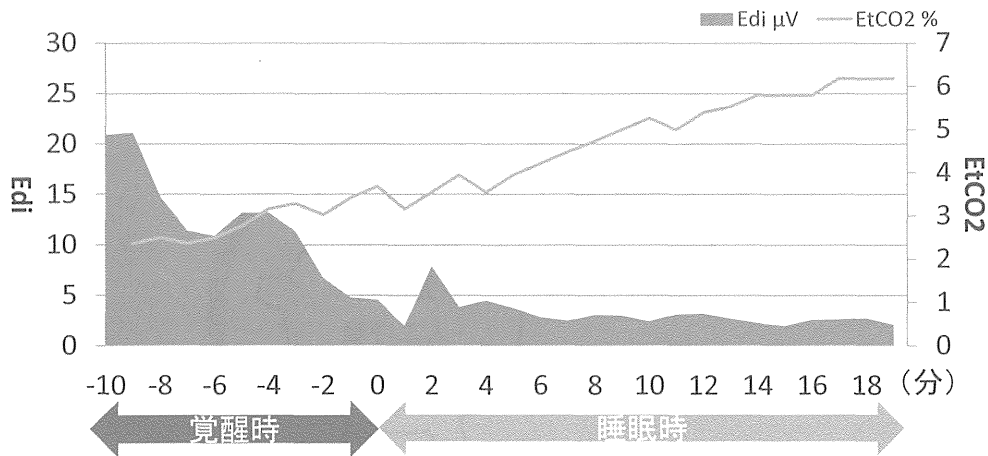


図2：CCHS、正常児のVR CO₂比較

CCHSのVR CO₂は、正常児より極めて低かった。CCHSの最高値でも正常児の最低値よりも小さく、1例もオーバーラップしている症例は認めなかった。

<13か月 27PARM>



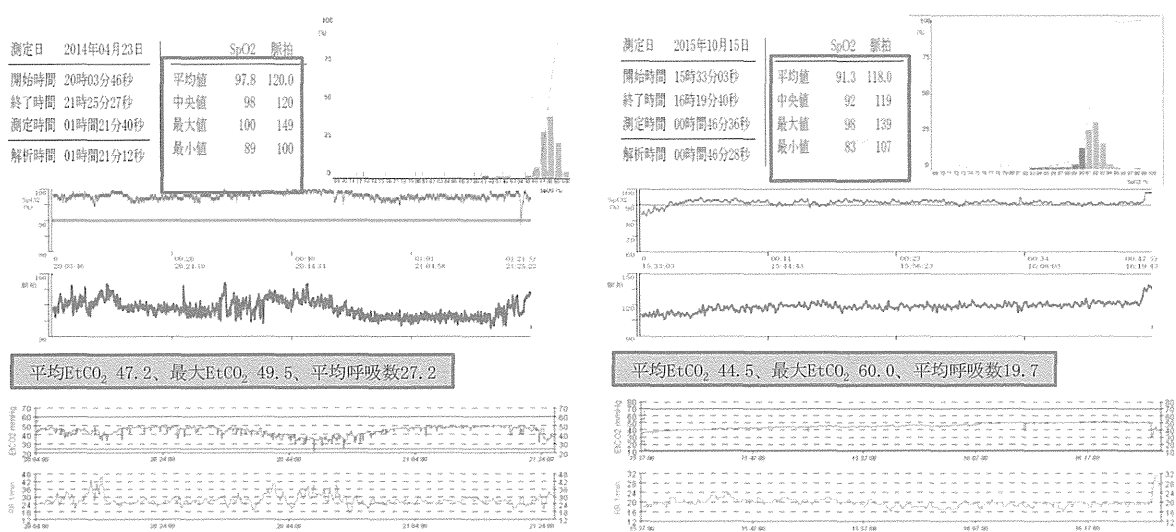
<覚醒時平均: 12.8 μ V (16 \pm 6 μ V) 睡眠時平均: 3.8 μ V (10 \pm 4 μ V)>

