

図3 遺伝子変異型とVRCO₂の相関
横軸が遺伝子変異型PARM、縦軸がVRCO₂である。
PARMが大きくなるほどVRCO₂が低下する傾向はあったが、有意な相関はなかった。

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

先天性中枢性低換気症候群患者の酸素化モニタリングに Oxygen Reserve Index の有用性の検討
鈴木康之
国立成育医療研究センター手術・集中治療部

研究要旨

呼吸不全患者の酸素化の指標として、Oxygen Reserve Index の測定可能なパルスオキシメータが Masimo 社より開発され、先天性中枢性低換気症候群（CCHS）への有用性を検討した。今回は小児の手術患者 37 名を対象に ORI を測定し、センサーの装着の部位等により、ORI が測定できなかった症例が 3 例あったが、他の症例では測定が可能であった。センサーの位置を変更し、遮光を行う等により測定が可能となった症例もあった。体重が 1.6kg から 75kg の患者に測定が可能であり、ORI は酸素化の新しい指標として CCHS 患者の呼吸管理のモニターとして有用な可能性が示唆された。

A.研究目的

従来型パルスオキシメータは先天性中枢性低換気症候群(CCHS)をはじめ、多くの呼吸不全患者で使用されている。今回 Masimo 社が Oxygen Reserve Index (ORI)という PaO₂ が 80~200mmHg に相当する酸素化の指標を測定することが可能なパルスオキシメータを開発し、本邦でも臨床使用が可能となったが、海外を含めて小児での臨床経験がほとんどない。そこで CCHS 患者での有用性を検討にあたり、主に小児の全身麻酔をうける患者に装着し、その精度および有用性を検討した。

B.研究方法

2016 年 1 月より 2 月の 2 か月間に手術が予定されている全身麻酔患者を対象に ORI の測定できる Masimo 社 Radical 7 を接続した Root モニターおよび専用のセンサー(R125L)を装着した患者 37 名を対象とした。

方法は手術室入室後、従来のパルスオキシメ

ータ、心電図、非観血的血圧、麻酔ガスモニター等通常のモニターを装着し、全身麻酔の導入、維持、覚醒をおこなった。ORI 測定用の R125L の装着は麻酔導入前または導入後患者の安定した時期 n

に行った。従来型パルスオキシメータのセンサーを上肢の母指、ORI 測定用の R125L センサーを下肢の拇趾に装着した。ORI が正確に測定できない場合には、拇趾から従来型パルスオキシメータセンサーを装着している上肢の示指等母指以外の指に装着し、R125L は外界光の干渉を受けないように遮光をおこなった。

C.研究結果

37 名の患者に Root モニターを装着し、その患者の年齢、体重、身長を表 1 に示した。そのうち 3 名の患者で ORI が測定できなかった。Root モニターの ORI は多波長（7~8 波長）により ORI を測定しているため、測定部位を変更

しても ORI 測定ができなかった症例が 3 例に見られた。その 3 例においては通常の 2 波長のパルスオキシメータとして機能するため、経皮

最初に装着した場所で ORI 測定が不能だった症例でも、センサーの位置を拇趾から他の足の指に変更または上肢の示指等に変更することにより測定が可能となった症例もあった。

体重では 1.6kg の超低出生体重児から 73kg、BMI 37.2 の患者において、測定が可能であった。

図 1 に BMI 37.2 の患者の導入時にプロポフォール投与とともに無呼吸となり、マスク換気が不十分で、ORI が急に低下しその後に酸素飽和度が低下した症例を提示した。また、導入後もしばらく ORI の変動がみられ、酸素化予備能が大きく変動していることが明らかとなった。

