

201510005A

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

平成 27 年度 総括研究報告書

研究代表者 長谷川 久弥

平成 28（2016）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) における呼吸管理と発達予後 …… 7  
早坂 清, 佐々木 綾子
2. 先天性中枢性低換気症候群 (CCHS) 診療の手引き作成  
—呼吸中枢障害の評価、呼吸生理学的診断法、呼吸管理法について— ……10  
長谷川 久弥、山田 洋輔
3. 先天性中枢性低換気症候群 (CCHS) 診断基準、重症度分類における  
炭酸ガス換気応答試験の応用について …… 13  
長谷川 久弥、山田 洋輔
4. 先天性中枢性低換気症候群 (CCHS) 患者の酸素化モニタリングに  
Oxygen Reserve Index の有用性の検討 …… 18  
鈴木 康之

## III. 研究成果の刊行に関する一覧表 …… 21

## IV. 研究成果の刊行物・別刷 …… 23

# 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生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。今年度はこれらを基に CCHS の診療の手引き、診断基準、重症度分類の作成を行う。

## 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。

### 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 CCHS と診断された 230 名のうち、*PHOX2B* 遺伝子変異を認めた 113 名であった。遺伝子変異を認めた症例の内訳は 25PARM（ポ

リアラニン伸長変異) 21 例, 26PARM 31 例, 27PARM 39 例, 28PARM 1 例, 30PARM 4 例, 31PARM 3 例, 32PARM 2 例, 33PARM 5 例, NPARM (非ポリアラニン伸長変異) 7 例であった。

## 2) 炭酸ガス換気応答試験

遺伝子診断がなされている CCHS16 例で炭酸ガス換気応答試験を行った。VR CO<sub>2</sub> 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%CO<sub>2</sub> と 95%O<sub>2</sub> の混合気による再呼吸法にて測定した。全測定の平均は 3.5 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。

## 2. 治療および管理について

### ① 気管切開についての検討

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)<sup>1)</sup>

今回の検討でも、アラニン伸長数が多い PARM や non-PARM では気管挿管や気管切開などの侵襲的呼吸管理を行っており、これは新生児期から重症な呼吸障害を来し、早期から呼吸管理の介入が必要であったことを示している。一方、25PARM では late-onset CCHS

(LO-CCHS の症例も含まれており、73.4%で非侵襲的人工呼吸管理を受けていた。25PARM では、比較的軽度の低換気を呈していたことを示唆している。

発達評価では非侵襲的呼吸管理率が高い

PARM に発達遅滞が多い傾向を示した。特に、25PARM では症状が非典型的で、低換気も持続しない症例もあり、診断が遅れ、適切に管理されないことが多く認められた。情報の周知とともに、気管切開を行った上での安全な人工呼吸管理が必要であると考えられた。

### ② 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 (アメリカ医薬品医薬局) 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。

## 3. 診断基準、重症度分類、診療の手引きの作成

これまでの検討をふまえ、CCHS 診断基準案、重症度分類案(後述)、診療の手引き案(巻末に添付)を作成した。

## E. 結論

CCHS 診断基準案、重症度分類案、診療の手引きを作成した。今後、さらなる検討を加え、CCHS の統一された診断、管理がなされ、予後改善に寄与することが期待される。

## F. 健康危険情報

特になし.

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Simokaze T, et al: Genotype-phenotype relationship in Japanese patients with congenital central hypoventilation syndrome. J Hum Genet 60: 473-477, 2015.
- 2) 早坂 清: 先天性中枢性低換気症候群の臨床と病態. 日本小児呼吸器学会雑誌 26(1) : 52-56, 2015.
- 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横隔膜電氣的活動 (Electrical activity of Diaphragm: Edi)モニタリングを行った 3 症例の検討. 日本小児呼吸器学会雑誌 26: 233-238, 2015.
- 4) 山田洋輔、長谷川久弥: 早産児の呼吸機能の観察ポイント. ネオネイタルケア 28: 1037-1042, 2015.

## 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

## CCHS 診断基準 (案)

A 項目<主要症状, 除外診断>

1. 遷延する睡眠時低換気
2. 他の睡眠時低換気をきたす疾患の否定

B 項目<検査所見 1 >

*PHOX2B* 遺伝子検査 : アラニン, 非アラニン伸長変異

C 項目<検査所見 2 >

睡眠時血液ガス分析 : 高炭酸ガス血症, 低酸素血症

Definite : 上記基準すべてを満たす

Probable : A 項目 2 つ + C 項目

Possible : A 項目 2 つのみ

Probable 以上を CCHS として対応する

\* 遷延 : 概ね 2 週間以上

\* 血液ガス分析は動脈ラインを確保の上行う

\* 低換気 : 動脈ラインからの採血による血液ガス分析で  $\text{PaCO}_2 > 45 \text{ mmHg}$ .

