

B 遺伝子検査

Key point

- CCHS の遺伝子診断では *PHOX2B* 遺伝子変異の有無を検索する。
- ポリアラニン伸長変異が約 90%、非ポリアラニン伸長変異が約 10%を占める。
- 遺伝子変異型により、重症度が推定される。

【遺伝子検査】

病因遺伝子 *PHOX2B* の変異の有無について検索する。約 90%の症例にはポリアラニン伸長変異 (PARM), 約 10%には frameshift 変異 (欠失や挿入), ミスセンス変異, ナンセンス変異などの非ポリアラニン伸長変異 (NPARM) が検出される。遺伝子診断は, 検査機関があれば検体 (血液) を郵送することで解析されるために簡便な方法である。現時点では, 国内では山形大学医学部小児科学教室にて行われている。

検査手順としては, 事前に依頼し, 本人ないし保護者から書面にて遺伝子解析の承諾を得て, サマリーとともに EDTA 血液約 2 ml を 4°C で郵送する。解析には約 2~3 週間を要する。

現在行われている解析では, *PHOX2B* の 3 つのエクソン部分を PCR で増幅し, 各エクソンの塩基配列を決定する。解析波形より PARM および NPARM が明らかにされる。症例は変異のヘテロ接合体であり, 複雑な変異では判読が困難となり, PCR で増幅した DNA 断片をプラスミッドにサブクローンし, 塩基配列を決定する。

PARM では, 4~13 ポリアラニン伸長変異 (24~33PARM) が検出され, 中でも 25~27 PARM が多い変異である^{1,2)}。国内では 24PARM は検出されていない。遺伝子型と臨床型との関係では, 伸長数が長いものほど重症で合併症も多く, 完全浸透を示す。≥26PARM では, Hirschprung 病の合併頻度が高く, 覚醒時にも呼吸管理を必要とする症例も存在する。生命予後に関わるものとして不整脈の合併頻度も高くホルター心電図などによる検査が必要である。一方, ≤25PARM では, Hirschprung 病の合併は認めず, 自律神経障害も稀である。但し, 症状が非典型的なことがあり, 新生児期に発症しても経過中, 睡眠時低換気が改善したり, 遅発性 (LO-CCHS) の症例も存在し, 適切な治療が行われず精神運動発達の障害を呈する症例も多い。不完全浸透を示し無症状の保因者も存在することもあり, 家族内検索が求められる。

NPARM では, frameshift 変異が約 8 割を占め, 残りはミスセンス変異, ナンセンス変異が報告されている²⁾。少数の例外を除き重症型で, 覚醒時にも呼吸管理を必要とする症例や神経芽細胞腫の合併例も多い。

変異の由来について, PARM 変異の約 75%が de novo の変異で, 約 25%はモザイクや保因者の無症状の親もしくは罹患した親からの遺伝である。モザイクに関して, 末梢血 (体細胞) のゲノム DNA を用いて, 鋭敏なフラグメント解析で検出されるが, 完全な性腺モザイクの一報告があり³⁾, 体細胞を使った解析では性腺モザイクの可能性は否定できない。

(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) Rand CM, et al: Congenital central hypoventilation syndrome: A neurocrestopathy with disordered respiratory control and autonomic regulation. Clin Chest Med 2014; 35: 535-545.

3)Rand CM, et al: Germline mosaicism of *PHOX2B* mutation accounts for familial recurrence of congenital central hypoventilation syndrome (CCHS). Am J Med Genet A 2012; 158A: 2297-2301.

C 呼吸生理学的検査

Key point

- ・適切な呼吸管理を行うためには遺伝子診断だけでなく、呼吸生理学的評価を行うことが重要である。診断だけでなく低換気の重症度評価につながり、呼吸管理に有用な情報が得られる。
- ・ポリソムノグラフィーなどのスリープスタディ、炭酸ガス換気応答試験などがあるが、低換気の重症度やそれぞれの検査の特徴に合わせて、検査法を選択する必要がある。

【呼吸生理学的評価の必要性】

現在の CCHS 診断のほとんどは簡便な遺伝子検査で行われる。遺伝子型によって臨床的な重症度も推定できるため、詳細な呼吸生理学的評価がなされていない症例もある。しかし、実際の重症度は症例ごとに大きくことなり、不適切な管理が行われていることも少なくないため、呼吸管理の決定には呼吸生理学的評価が必須である。実際に呼吸生理学的評価を行うことにより、呼吸管理が変更となる症例が報告されている。現状では、専用の検査機器や経験のある検者が必要な検査が多いが、専門施設と連携して可能な限り検査を行うことが望ましい。