また、麻酔からの覚醒後に体動が多くなると、測定値が変動するため、実際に酸素化が変動している可能性もあり、今後の詳細な検討が必要と思われた。

表 2 に動脈血液ガスとの比較をおこなった。ORI は酸素化予備能の指標であり、ORI と PaO₂ との間の正の相関は見られなかった。

表 1 患者の内訳

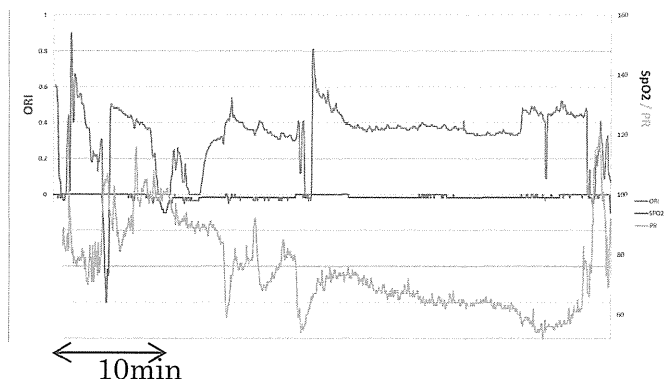
	年齢	身長 cm	体重 kg
最低値	日齢 25	42.2	1.6
最高値	20 歳 7 月	161.2	73
中央値	2 歳 11 月	89	13.5

表 2 ORI と PaO₂ 値

FiO ₂	ORI	PaO ₂ (mmHg)
0.52	0.57	292
0.92	0.64	442
0.46	0.76	280
0.55	0.92	272

酸素飽和度としての測定に問題はなく、従来型のパルスオキシメータとの値の差はなかった。

図 1 ORI 測定の実際



青線：ORI 値、緑線：心拍数、赤線：SpO₂ 値
麻酔導入時に ORI が低下し、SpO₂ も低下するがすぐに回復、その後、赤線の SpO₂ は 100 で安定しているが、青線の ORI 値は心拍と同様に変動している。

D. 考察

今回、手術室の全身麻酔下の患者で ORI 測定をおこなった。したがって、意識下で体動きの多い小児患者での有用性に関してはデータを蓄積して、今後検討していく必要がある。特に多波長を使用して計算している ORI に関しては体の動きやセンサーのずれにより精度が落ちる可能性があるため、技術的な更なる進歩が必要となる可能性がある。

ORI 測定は非侵襲的モニターで、従来のパルスオキシメータでは評価できないレベルの SpO₂ 100% 以上で、酸素分圧で 80mmHg 以上のレベルの酸素化を評価できるため、CCHS を含めた慢性呼吸不全患者の検査機器、モニタリング機器として有用と思われる。

E. 結論

ORI は呼吸不全患者の酸素化の新しい指標と

{ 1 分担研究報告書【H27】}

して有用であり、CCHS の呼吸不全患者のモニタリング機器として有用な可能性がある。

F.健康危険情報

今回 ORI を測定するにあたり、センサー装着による褥瘡、熱傷などの皮膚障害は発生しなかった。

G.研究発表

1.論文発表

なし

2.学会発表

鈴木康之:小児患者での ORI 測定の実際と有用性. 非侵襲モニタリング臨床使用検討会, 東京, 2016.3.4

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

Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表

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	フェノバルビタール	川真田樹人	麻酔科医のための周術期の薬物使用法	中山書店	東京都	2015年	306 - 308
鈴木康之	小児救急医療における鎮静	水口雅、市橋光、崎山弘	今日の小児治療指針	医学書院	東京都	2015年	2-3

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
長谷川久弥	細径気管支鏡開発の歴史と小児気道病変の診断と治療	日本小児呼吸器学会雑誌	26	35-51	2015
長谷川久弥	乳幼児の内視鏡－上気道病変－	呼吸	34	56-64	2015
長谷川久弥	乳幼児の内視鏡－気管・気管支病変－	呼吸	34	172-179	2015
Shimokaze T, Sasaki A, Meguro T, Hasegawa H, Hiraku Y, Yoshikawa T, Kishikawa Y, Hayasaka K	Genotype-phenotype relationship in Japanese patients with congenital central hypoventilation syndrome.	J Hum Genet	60	473-477	2015
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	52-56	2015
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