( $\text{EtCO}_2$ ,  $\text{TcPCO}_2$  で代用可)

\* 高炭酸ガス血症 :  $\text{PaCO}_2 > 45 \text{ mmHg}$ .

\* 低酸素血症 :  $\text{PaO}_2 \leq 60 \text{ mmHg}$ .

CCHS が疑われた場合には、非侵襲的検査 ( $\text{EtCO}_2$ ,  $\text{TcPCO}_2$ ) を含めて、睡眠時低換気の確認を行う。あらかじめ動脈ラインが確保されている場合は血液ガス分析を行う。これと平行して他の睡眠時低換気をきたす疾患の否定を行う (Possible)。

睡眠時低換気が確認され、他の睡眠時低換気をきたす疾患の否定された場合は、動脈ラインを確保し、睡眠時血液ガス分析を行い、高炭酸ガス血症, 低酸素血症の存在を確認する (Probable)。この段階で *PHOX2B* 遺伝子検査を提出する。*PHOX2B* 遺伝子検査は検査に時間がかかる場合もあるので、Probable の状態であれば CCHS 疑いとして、CCHS に準じた対応を行う。*PHOX2B* 遺伝子検査の結果を待って、CCHS 診断確定とする (Definite)。



## 先天性中枢性低換気症候群(CCHS)重症度分類 (案)

### A 項目

#### <呼吸管理>

人工呼吸の必要度 (横隔膜ペーシング含む)	なし	睡眠時のみ	終日
	0点	1点	2点

### B 項目

#### <合併症>

	なし	あり
ヒルシュスプルング病	0点	1点
神経芽細胞腫	0点	1点
自律神経障害*	0点	1点

\* 心拍の呼吸性変動低下，洞結節不全，房室ブロック等の不整脈，便秘，胃食道逆流症，低体温，発汗異常，体温調節障害，痛覚異常，瞳孔異常，涙液分泌異常、食後高血糖など

軽症 : A 項目 0 点

中等症 : A 項目 1 点 B 項目 0 点

重症 : A 項目 2 点 もしくは A 項目 1 点+B 項目 1 点以上

## II. 分担研究報告

先天性中枢性低換気症候群における呼吸管理と発達予後  
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

先天性中枢性低換気症候群（以下 CCHS）は neurocristopathy のひとつで、呼吸の調節と自律神経系の障害を特徴とする。呼吸調節の障害により、特に睡眠時に無呼吸・低換気を呈し、著明な低酸素血症や高炭酸ガス血症を惹起する。適切な呼吸管理により、神経発達予後は概ね良好とされているが、発達遅延を示す症例もあり、遺伝子型、呼吸管理法、発達予後を比較検討した。25 ポリアラニン伸長変異例では、非侵襲的呼吸管理が多く、発達遅滞の症例が多く認められた。情報を周知し、安全な呼吸管理を行うにより発達予後の改善を図る必要がある。

A. 研究目的

先天性中枢性低換気症候群（以下 CCHS）は neurocristopathy のひとつで、呼吸の調節と自律神経系の障害を特徴とする。呼吸調節の障害により、特に睡眠時に無呼吸・低換気を呈し、著明な低酸素血症や高炭酸ガス血症を惹起する。病因は呼吸中枢の形成および RET 遺伝子発現の調節に関わる転写因子の PHOX2B 遺伝子変異である。ポリアラニン伸長変異 (PARM) が 90% 以上を占め、残りは非ポリアラニン伸長変異 (non-PARM) である。PARM の約 75% が突然変異であり、残り約 25% はモザイクもしくは未発症の親からの遺伝である。

根本的な治療はなく、呼吸障害に対しては人工呼吸器を装着して呼吸管理をする対症療法が中心となる。基本的には、生後一ヶ月以内に気管切開を施行し人工呼吸器を装着し、6, 7 歳頃から、マスク等による非侵襲的人工呼吸管理を行う。

この疾患は適切に呼吸を管理することにより、神経発達予後は概ね良好とされているが、予後不良の症例も存在する。呼吸管理方法と神経発達予後について比較検討することにより、