図3 症例1の覚醒時～睡眠時のEdiモニタリング結果

縦軸は塗りつぶされている折れ線グラフがEdi peak、もう一つの折れ線グラフがEtCO₂である。横軸は時間であり0分を入眠時として、その前10分間を安静覚醒時、その後20分を睡眠時としてモニタリングした。

覚醒時のEdi peakは基準値と差がなかったが、入眠前後からEdiが低下し睡眠時は基準値と比較して有意に低値となっている。さらに睡眠時にEtCO₂が上昇したが、それに対するEdiの上昇は認めなかった。()内は小児の基準値である。

人工呼吸器を使用しない睡眠時のモニタリング



<25PARM>

<27PARM>

図4: 人工呼吸器を使用しない睡眠時のモニタリング

左が25PARM、右が27PARMで、それぞれ上半分がSpO₂、下半分がEtCO₂モニタリングである。25PARMでは酸素飽和度の平均は97.8%でEtCO₂の明らかな上昇は認めず低換気は軽症であった。27PARMでは、入眠後SpO₂が80%前半に下がり、その後わずかに改善し90%前半で推移した。EtCO₂は緩やかに上昇を続け最大60mmHgまで上昇し25PARMに比較して低換気が重症であった。

{1 分担研究報告書【H26】}

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

表題 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

鈴木康之¹⁾

1)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診療ガイドライン作成にあたり、気管切開時期、非侵襲的呼吸管理の開始時期の検討を文献、他国のガイドラインをもとにおこなった。また横隔神経ペーシングの国内の現状を調査した。気管切開時期は診断後生後 2 か月頃におこない、非侵襲的人工呼吸管理は 6～7 歳から開始するのが妥当と考えられた。また我が国における CCHS への横隔膜ペーシングによる呼吸管理はまだ経験が少ないが、今後患者 QOL の向上に役立つと考えられた。

A.研究目的

先天性中枢性低換気症候群（CCHS）の診療ガイドライン（治療・管理法の確立）を作成する。早期に確実な診断をおこない、安全な呼吸管理方法やその他の合併症の発症の検討をおこない、病状にあわせた適切な人工呼吸管理や合併症治療のガイドラインを作成する。

B.研究方法

⑤ 気管切開時期についての検討

米国胸部学会のガイドライン¹⁾や国内外の文献を網羅的に調査し、検討した。

⑥ 非侵襲的呼吸管理の開始時期についての検討

米国胸部学会のガイドラインや国内外の文献を網羅的に調査し、検討した。

⑦ 国内の横隔膜ペーシングの状況調査を文献的におこなった。

（倫理面への配慮）

平成26年9月のCCHS家族会の講演会で使用した写真等は本人および家族への同意を得ている。

C.研究結果

① 気管切開時期についての検討

苛原らはCCHS患者で気管切開せずに最初から非侵襲的人工呼吸管理のみの患者と気管切開患者との精神発達面の予後を検討した調査した。その結果、気管切開群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平均生後2か月という結果だった。²⁾

② 非侵襲的呼吸管理の開始時期についての検討

米国胸部学会のガイドライン³⁾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。

③ 国内の横隔膜ペーシングの実情の調査結果

平らの脊髄神経刺激装置を利用した症例報告および亀井らが筋萎縮性側索硬化症（Amyotrophic Lateral Sclerosis: ALS）に対するSynaps社の装置を医師主導治験が施行された（図1、2）。

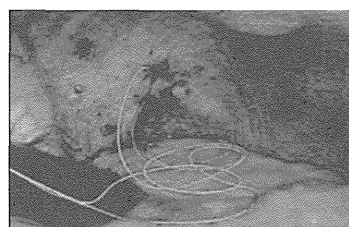


図1 横隔膜に装着したペースメーカーワイヤー

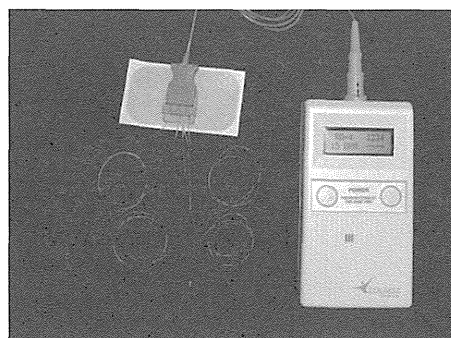


図2 ペースメーカー本体

D.考察

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られる。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。