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
金本匡史, 鈴木康之, 田村高子, 伊東祐之, 糟谷周吾, 馬場千晶, 大杉浩一, 蜷川純, 小暮泰大, 齋藤繁	重症大動脈弁逆流症を合併した酵素補充療法中のHunter症候群に対して大動脈弁置換術を施行した一症例	日小児麻酔会誌	21	186-189	2015
馬場千晶, 田村高子, 小暮泰大, 糟谷周吾, 伊東祐之, 鈴木康之	診断から腫瘍摘出まで7か月連続してフェンタニルのintravenous patient controlled analgesia (IVPCA)で鎮痛管理を行った小児肝悪性ラブドイド腫瘍の1例.	日小児麻酔会誌	21	190-194	2015

IV. 研究成果の刊行物・別刷

先天性中枢性低換気症候群(CCHS)診療手引き(案)

厚生労働省CCHS研究班

代表研究者 長谷川久弥（東京女子医科大学東医療センター新生児科）
分担研究者 早坂清（山形大学小児科）
分担研究者 佐々木綾子（山形大学小児科）
分担研究者 鈴木康之（国立成育医療研究センター集中治療部）
分担研究者 山田洋輔（東京女子医科大学東医療センター新生児科）

目次

第1章 概念	
A 概念 (早坂清, 佐々木綾子)	25
B 疫学 (早坂清, 佐々木綾子)	27
C 病態 (早坂清, 佐々木綾子)	28
第2章 症状	
A 呼吸中枢障害 (山田洋輔, 長谷川久弥)	30
B 呼吸中枢障害以外の合併症 (山田洋輔, 長谷川久弥)	32
第3章 診断	
A 総論 (早坂清, 佐々木綾子)	34
B 遺伝子検査 (早坂清, 佐々木綾子)	35
C 呼吸生理学的検査 (山田洋輔, 長谷川久弥)	37
第4章 治療	
A 総論 (山田洋輔, 長谷川久弥)	40
B 呼吸管理法	43
1 気管切開による人工換気療法 (鈴木康之)	43
2 非侵襲的人工呼吸療法 (鈴木康之)	44
3 横隔膜ペーシング (鈴木康之)	46
4 呼吸管理法の定期的な見直し (山田洋輔, 長谷川久弥)	48
C 薬物療法 (鈴木康之)	50
第5章 予後	
A 発達予後 (早坂清, 佐々木綾子)	51
B 生命予後 (早坂清, 佐々木綾子)	52

(執筆担当者, 敬称略)

第1章

A 概念

Key point

- ・先天性中枢性低換気症候群 (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。
- ・呼吸の化学的調節機構の障害により睡眠時低換気を呈する。
- ・Hirschsprung 病, 神経芽細胞腫, 自律神経障害を合併することがある。
- ・*PHOX2B* 遺伝子変異による優性遺伝性疾患で、多くは de novo の変異である。

【概念】

先天性中枢性低換気症候群 (congenital central hypoventilation syndrome: CCHS) は neurocristopathy(神経堤関連疾患)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。呼吸の調節は、覚醒時には血中の炭酸ガスや酸素濃度および pH などに対応した化学的調節機構、肺伸展受容器を介する調節機構、および大脳を含む上位構造からの調節機構により制御され、Non-REM (Non-rapid eye movement) 睡眠時には、主として化学的調節機構により制御される。CCHS は、1970 年に Mellins らによってはじめて報告され¹⁾、呼吸の化学的調節機構の遺伝的な障害により肺泡低換気を呈する疾患である。睡眠時の低換気もしくは無呼吸を特徴とし、循環・呼吸器疾患、神経筋疾患、代謝性疾患、先天奇形などが除外される。新生児期に睡眠時低換気で気付かれることが最も多いが、換気障害に気付かれず、肺高血圧や心不全で気付かれたり、apparent life threatening event (ALTE)を呈する例も存在する。多くは新生児期に発症するが、乳児期～成人期に発症する遅発性 (later-onset CCHS: LO-CCHS) の症例も存在する²⁻⁴⁾。