神経学的予後の改善を図ることができると考え、我々は変異を認めた症例の遺伝子型、呼吸管理法と発達予後の比較検討を行った。

B. 研究方法

対象は 2003 年から 2015 年までに臨床的に CCHS と診断された 230 名のうち、PHOX2B 遺伝子変異を認めた 113 名である。主治医へのアンケートや聞き取り調査、または臨床経過から調査を行い、回答を得られた 61 例で呼吸管理法、神経発達予後、合併症などについて検討した。

(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

遺伝子変異を認めた症例の内訳は 25PARM (ポリアラニン伸長変異) 21 例, 26PARM 31 例, 27PARM 39 例, 28PARM 1 例, 30PARM 4 例, 31PARM 3 例, 32PARM 2 例, 33PARM 5 例, NPARM (非ポリアラニン伸長変異) 7 例であった。

前回の調査を含め回答が得られた症例は25PARM 19例, 26PARM 15例, 27PARM 16例, 28PARM 1例, 30PARM 1例, 32PARM 1例, 33PARM 4例, non-PARM 3例であった。25PARMでは遅発性の症例に加えて、新生児期からある期間、酸素療法を施行し、以後、人工換気を行った症例が約半数に認められた。一方、26PARMおよび non-PARM の症例は全て新生児期に発症し、殆どの症例が人工換気をうけており、気管切開を施行している症例も多かった。また、気管切開の管理後 BiPAP へ移行している症例は5例あり、横隔膜ペーシングの症例は1例であった。

発達が正常のものは28例(死亡症例1例)、発達遅滞は16例(死亡症例1例)、不明16例であった。不明の症例については、調査時期が新生児～乳児期早期で、発達評価が困難であった症例が6例含まれていた。内訳は下の表に示す。ヒルシュスプルング病の合併を認めた症例は17症例で、うち、正常発達は5例、発達遅滞を認めたのは5例、不明(死亡も含む)7例であった。死亡症例は5例で、2例は非侵襲的人工換気のトラブルで死亡している。気管切開チューブ閉塞による低酸素性虚血性脳症は2例であった。

#### D. 考察

今回の検索では、25PARM 以外では資料を回収した症例数が少なく、明確な結論は得られず、傾向を示したものとする。

呼吸管理については、アラニン伸長数が多い PARM や non-PARM では気管挿管や気管切開などの侵襲的呼吸管理を行っており、これは新生児期から重症な呼吸障害を来し、早期から呼吸管理の介入が必要であったことを示している。一方、25PARM では late-onset CCHS (LO-CCHS) の症例も含まれており、73.4%で非侵襲的人工呼吸管理を受けていた。25PARM では、比較的軽

度の低換気を呈していたことを示唆している。

発達評価では非侵襲的呼吸管理率が高い PARM に発達遅滞が多い傾向を示した。特に、25PARM では症状が非典型的で、低換気も持続しない症例もあり、診断が遅れ、適切に管理されないことが多く認められた。情報の周知とともに、気管切開を行った上での安全な人工呼吸管理が必要であると考えられた。

今回の死亡例には非侵襲的人工換気でのトラブルで死亡している症例が2例認められた。非侵襲的人工呼吸管理のデバイスは上気道感染等による上気道閉塞の時には有効な換気ができず、低酸素の危険があるということを十分認識する必要がある。一方、気管切開例においては、チューブトラブルによる低酸素性虚血性脳症も2例認められた。在宅人工呼吸管理へ移行する際には、十分な家族への呼吸管理法の訓練を施行した後に在宅へ移行することが大切であると考えた。

発達不明の症例のうち、5症例は未だ新生児～乳児期早期のため、発達評価が困難であった。このことは、CCHS の疾患概念が浸透しつつあり、早期にこの疾患を疑い、遺伝子診断が行われている傾向にあることを示唆している。早期に診断されることで、適切な呼吸管理が行われ、神経発達予後の改善につながることを期待される。

#### E. 結論

25PARM では、非侵襲的呼吸管理を行っている症例が多く、発達障害が多い傾向が認められた。CCHS に対する情報を周知し、適切な呼吸管理の施行により、発達予後の改善が期待される。

#### 文献

- 1) Simokaze T, et al: Genotype-phenotype relationship in Japanese patients with congenital central hypoventilation

{1 分担研究報告書【H27】}

syndrome. J Hum Genet 60: 473-477, 2015.

4) 早坂 清：先天性中枢性低換気症候群の臨床と病態. 日本小児呼吸器学会雑誌 26(1) : 52-56, 2015.