【ポリソムノグラフィー(polysomnography: PSG)】

睡眠障害を調べる検査装置であり、酸素飽和度、脳波、眼電図、頤筋電図、口鼻の気流、胸腹部の呼吸運動、心電図などを同時に連続モニタリングすることにより、睡眠ステージ、呼吸状態の評価が可能である。呼吸イベント（無呼吸、低呼吸）の判定および、各イベントの原因（中枢性、閉塞性）が解析可能であり、EtCO₂の同時測定もできるため、CCHSの評価にも有用な検査装置である。多くのCCHSでは入眠直後から重度な低換気がみられ、酸素飽和度は70%~80%台まで低下するため正確な入眠時間の判定が重要となるが、PSGでは脳波、眼電図、頤筋電図により睡眠段階におけるレム睡眠、ノンレム睡眠(N1-N3)を判定するため、入眠開始時間を正確に判定可能である。しかしPSGは装着する電極やセンサー数が多いため、新生児や乳児における検査が容易ではない。新生児、乳児期には、上記のfull PSGではなくSpO₂とEtCO₂にチャンネル数の少ない脳波などを加えた簡易型での実施が考慮される。国内では診断に用いた報告は少なく、比較的軽症で検査に協力できる症例の経過観察にはよい適応であると考えられる。また、CCHSの低換気は重篤であることが多いため、モニタする時間の検討や医師による観察下で行うことなどに留意する。

【炭酸ガス換気応答試験 (Ventilatory Response to CO₂: VRCO₂)】

呼吸中枢の炭酸ガスに対して換気量を増加させる反応性を評価する検査である。閉鎖回路内で炭酸ガスを再呼吸させ体内に蓄積させた際に、どの程度換気量が増加するかを測定し、両者の関係を一次直線に近似した際の傾きから定量評価することができる。CCHSでは、正常新生児と比較してこの反応が極めて不良であり、さらに定量的に呼吸中枢を評価できるため、診断や重症度評価に有用と考えられている。CCHS 10例の平均は3.8 mL/min/kg/mmHgであり、正常児の基準値である40.4±14.8 mL/min/kg/mmHgと比較して有意に低値であった。さらに、CCHSの炭酸ガス換気応答は経年的に低下する可能性が示されており、経過観察のためにも定期的に行う意義がある。

検査時間は睡眠時の10分程度で完了することや、再呼吸時に5%炭酸ガスと95%酸素を用いることでSpO₂低下がおきにくいいため、新生児や重症のCCHSにも検査可能である。有用な検査ではあるが、炭酸ガス換気応答試験ができる呼吸機能検査装置は少ないため、専門施設に依頼して行うことが多い。これまでに、国内症例の約20%が検査を受け、診断基準や呼吸管理法に反映するためのデータの蓄積が行われている。

$$VR\ CO_2 = \Delta MV / \Delta EtCO_2 / kg$$

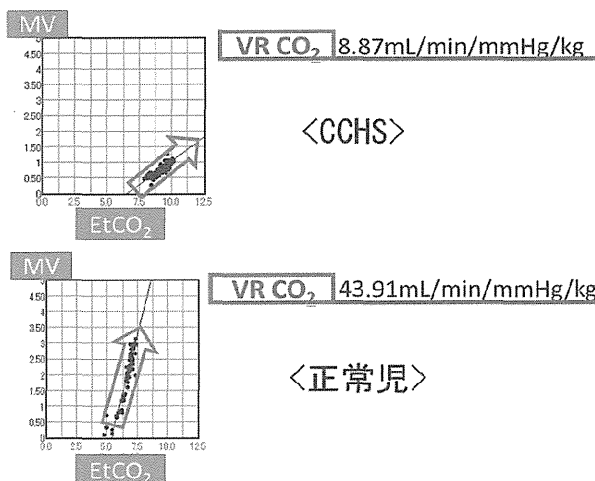


図 CCHSと正常児の炭酸ガス換気応答試験

上段がCCHSのVRCO₂であり、下段の正常児と比較してEtCO₂(横軸)の増加に対するMV(縦軸)の増加が緩やかであり、VRCO₂が低値となっている。

(正常児の基準値:40.4±14.8 mL/min/kg/mmHg)

【横隔膜電氣的活動 (Edi) モニタリング】

まだ診断において確立された検査ではないが、CCHSの新しい呼吸中枢の検査法である。神経調節性の人工呼吸モードであるNAVA(Neurally Adjusted Ventilatory Assist)モードで使用される横隔膜電氣的活動(Electrical activity of diaphragm)をモニタする検査である。Ediは呼吸中枢から横隔神経を通じて横隔膜に出る電気信号であり、呼吸の頻度(呼吸数)や呼吸の強さ(換気量)を反映しており、高炭酸ガスや低酸素のような呼吸困難がある際には信号が増強する。その一方で過換気状態や、麻酔による呼吸中枢抑制、CCHSなどでは信号が減弱する。先端に電極のついた専用の経鼻胃管を挿入して、電位を測定する。CCHSで覚醒時から睡眠時に連続的にEdiをモニタリングすると、入眠後にEdiが下がり低換気が生じる。その後、低換気によって血中炭酸ガス分圧が上昇するが、それに応じたEdiの上昇は認めない。CCHSの病態が再現され呼吸中枢の評価に有用である。