神経堤細胞の分化異常から Hirschsprung 病 (約 20%)、神経芽細胞腫 (約 6%)、自律神経系の異常などの合併症を伴う場合があり、自律神経系の異常としては、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、涙液分泌異常などがある²⁻⁴⁾。また、低血糖や食後高血糖などの報告もあり、前者は高インスリン血症、後者は自律神経障害による血糖調節機構の障害が考えられている⁵⁾。

PHOX2B 遺伝子変異による優性遺伝の疾患であり、多くは de novo の変異である。2003 年、Amiel らにより神経堤細胞の分化・誘導および RET 遺伝子の発現に関わる調節因子、*PHOX2B* 遺伝子の変異が報告された⁶⁾。同年、Sasaki ら⁷⁾ および Amiel ら⁸⁾により、同遺伝子の変異であることが確認された。当初、検査法の問題から変異が検出されない症例も存在したが、約 90%の症例には *PHOX2B* 遺伝子のポリアラニン伸長変異、約 10%には frameshift 変異や点変異などの非ポリアラニン伸長変異が検出される。

診断は呼吸機能検査を用いた炭酸ガス換気応答試験もしくは遺伝子解析に基づく。

治療は、睡眠時もしくは覚醒時も含めた呼吸管理が基本である。合併症には個別に対応する。呼吸管理が適切に行われれば、生命発達予後は概ね良好である。

(文献)

1)Mellins RB, et al: Failure of automatic control of ventilation (Ondines' curse): report of an infant born with this syndrome and review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 1970; 49: 487-504.

2)Weese-Mayer DE, et al: An official ATS clinical policy statement: Congenital central

- hypoventilation syndrome Genetic basis, diagnosis, and management. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 181: 626-644.
- 3)Weese-Mayer DE, et al: Congenital central hypoventilation syndrome. *Genereviews* <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1427/>
- 4)Rand CM, et al: Congenital central hypoventilation syndrome: a neurocristopathy with disordered respiratory control and autonomic regulation. *Clin Chest Med.* 2014; 35: 535-545.
- 5)Gelwane G, et al: Intermittent hyperglycemia due to autonomic nervous system dysfunction: a new feature in patients with congenital central hypoventilation syndrome. *J Pediatr* 2013; 162: 171-176.
- 6)Amiel J, et al: Polyalanine expansion and frameshift mutations of the paired-like homeobox gene *PHOX2B* in congenital central hypoventilation syndrome. *Nat Genet* 2003; 33: 459-461.
- 7)Sasaki A, et al: Molecular analysis of congenital central hypoventilation syndrome. *Hum Genet* 2003; 114: 22-26.
- 8)Weese-Mayer DE, 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: 267-278.

B 疫学

Key point

- ・欧米では約 5～20 万出生児当たり一人
- ・我が国では少なくとも約 15 万出生児当たり一人

【疫学】

欧米の報告によると、罹患率は約 5～20 万出生児当たり一人と推定されている¹⁾。日本における罹患率は少なくとも約 15 万出生児当たり一人と推定される²⁾。遅発性など診断されない症例も存在し、罹患率はより高いと考える。民族間の差はないと考える。

(文献)

- 1) Vanderlaan M, et al: Epidemiologic survey of 196 patients with congenital central hyperventilation syndrome. *Pediatr Pulmonol* 2004; 37: 217-229.
- 2) Shimokaze T et al: Genotype-phenotype relationship in Japanese patients with congenital central hypoventilation syndrome. *J Hum Genet* 2015; 60: 473-477.