F. 健康危険情報

特になし

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

3) Simokaze T, et al: Genotype-phenotype relationship in Japanese patients with congenital central hypoventilation syndrome. J Hum Genet 60: 473-477, 2015.

2. 学会発表

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

特になし

	症例数	アンケート回答数	非侵襲的呼吸管理症例数*	発達正常	発達遅延	発達不明 #
25PARM	21	19	14 (73.4%)	9 (47.3%)	8 (42.1%)	2 (10.5%)
26PARM	31	15	4 (26.7%)	9 (60%)	4 (26.7%)	2 (13.3%)
27PARM	39	16	3 (18.8%)	5 (31.2%)	3 (18.8%)	8 (50%)
28PARM	1	1	0	1 (100%)	0	0
30PARM	1	1	0	1 (100%)	0	0
31PARM	3	1	0	0	1 (100%)	0
32PARM	2	1	0	0	0	1 (100%)
33PARM	5	4	0	3 (66.7%)	0	1 (33.3%)
NPARM	7	3	1	0	1 (33.3%)	2 (66.7%)

\* 発症初期から数カ月～数年施行していたものも含む

# 発達不明のものには新生児～乳児期早期のため、発達評価が困難なものも含まれる

## 先天性中枢性低換気症候群（CCHS）診療の手引き作成

### —呼吸中枢障害の評価、呼吸生理学的診断法、呼吸管理法について—

長谷川久弥<sup>1)</sup>、山田洋輔<sup>1)</sup>

1) 東京女子医科大学東医療センター周産期新生児診療部新生児科

#### 研究要旨

先天性中枢性低換気症候群（CCHS）は確立した診療指針がなく、不適切な呼吸管理による神経予後、生命予後への影響が危惧されており、診断の手引きの作成が急務となっている。今回は CCHS 診療の手引き作成にあたり、これまで研究を行ってきた呼吸中枢障害の評価、呼吸生理学的診断、呼吸管理法に関わる項目について担当した。CCHS は希少疾患であり、エビデンスレベルの高い文献に乏しく Minds 法に則った作成は困難であったため、これまでの研究の成果と診療経験から作成を行った。

呼吸中枢障害については気が付かれにくい覚醒時低換気について詳述した。評価法としてワンポイントではなく長時間の SpO<sub>2</sub> や EtCO<sub>2</sub> のモニタリングが必要であること、CCHS による症状は呼吸中枢障害による低換気であるが、それが積み重なることで全身への影響があることについて説明した。

呼吸生理学的診断法については、遺伝子検査の次に診断法として頻度の高い炭酸ガス換気応答試験、新しいツールである横隔膜電氣的活動について記した。ポリソムノグラフィ（PSG）については方法論よりも早期診断をする上で新生児に行うことの困難さなどの注意事項を紹介した。

呼吸管理法については、低換気が主症状であるため人工換気療法が必須であること、呼吸管理法の種類、選択の仕方、日々の呼吸管理や急性疾患罹患時の注意事項について記した。特に呼吸管理法は気管切開が第一選択であること、それ以外の管理法では発達に影響がでる可能性があることについて詳述した。また、定期的に呼吸状態を再評価し、呼吸管理法を見直す必要があることを強調した。

客観的な研究結果を加え、これまで CCHS を診療していた各主治医から受ける質問に答えうる実践的な手引きを作成することができた。この手引きを利用することで、呼吸管理が向上することが期待された。今後は、確実な呼吸管理の先にある合併症診療の質向上、就学、就労などライフステージごとの対応などについて内容の拡充を図る方針である。

#### A.研究目的

##### ・目的

先天性中枢性低換気症候群（CCHS）における、呼吸中枢障害の評価、呼吸生理学的診断、呼吸管理法に関する領域の診療の手引きを作成すること

##### ・背景

CCHS は希少疾患であり、確立された管理法が

ないため、各主治医の判断で治療されているのが現状である。そのため、不適切な呼吸管理による予後への影響が懸念されており、診療の手引きの作成は急務である。我々はこれまで、CCHS の呼吸中枢障害の評価、呼吸生理学的診断、呼吸管理法に関する研究を進めてきた。症例が集積され、国内症例の約 10% は診療経験があり、さらに各主治医からのコンサルトをうけ、国内症例の約 20% について把握することができており、一定の知見が

得られたと考えられた。そこで、その分野に関する診療の手引きの作成を行った。

## B.研究方法

本研究班で行われた研究を中心に、文献検索、診療経験、診療相談から得られた情報を合わせ診療の手引きを作成した。

(倫理面への配慮)