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、気管切開管理における DOPE（Displacement, Obstruction, Pneumothorax, 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与する可能性も検討していく。

横隔神経ペーシングの調査

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 ALS への適応を認め、我が国においても、2014 年より ALS 患者での医師主導型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。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。ロサンゼルス小児病院のグループは 2000 年～2012 年の間に CCHS 患者に対して胸腔鏡下の横隔神経ペーシング植え込み術を 18 例で行い、7 例で気管切開抜去に成功している³⁾。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。

平、光山らは脊髄神経刺激装置を使用して、上位頸髄損傷による中枢性呼吸不全患者らに横隔膜ペーシングの植え込み手術を 5 例におこない、終日もしくは夜間の人工呼吸器からの離脱に成功している^{4), 5)}。脊髄神経刺激装置は Medtronic 社 Itrel 3, model 7425, Medtronic 社 X-trel, Model3470 を使用している。また亀井らは ALS 患者に横隔膜ペースメーカーの植え込み手術を医師主導治療でおこない、その臨床効果を検討しているところである。この手術は Synaps 社の横隔膜ペースメーカーを腹腔鏡下に左右に 2 本ずつ電極を植え込み、ALS 患者の呼吸筋麻痺の進行を抑

え、人工呼吸器装着時期を先送りし、生存期間の延長をはかる目的で使用している。現在その長期効果を観察中である。

E. 結論

診療ガイドライン案を作成した。横隔膜ペーシングに関しては、我が国における CCHS に対する経験がきわめて少ない。今後患者の QOL を改善する呼吸管理の 1 つの方法として期待される。

文献

- 1) Weese-Mayer D, et al. An official ATS Clinical Policy Statement: Congenital central hypoventilation syndrome. Am J Respir Crit Care Med 2010; 181: 626-644.
- 2) 苛原香, 他: 本邦における先天性中枢性低換気症候群の発達予後と呼吸管理. 第55回日本小児神経学会 2013年5月
- 3) Nicholson K, et al: Thoracoscopic placement of phrenic nerve pacers for diaphragm pacing in congenial central hypoventilation syndrome: J Pediatr Surg 50: 78-81, 2015
- 4) 光山哲滝, 他: 脊髄神経刺激装置を利用した横隔膜ペーシングの試み: 臨床脳神経外科 31:1179-1183, 2003
- 5) Taira, et al: Phrenic nerve stimulation for diaphragm pacing with a spinal cord stimulator, technical note, Surg Neurol 59: 128-132, 2003

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

2. 論文発表

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

2. 学会発表

鈴木康之: ワークショップ より快適な呼吸管理を目指して 横隔膜ペーシング 第47回日本小児呼吸器学会 平成26年10月25日 東京

H. 知的所有権の取得状況 (予定を含む)

1. 特許取得
特になし
2. 実用新案登録
特になし
3. その他

Ⅲ. 研究成果の刊行物・別刷

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
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.	及川郁子 (監修), 西海真理, 伊藤龍子 (編集)	フィジカルアセスメントと救急対応	中山書店	東京	2014	84-85
長谷川久弥	気道系の先天異常	吉原重美	小児の咳嗽診療ガイドライン	診断と治療社	東京	2014	

雑誌

発表者名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Amimoto Y, Okada K, 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
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
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
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	E135-9	2014
Matsui H, Hiroma T, Hasegawa H, Ogiso Y.	Decreased granulomatous reaction by polyurethane-coated stent in the trachea.	Pediatr Int.	56	819-21	2014

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	105-107	2014
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	36-43	2014
山田洋輔 長谷川久弥	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.	小児呼吸器学会 雑誌	25	93-99	2014
山田洋輔 長谷川久弥	鼻呼吸障害と口呼吸 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

IV. 參考資料