C 病態

Key point

- CCHS の病態は *PHOX2B* 遺伝子変異により、呼吸中枢と自律神経系が障害される。
- ポリアラニン伸長変異 (PARM) が約 90% に、非ポリアラニン伸長変異 (NPARM) が約 10% に検出される。
- PARM では伸長数に比例し重症となり、NPARM の殆どは重症である。

【病態】

覚醒時の呼吸は、血中の炭酸ガスや酸素濃度および pH などに対応した化学的な調節機構、肺伸展受容器を介する調節機構および大脳を含む上位構造からの調節機構により制御されるが、Non-REM 睡眠時には、主として化学的調節機構により制御される。本症の基本的な病態は、呼吸中枢における血中の炭酸ガス、酸素濃度および pH の情報の統合および換気応答の障害と考えられる¹⁾。

病因は、染色体 4p12 に位置する *PHOX2B* 遺伝子 (MIM 603851) 変異である²⁾。この遺伝子は約 5Kb の大きさで、3つのエクソンから構成され、9個と20個のアラニンからなる2つのポリアラニン鎖および homeobox を一個有する転写調節因子をコードしている。この遺伝子は RET 遺伝子の発現調節および後脳の形成、特に呼吸中枢を含めた自律神経系の分化や発達において重要な役割を担っている。中枢神経系では呼吸の化学的調節に関与する脳幹部のニューロン (最後野や孤束核)、ノルアドレナリン神経系、第VI, XI神経を除く脳運動神経など、末梢神経系では第VII, IX, X脳神経の遠位感覚神経節、自律神経系 (交換神経、副交感神経、内臓神経) の神経節 (血中酸素分圧をモニタする頸動脈小体を含む) などに発現している。本症例の MRI 検査では、視床下部、後部視床と中脳、尾部縫線と青斑核、外側延髄、傍小脳脚核橋と小脳、島皮質と帯状回皮質など、それぞれ呼吸や自律神経系の調節に連携して作用する部位の変化が報告されている³⁾。

症例の約 90% には、*PHOX2B* 遺伝子の 20 個のポリアラニン鎖における 4~13 個のポリアラニン伸長変異 (polyalanine repeat mutation: PARM) が検出される。残り約 10% には frameshift 変異や点変異の非ポリアラニン伸長変異 (non-polyalanine repeat mutation: NPARM) が検出される。症例は、変異のヘテロ接合体であり、優性遺伝形式をとる。PARM ではアラニン伸長数に比例して重篤であり、伸長数の大きい PARM と NPARM も概ね重篤であり、これらの変異は完全浸透を示す。重篤な症例では、新生児期に発症し、巨大結腸症および不整脈などの自律神経系の障害を合併する頻度も高く、覚醒時にも呼吸管理を要することがある。一方、24PARM (4 個のアラニン伸長変異)、25PARM (5 個のアラニン伸長変異) および一部の NPARM では、不完全浸透浸透を示し、即ち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-CCHS) 症例もある^{1,2)}。

PARM の多くは de novo の変異であるが、約 25% はモザイクの親からの遺伝である^{4,5)}。de novo 変異の殆どは父親由来であり、精子形成時の不等姉妹染色体分体交換によると考えられてきた⁶⁾。しかし、一部の變異およびモザイクは単なる組み換えでは説明されず、ポリアラニンをコードする反復配列が二次構造をとり、複製時や修復時に複製フォークの停止、異なる部位からの再開という生成機構が推測される⁷⁾。

病因が判明し、分子病態が明らかにされて来ている。27PARM 導入マウスでは、自律呼吸に重要な役割を果たしている延髄腹側における *PHOX2B* 陽性グルタミン酸作動性ニューロンの脱落が認められる⁸⁾。また、PARM の in vitro の発現実験では伸長した *PHOX2B* の転写因子としての作用の低下、凝集、核内移行の障害、野生型 *PHOX2B* に対する dominant-negative な作用が認められる⁹⁾。*PHOX2B* 遺伝子変異により、機能的な呼吸中

枢の形成が障害されるものと考える.