診療の手引きにこれまでの研究結果などを記載する際に個人情報が含まれないよう配慮した。

## C.研究結果

- ・作成した診療の手引きは別紙で添付した。
- ・呼吸中枢障害について

CCHSにおける低換気の特徴、低換気の重症度と評価法、低換気による全身への影響

- ・呼吸生理学的診断について

呼吸生理学的診断の必要性、ポリソムノグラフィ (PSG)、炭酸ガス換気応答試験 (VRCO<sub>2</sub>)、横隔膜電気的活動 (Edi) モニタリング

- ・呼吸管理法について

呼吸中枢障害の治療、呼吸管理法の決定、呼吸管理法の実際、急性疾患罹患時の呼吸管理、呼吸状態の定期的な評価、専門施設との連携

## D.考察

診療の手引きの作成においては、文献検索により Minds 法に則ったガイドラインの作成を目指したが、エビデンスレベルの高い文献が乏しく、これまでの研究結果や診療経験等を中心とした実践的な内容とした。

呼吸中枢障害の項では、呼吸中枢の化学性調節が障害されているという基本病態から、あまり認識されていない低換気が生じると自分では回復できない事、睡眠時のみならず覚醒時にも低換気が起こりうることを強調した。低換気の重症度については、ワンポイントの血液ガスなどでは評価できず長時間の SpO<sub>2</sub>、EtCO<sub>2</sub> モニタリングが必

須であること、可能な限り低換気を防ぐことで全身への影響を最小限にとどめることができるということも記載した。

呼吸生理学的診断では、遺伝子検査による診断以外にも、呼吸中枢を評価することが病態の把握、治療の適応の決定に役立つという、その必要性について説いた。具体的な方法として PSG、VRCO<sub>2</sub>、Edi モニタリングを挙げた。PSG については、早期診断が重要な CCHS において新生児に PSG を行うことの注意点について記した。VRCO<sub>2</sub> や Edi モニタリングは専用機器が必要であるため、実施のハードルは高いが、適切に呼吸中枢を評価できること、また専用機器についても普及しつつあることを紹介した。

呼吸管理法では、CCHS には根治療法はまだないこと、そして低換気が主症状のため酸素投与は対症療法にはならず人工換気が必須であることを改めて記載した。呼吸管理法には気管切開からの人工換気、経鼻陽圧換気、横隔膜ペーシングがあることを紹介した。呼吸管理法の選択では、乳幼児期は気管切開からの人工換気を第一選択にすべきであることを強調した。乳幼児期は一日の中で睡眠の占める割合が高く、睡眠回数も多いことから呼吸器の着脱回数が多いこと、さらに装着の意義がわからないため経鼻陽圧換気の装着に抵抗する症例が多いことから、人工呼吸管理をできる時間が減少し低換気の蓄積が防げない可能性が高いためである。このことは、国内の研究結果からも支持されており、気管切開時期が遅い児は発達に悪影響があること、経鼻陽圧換気が行われている児では発達がおくれる可能性があることなどが示されている。呼吸管理法の決定の次に、呼吸管理の実際について説明した。平時と呼吸サポートを強くする必要がある感冒時などの対応に分けて記載した。また、患児は新生児期から乳児、幼児、学童、青年と成長していくため、それぞれの時期に呼吸状態を再評価し、その都度適切な呼吸管理に変更することを詳述した。また、この項目で記した内容の一部は、各主治医だけでは

## {1 分担研究報告書【H27】}

実施が困難なものがあること、さらには知見を集積する必要性から、専門施設との連携が重要であることも強調した。

### E.結論

CCHS 診療の手引きについて、これまで研究してきた分野を中心に作成した。研究結果や診療経験、診療相談をもとに作成し、客観的かつこれまで各主治医が疑問に思っていたことが解決できる実践的な手引きとなった。この手引きによって呼吸管理が向上することが期待された。

今後は、確実な呼吸管理の先にある合併症診療の質向上、就学、就労などライフステージごとの対応などについて内容の拡充を図る方針である。

### 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横隔膜電氣的活動 (Electrical activity of Diaphragm: Edi)モニタリングを行った 3 症例の検討. 日本小児呼吸器学会雑誌 26: 233-238, 2015.

2) 山田洋輔、長谷川久弥：早産児の呼吸機能の観察ポイント. ネオネイタルケア 28: 1037-1042, 2015.