Ediモニタリングは新生児期でも気管挿管中でも行うことができるが、現在は人工呼吸器Servo®シリーズのみで測定可能である。Servo-i®までのシリーズではオプションとしてNAVAモードが搭載可能であり、Servo-U®, Servo-n®シリーズではNAVAが標準装備されている。炭酸ガス換気応答試験同様、専門施設に依頼して行っているのが現状であるが、NAVAモードはNICU領域を中心に普及が始まっており、遺伝子検査と並行して行うことでより早期の診断に結びつく可能性がある。

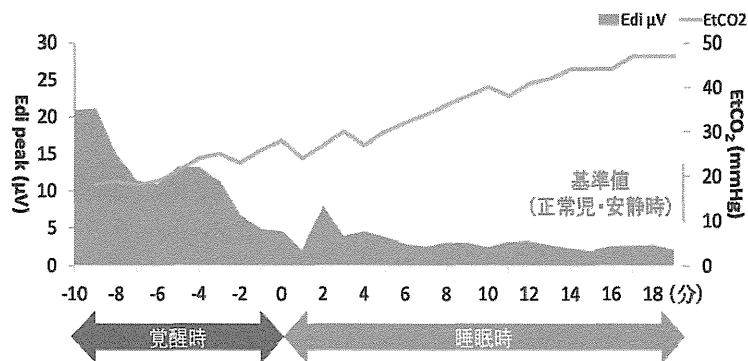


図 CCHSのEdiモニタリング結果

横軸が時間で、0分が入眠したと判断した時点、それより前の10分を覚醒時、後の20分を睡眠時とした。睡眠時にEdiが低下(自発呼吸の減弱)し低換気となり、その後EtCO2が上昇してもEdiの上昇(呼吸努力)を認めない、というCCHSの病態と一致した。
(灰色のエリア:正常児の覚醒時と睡眠時の基準値)

(文献)

- 1)山田洋輔, 他: 先天性中枢性肺胞低換気症候群における炭酸ガス換気応答試験の検討. 日本小児呼吸器学会雑誌 2013; 24: 125-131.
- 2)長谷川久弥, 他: 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. 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. PP10-15.
- 3)Howerd M, et al: Electrical activity of the diaphragm in a small cohort of term neonates. Respiratory Care 2012; 57: 1483-1487.
- 4)山田洋輔, 他: 先天性中枢性低換気症候群に横隔膜電気的活動(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 2015; 26: in press.

第4章 治療

A 総論

Key point

- ・現在のところ呼吸中枢障害を改善する治療法はないため、適切な人工呼吸管理を行い低換気によるダメージの蓄積を防ぐことが最も重要である。
- ・乳幼児期は気管切開からの人工呼吸管理が推奨される。幼児期後半以降は、児の状態により鼻マスクなどからの人工呼吸管理も適応となる。
- ・人工呼吸器設定は SpO₂ や EtCO₂ などの連続モニタリングを元に決定する。特に、覚醒時の低換気がある症例では呼吸管理について慎重な対応が求められる。
- ・呼吸器感染のみならず発熱や胃腸炎など急性疾患罹患時には、人工呼吸器設定を変更する必要があることに留意する。

【呼吸中枢障害の治療】

現在のところ、呼吸中枢障害を改善する治療法は確立されていない。そのため、CCHS では生涯にわたって人工呼吸管理が必要となる。適切な呼吸管理を行い低換気によるダメージの蓄積を防ぐことが、唯一の有効な対症療法である。蓄積したダメージは取り除けないため、CCHS は低換気の蓄積によるダメージをいかに減らすかという考え方で呼吸管理を行う。また、CCHS の本態は低換気、つまり高炭酸ガス血症があるため、酸素投与のみ行うことは有効な呼吸管理ではない。