(文献)

- 1)Weese-Mayer DE, et al: An official ATS clinical policy statement: Congenital central hypoventilation syndrome Genetic basis, diagnosis, and management. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 181: 626-644.
- 2)Amiel J, et al: Polyalanine expansion and frameshift mutations of the paired-like homeobox gene PHOX2B in congenital central hypoventilation syndrome. *Nat Genet* 2003; 33: 459-461.
- 3)Patwari PP, et al: Congenital central hypoventilation syndrome and the PHOX2B gene: a model of respiratory and autonomic dysregulation. *Respir Physiol Neurobiol* 2010; 173: 322-335.
- 4)Bechtti T, et al: Low amounts of PHOX2B expanded alleles in asymptomatic parents suggest unsuspected recurrence risk in congenital central hypoventilation syndrome. *J Mol Med (Berl)* 2011; 89 505-513: 505-513.
- 5)Meguro T, et al: Inheritance of polyalanine expansion mutation of PHOX2B in congenital central hypoventilation syndrome. *J Hum Genet* 2012; 57: 335-337.
- 6)Arai H, et al: De novo polyalanine expansion of PHOX2B in congenital central hypoventilation syndrome: unequal sister chromatid exchange during paternal gametogenesis. *J Hum Genet* 2007; 52: 921-925.
- 7)Mirkin SM: Expandable DNA repeats and human disease. *Nature* 2007; 447: 932-940.
- 8)Dubreuil V, et al: A human mutation in Phox2b causes lack of CO2 chemosensitivity, fatal central apnea, and specific loss of parafacial neurons. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008; 105: 1067-1072.
- 9)Trochet D, et al: Molecular consequences of PHOX2B missense, frameshift and alanine expansion mutations leading to autonomic dysfunction. *Hum Mol. Genet* 2005; 14: 3697-3708.

第2章 症状

A 呼吸中枢障害

Key point

- ・ CCHS の低換気は、延髄の呼吸中枢における先天的な障害によるものである。呼吸の化学性調節が障害されているため、低換気が生じていても呼吸困難は認めず、呼吸賦活は起こらない。
- ・ 低換気は軽症例では睡眠時のみであるが、重症例では覚醒時にも認める症例がある。特に 26PARM 以上の遺伝子変異型を有する患児では、覚醒時低換気がないか詳細な評価が必要である。
- ・ 低換気の重症度を正確に把握し適切な換気サポートが得られなければ、低換気によるダメージが蓄積し、神経・生命予後に大きな影響を与える。

【CCHS における低換気の特徴】

CCHS の低換気は延髄の呼吸中枢における先天障害、主に呼吸の化学性調節の障害が原因である。低換気は呼吸中枢が呼吸調節のメインとなる睡眠時に認めることが多く、覚醒時は呼吸中枢以外にも大脳などの上位中枢が働くために低換気が生じにくい。化学性調節の障害であり、高炭酸ガス血症、低酸素血症となっても CCHS には呼吸困難がなく、さらに呼吸賦活も生じないため、ひとたび低換気が生じると自力では回復できず進行し続ける症例も多い。

CCHS の低換気は、成長や全身状態によって変化する。典型例は新生児期発症であり、重篤な無呼吸発作のために気管挿管され、その後抜管困難となり疑われる。急性期は無呼吸発作となるが、新生児期をすぎ乳児期に入ると無呼吸は認めなくなり、一回換気量の低下する低換気へと症状が変化する。幼児期になると、テレビやゲームなど意識が集中する際に低換気を生じる症例を認める。また、運動時や呼吸器疾患罹患時にはより多くの換気量が必要になるが、CCHS ではその換気量を増やすことができないため、覚醒時でも低換気となることや睡眠時の低換気が重症になる。

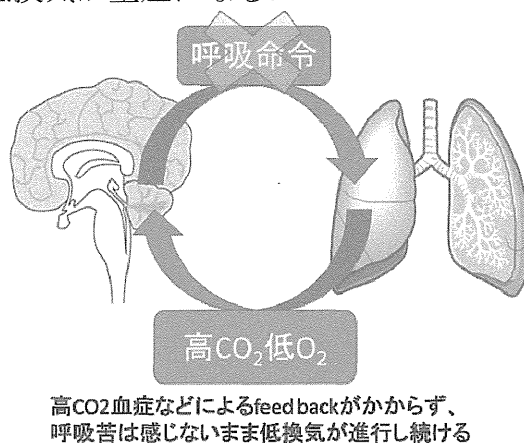


図 CCHS における低換気の特徴

【低換気の重症度と評価法】

低換気の重症度は、低換気による換気状態の程度と低換気がいつ起きているか、を評価することが重要である。双方ともに、遺伝子変異型に影響を受け、PARM を有する症例では数が大きいほど、PARM よりも NPARM の方が重症度が高いことがわかっている。