#### 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における包括的呼吸器評価 (CCHS 呼吸ドック)の取り組み. 第 118 回日本小児科学会学術集会、大阪、2015.4.

2) Yamada Y, Hasegawa H, Henmi N, et al. Electrical activity of the diaphragm monitoring as a useful tool in making physiological

diagnosis of Congenital Central Hypoventilation Syndrome. The 14<sup>th</sup> International Congress of Pediatric Pulmonology, Krakow, Poland, June, 2015.

3) 山田洋輔、長谷川久弥、邊見伸英、他. 新しい呼吸パラメータとしての横隔膜電氣的活動 (Electrical activity of the diaphragm: Edi)モニタリング. NAVA ユーザーズミーティング、盛岡、岩手 2015.11.

### 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

特になし



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 (CCHS) 診断基準、重症度分類における  
炭酸ガス換気応答試験の応用について

長谷川久弥<sup>1)</sup>、山田洋輔<sup>1)</sup>

1) 東京女子医科大学東医療センター周産期新生児診療部新生児科

### 研究要旨

炭酸ガス換気応答試験 (Ventilatory Response to CO<sub>2</sub>: VRCO<sub>2</sub>) は、呼吸中枢が炭酸ガス上昇に対して分時換気量を増加させる反応を定量評価する検査であり、CCHS の診断に有用であることを報告してきた。呼吸中枢障害の重症度について検討するために、VRCO<sub>2</sub> 低値に影響する因子を調べた。

対象は14例で、測定時月齢は中央値13か月(1-40)、*PHOX2B*遺伝子は25PARMから33PARMであった。VRCO<sub>2</sub>と性別、遺伝子変異型、測定時月齢、覚醒時低換気の有無との相関についてカルテから後方視的に検討した。

全例の VRCO<sub>2</sub> の平均は 3.5±2.1 mL/min/kg/mmHg (正常新生児: 40.4±13.4) であった。VRCO<sub>2</sub> と測定時月齢、覚醒時低換気の有無の間には有意に負の相関があった (それぞれ R=-0.69、R=-0.62)。性別、遺伝子変異型は VRCO<sub>2</sub> と相関を認めなかった。偏相関係数でも遺伝子型は相関しなかった。

CCHS の呼吸中枢障害の重症度は、合併症の罹患率や重症度を反映する遺伝子型には影響されず、覚醒時低換気の有無が関与していた。また、月齢が重篤化の因子であることから、覚醒時低換気によるダメージの蓄積が長期間に及ぶことで重症度が進行することも示唆された。

#### A.研究目的

##### ・目的

CCHS における呼吸中枢障害の重症度に影響する因子を検討すること

##### ・背景

CCHS は希少疾患であり、確立された管理法がないため、不適切な呼吸管理による予後への影響が懸念されており、診断基準と重症度分類の作成が急務となっている。診断基準については、呼吸中枢障害を定量評価できる炭酸ガス換気応答試験 (VRCO<sub>2</sub>) や横隔膜電氣的活動モニ

タリングの有用性を本研究班においても報告してきた。今回は、CCHS における呼吸中障害の重症度を評価するために、VRCO<sub>2</sub> に影響する因子について検討した。

#### B.研究方法

##### ・対象

遺伝子検査にて CCHS と診断され、当院にて VRCO<sub>2</sub> を行った 16 例のうち小児期に測定した 14 例を対象とした。

・方法

VRCO<sub>2</sub> はアイビジョン社の呼吸機能測定装置を用いて行い、閉鎖回路内で酸素 95% と二酸化炭素 5% の混合気を再呼吸し分時換気量を測定する Read 法にて行った。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。

重症度に影響する因子として性別、測定時月齢、遺伝子変異型、覚醒時低換気の有無を選定し、それぞれと VRCO<sub>2</sub> との相関について、カルテを後方視的に参照した。

比較対象とした VRCO<sub>2</sub> 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。

(倫理面への配慮)

CCHS に対する VRCO<sub>2</sub> の測定は東京女子医科大学の倫理委員会の承認を得ている。

### C. 研究結果

患者背景は男 10 例、女 4 例で、VRCO<sub>2</sub> 測定時月齢は中央値 13 か月 (1-40)、*PHOX2B* 遺伝子は 25PARM から 33PARM、覚醒時低換気を認めたのは 5 例、認めなかったのが 9 例であった。