換気状態の評価には SpO₂ や TcPCO₂, EtCO₂ の時間単位での連続モニタリングが有用である。ごく短時間のモニタ装着やワンポイントの血液ガス分析では、全体の状態を把握

することはできない。SpO₂は睡眠時でも90%台で推移する軽症から、80%台で推移する症例、SpO₂の低下が止まらず呼吸管理を速やかに開始する必要がある重症例がある。TcPCO₂やEtCO₂のモニタリングでは、軽症例であっても低換気となつてからはCO₂が上昇し続ける症例がほとんどである。

低換気がいつ起きているかについては、軽症例では低換気は睡眠時のみに起こるが、重症例は覚醒時にも低換気を認める。CCHSでは呼吸困難がないため、覚醒時の低換気があるかどうかの判定は困難である。換気状態同様に連続モニタリングが重要である。CCHS10例の覚醒時モニタリングを行ったところ、それまではないとされていた覚醒時の低換気を4例に認めたという報告もある。26PARM以上の症例では、覚醒時低換気の有無について慎重な評価が必要である。

【低換気による全身への影響】

低換気時の換気状態と低換気がおきるタイミングを把握し、適切な呼吸管理を行うことができれば、低換気の影響を最小限にとどめることができる。しかしそうでない場合には、低換気の蓄積により全身への影響がでる。詳細は後の項にも記載するが、不適切な呼吸管理のために低酸素血症による直接的な障害や高炭酸ガス血症による慢性的なアシドーシスによる全身の臓器障害が進む。その結果、成長発達障害や、特に肺高血圧からの心不全は生命予後に大きく影響する。呼吸管理が向上した現在は全身への影響は緩やかに進行することが多く、近年では青年期に肺高血圧を発症する症例が散見されている。

(文献)

- 1)Weese-Mayer DE, et al: An official ATS clinical policy statement: Congenital central hypoventilation syndrome. AmJ Respir Crit Care Med 2010; 181: 626-644.
- 2)早坂清, 他: 先天性中枢性低換気症候群におけるPHOX2B遺伝子異常について. 日本小児科学会雑誌 2011; 115, 769-776.
- 3)長谷川久弥, 他: 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に関する研究. 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. PP23-28.

B.呼吸中枢障害以外の合併症

Key point

- ・ CCHS では、*PHOX2B* 遺伝子が自律神経の分化・誘導に関与するため自律神経障害を合併することがある。
- ・ 合併症としては Hirschsprung 病，神経堤由来の腫瘍，不整脈などがある。合併率は大きい PARM 数，NPARM の方が高いことが明らかになっている。
- ・ 国内ではこれまで憤怒痙攣の合併が多いとされていたが，その中に気管軟化症であり積極的な呼吸器管理を必要とする症例があることがわかってきた。
- ・ CCHS の診断時には合併症を疑わせる症状がなくとも検索を行うべきであり，重要な合併症については定期的に検査を行う必要がある。

【Hirschsprung 病】

海外のデータでは約 20%が合併するとされ，PARM より NPARM の方が罹患率が高く報告によっては 87 から 100%とされている。国内では，2007 年の全国調査においては，全体で 35%の合併率であった。PARM の中では 25PARM には Hirschsprung 病の合併はなく，26PARM でわずかに認め，27PARM 以上では合併率が高くなっている。Hirschsprung 病の合併やその重症度によって，頻回の手術，在宅中心静脈栄養，発達への影響などの CCHS の予後や QOL (quality of life) が左右されている。また，Hirschsprung 病の診断には至らなくとも，便秘は多くの CCHS に認める症状である。