全例の VRCO<sub>2</sub> の平均は  $3.5 \pm 2.1$  mL/min/kg/mmHg (正常新生児:  $40.4 \pm 13.4$ ) であった。測定時月齢が大きくなるにつれ VRCO<sub>2</sub> は低値となり負の相関を認めた (相関係数  $R = -0.69$ 、95% 信頼区間 (CI)  $-0.89 \sim -0.26$ )。覚醒時低換気を認める症例は、認めないものより VRCO<sub>2</sub> が低値であり、負の相関を認めた ( $R = -0.62$ 、95% CI  $-0.87 \sim -0.13$ )。VRCO<sub>2</sub> と測定時月齢、覚醒時低換気との関係を図 1、2 に示した。性別は男、女に関わらず VRCO<sub>2</sub> に差はなかった。*PHOX2B* 遺伝子変異型は PARM が大きくなると VRCO<sub>2</sub> は低下傾向であったが、有

意な相関はなく ( $R = -0.36$ 、95% CI  $-0.75 \sim 0.21$ )、偏回帰係数も低値であった。VRCO<sub>2</sub> と *PHOX2B* 遺伝子変異型との関係を図 3 に示した。

### D. 考察

CCHS における呼吸中枢障害の重症度に関連する因子は、測定時月齢と覚醒時低換気の有無であった。合併症の罹患率や重症度と関連のある *PHOX2B* 遺伝子変異型は VRCO<sub>2</sub> とは相関しなかった。

測定時月齢が進むほど、覚醒時低換気がある症例ほど VRCO<sub>2</sub> が低値であることは、CCHS の呼吸中枢障害が出生後に進展すること、そしてその原因は覚醒時の低換気によるダメージが蓄積することを示唆していると考えられる。今回の症例は全例が確定診断され呼吸管理が開始されていたにも関わらず測定時月齢が進むにつれ VRCO<sub>2</sub> が低値になっているため、このことから覚醒時の低換気に気が付かれておらず不適切な呼吸管理がなされていることが推測される。実際、本研究班の成果として前年度に報告した呼吸状態を包括的に評価する CCHS 呼吸ドックにおいても、覚醒時低換気があるにも関わらず、その診断がなされていなかった症例を多く認めている。CCHS を診療している医療スタッフの中にも、覚醒時低換気についての評価を行うべきである、という意識はまだ高くないため、まずは啓蒙することが重要である。また、適切な呼吸管理を行った場合の VRCO<sub>2</sub> への影響についても今後再評価が必要である。

*PHOX2B* 遺伝子変異型は、PARM 数が大きいほど CCHS の合併症であるヒルシュスプルング病や不整脈の頻度が高いことや、覚醒時にも呼吸管理が必要、つまり覚醒時低換気がある症例が増えることが知られている。そのため呼吸中枢障害へ影響する因子として選定したが、

PARM 数が大きくなるにつれ VRCO<sub>2</sub> は低値となる傾向はあったが、本研究においては有意な相関は認めなかった。交絡因子を調整するため偏相関係数を求めたがこちらにも値は低値であったことは、興味深い結果であった。また、遺伝子変異による呼吸中枢障害以上に、出生後のダメージの影響が大きいということを示唆しているとも考えられた。ただし、図 3 のように 25、26、27PARM が多くそれ以上の PARM が少なかったため、今後症例が増えることで相関することが明らかになる可能性があった。

本研究における遺伝子検査の項目で、25PARM は男が多いことが示されている。25PARM は遺伝子変異型としては軽症であることから、女兒よりも男児の方が呼吸中枢障害が起きやすいということが示唆された。しかし、遺伝子変異型同様、今回の研究においては、性別と VRCO<sub>2</sub> の関連は示されなかった。

本研究は、国内で遺伝子診断された 113 例のうち約 10% が対象となった。そのため、CCHS 全体の傾向は示していると考えられるが、さらなる症例の集積によって新たな知見が得られる可能性がある。

## E. 結論

CCHS の呼吸中枢障害の重症度は、合併症の罹患率や重症度を反映する遺伝子型には影響されず、覚醒時低換気の有無が関与していた。覚醒時低換気がある症例は重症例であるため、より慎重な呼吸状態の評価、呼吸管理が必要になると考えられた。また、月齢が重篤化の因子であることから、覚醒時低換気によるダメージの蓄積が長期間に及ぶことで重症度が進行することも示唆された。

今後もさらに症例数を増やし、他に重症度を規定する因子はないか、適切な呼吸管理が行われれば呼吸中枢障害の進行をとめることができるかなどについて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横隔膜電氣的活動 (Electrical activity of Diaphragm: Edi) モニタリングを行った 3 症例の検討. 日本小児呼吸器学会雑誌 26: 233-238, 2015.

2) 山田洋輔、長谷川久弥：早産児の呼吸機能の観察ポイント. ネオネイタルケア 28: 1037-1042, 2015.