【神経芽細胞腫】

神経堤由来の腫瘍である神経芽細胞腫などを合併する。PARM では 1%の合併率であるのに対して NPARM では 50%でという報告がある。NPARM と PARM の中では 28PARM 以上で合併の報告があるため，そういった症例では胸腹部の画像検索が必要である。

【不整脈】

洞停止の合併があり，3 秒以上の洞停止は注意が必要である。26PARM で 25%，27PARM では 67%の合併率となっている。海外ではペースメーカーの挿入が多く，27PARM では 67%に挿入されているという報告がある。国内では報告例は少ない。突然死の原因となるため，注意すべき合併症である。ホルター心電図では 72 時間の検査が推奨されている。

【その他の自律神経障害】

瞳孔異常などの眼科的合併症，体温調節異常，発汗障害などがある。低血糖や甲状腺異常などの内分泌異常の報告もある。

【気道病変】

これまで国内では，啼泣時の低酸素発作，失神発作が憤怒痙攣であると診断された症例が多く対症療法がおこなわれてきた。しかし，CCHS10 例に対して気管支鏡を行ったところ，6 例に気管軟化症を認め，そのうち 3 例は high PEEP 療法などの積極的な呼吸管理を必要とした。6 例のうち 3 例は憤怒痙攣と診断されており，啼泣時の低酸素発作などがある症例では鑑別すべき疾患である。

(文献)

- 1)Weese-Mayer DE, et al: An official ATS clinical policy statement: Congenital central hypoventilation syndrome. AmJ Respir Crit Care Med 2010; 181: 626-644.
- 2)Hasegawa H, et al: Epidemiologic survey of patients with congenital central hypoventilation syndrome in Japan. Pediatrics Int 2012; 54, 123-126.
- 3)長谷川久弥，他：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に関

する研究. 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. PP23-28.

第3章 診断

A 総論

Key point

- ・ 新生児期の呼吸障害の鑑別疾患として念頭に置く。
- ・ neurocristopathy としての合併症も参考となる。
- ・ 診断は遺伝子検査と呼吸機能検査に基づく。

【総論】

CCHS の殆どは新生児期に発症することから、新生児期の呼吸障害の鑑別疾患として念頭に置くことが大切である¹⁾。睡眠時に低換気およびチアノーゼを認める症例や高炭酸ガス血症を認めるにもかかわらず、呼吸努力が認められない症例では、最初に循環器疾患、呼吸器疾患、神経・筋疾患、代謝性疾患、感染症、先天奇形を除外する。鑑別のために、血液ガス、X線検査、超音波検査、頭部MRI、脳波、聴性脳幹反応、アミノ酸分析、有機酸分析等の検査を行う。

乳児期以降に発症する LO-CCHS では、1) 全身麻酔または中枢神経の抑制後、2) 重篤な肺感染症の罹患、3) 閉塞性無呼吸発作などを契機として睡眠時低換気が顕症化することがある。

呼吸障害の特徴として、覚醒時には呼吸状態は安定し、血中炭酸ガス分圧も正常である。しかし、睡眠時には低換気となり、血中炭酸ガス分圧が上昇するが、換気応答（呼吸促進反応）が認められない。睡眠時低換気は REM 期に軽減する。重症例では、覚醒時にも低換気が持続する。

CCHS は neurocristopathy のひとつであり、Hirschsprung 病は約 20% に合併が認められ、神経芽細胞腫などの神経堤細胞由来の腫瘍、喉頭軟化症、胃食道逆流症、対光反射消失、斜視・輻輳障害などの眼症状、不整脈などの自律神経系の障害を合併する。

確定診断は遺伝子検査もしくは呼吸機能検査に基づく。遺伝子診断では、*PHOX2B* 遺伝子変異を確認し、呼吸機能検査では、標準的な検査に加え、炭酸ガス換気応答試験を行い呼吸中枢の炭酸ガス負荷に対して換気量が増加する反応の異常を確認する。遺伝子検索では、変異により重症度が推定される。

(文献)

1) 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: 267-278.