### 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における包括的呼吸器評価(CCHS 呼吸ドック)の取り組み. 第 118 回日本小児科学会学術集会、大阪、2015.4.

2) Yamada Y, Hasegawa H, Henmi N, et al. Electrical activity of the diaphragm monitoring as a useful tool in making physiological diagnosis of Congenital Central Hypoventilation Syndrome. The 14<sup>th</sup> International Congress of Pediatric Pulmonology, Krakow, Poland, June, 2015.

3) 山田洋輔、長谷川久弥、邊見伸英、他. 新しい呼吸パラメータとしての横隔膜電氣的活動 (Electrical activity of the diaphragm: Edi) モニタリング. NAVA ユーザーズミーティング、盛岡、岩手 2015.11.

## 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

特になし

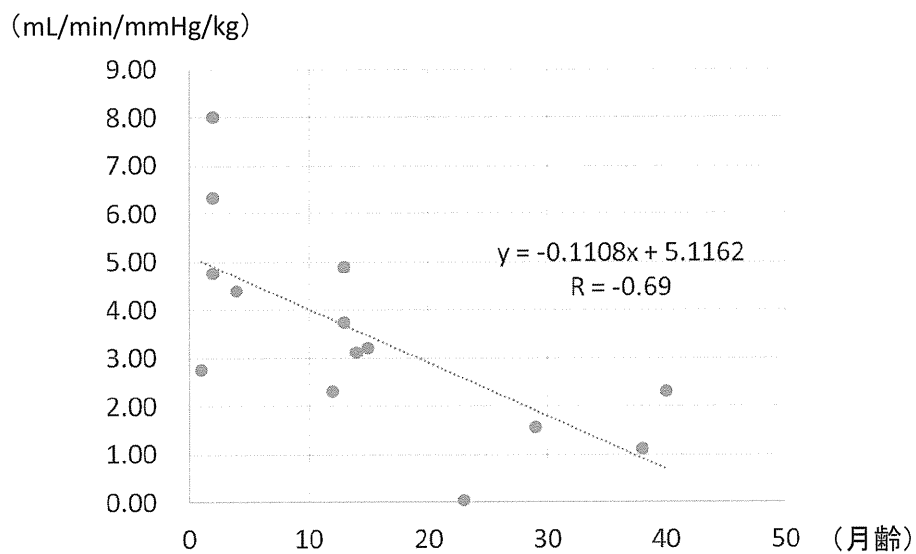


図1 測定時月齢とVRCO<sub>2</sub>の相関  
 横軸が測定時月齢、縦軸がVRCO<sub>2</sub>である。  
 月齢が進むにつれてVRCO<sub>2</sub>が低下し、有意な相関を示した。

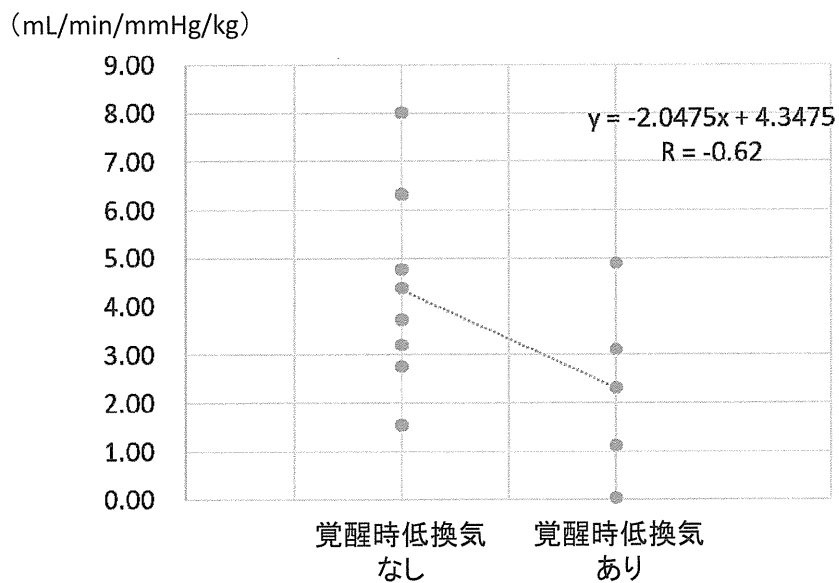


図2 覚醒時低換気の有無とVRCO<sub>2</sub>の相関  
 覚醒時低換気のある症例の方がVRCO<sub>2</sub>が低く、有意な相関を認めた