【呼吸管理法の決定】

人工呼吸管理法には、気管切開からの人工呼吸、鼻マスクなどからの人工呼吸、横隔膜ペーシングがある。それぞれの特徴は各論で解説するが、乳幼児期は気管切開からの人工呼吸が推奨される。乳児は一日の中で睡眠の占める割合が多く、また睡眠回数も多い。低換気の予防のためには睡眠の度に人工呼吸器を装着する必要がある。呼吸器の着脱が容易な気管切開が有効である。CCHS では呼吸困難がないため、鼻マスクからの人工呼吸は呼吸器の装着をいやがることも少なくない。その結果、児へのストレスの増大や、保護者の呼吸器装着のコンプライアンスが低下することがある。さらに、乳幼児期は成長発達に最も重要な時期であり、この時期の低換気の蓄積は予後に大きく影響するため、この観点からも気道確保や換気効率の最も良い気管切開からの人工呼吸管理が適していると考えられる。鼻マスクからの人工呼吸は、人工呼吸器をつける意義を本人が理解でき装着の負担が減る幼児期後半以降では適応となる。どの呼吸管理を行うにせよ、メリットデメリットがあるため、児、保護者と十分に話し合い選択する。

海外の報告においても乳幼児期は気管切開が第一選択であり、国内でもそれを支持するいくつかの報告がある。苛原らは、国内症例においては、早期の気管切開が発達予後により影響を与える可能性を報告した²⁾。下風らは、国内の CCHS は臨床的に軽症のはずの 25PARM の児においても発達予後が芳しくなく、それが不適切な呼吸管理による可能性を報告している³⁾。

呼吸管理法 (推奨時期)	利点	欠点
気管切開 (新生児～)	最も確実かつ簡便な気道確保 ⇒低換気を起こしにくい	下気道感染、発声の問題 日常生活の制限がある
鼻マスク フェイスマスク (幼児、学童～)	日常生活の制限が少ない	顔面骨変形 乳幼児や感冒時は装着困難 ⇒低換気が助長されやすい
横隔膜ペーシング (保険適応外)	デバイスとしては最小 覚醒時も簡便に呼吸補助が可能	デバイスの不安定さ 上気道狭窄に注意

表 呼吸管理法の比較

【呼吸管理の実際】

CCHS では、睡眠時の人工呼吸管理中は完全に呼吸器に同調する例が多い。そのため、自発呼吸をサポートするモードは適さない。強制換気モードで必要量の換気ができるような設定が基本であり、それに覚醒度が上がった際に加わる自発呼吸をサポートする設定を加える。実際の呼吸器設定は、ワンポイントの SpO₂ の値や血液ガスのみで判断せず、長時間の連続モニタリングを経て決定する必要がある。モニタリングの際は、EtCO₂ や TcPCO₂ などの炭酸ガスのモニタも行うことが望ましい。安全域を考慮して、わずかに過換気になる設定にしておくことで、状態が悪化した際の低換気の影響を減らすことができる。CCHS ではガス交換能は障害されないため、換気量が保たれていれば酸素投与は不要である。安全のために在宅酸素濃縮器を設置することは必要だが、平時の設定は酸素投与が不要な換気量にする。

在宅人工呼吸を行う際は、他の疾患同様に在宅医療のマニュアルに従うべきであるが、いくつかの CCHS 特有の病態に注意して管理することが重要である。最低限パルスオキシメータの装着は必須である。人工呼吸器のアラーム設定では、低換気に呼吸賦活が起きないため回路はずれ、換気量アラームなどは必要であると考えられる。

覚醒時低換気がある症例では、さらに慎重な呼吸管理が求められる。理想は低換気が起きているその都度、人工呼吸を行うことであるが、日中の人工呼吸管理は児の QOL に大きく影響する。覚醒時の低換気について詳細に評価し、低換気の頻度、程度と QOL を天秤にかけて、どの場面は人工呼吸器を装着する、あるいはしない、という決定を行うべきである。このような症例は、管理に難渋することが多いため、経験の豊富な専門医と連携し診療にあたることが望ましい。

【急性疾患罹患時の呼吸管理】

これまでの解説のように、CCHS では呼吸困難がなく、呼吸賦活が起きず人工呼吸器に同調する。そのため、感冒など軽度の呼吸器感染症にかかっても、CCHS ではない児が無意識に行っている換気量増やすことができない。その結果、軽度の呼吸器感染症でも著明な SpO₂ 低下、EtCO₂ 上昇などが起きていることをしばしば経験する。呼吸困難がないため、その発見自体が困難であるため、平時よりこのことを意識して、低換気を見逃さないことが重要である。また、呼吸器感染でなくても、活気不良の時には普段の自発呼吸より換気量が落ち低換気になること、嫌気性代謝が進む病態がある際に自分では呼吸性代償ができないことにも留意する。

(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) 苛原香, 他: 本邦における先天性中枢性低換気症候群の精神発達予後と呼吸管理. 脳と発達. 2015; 47: 343-347.
- 3) Simokaze T, et al: Genotype-phenotype relationship in Japanese patients with congenital central hypoventilation syndrome. *Journal of Human Genetics* 2015; 60: 473-477.
- 4) 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 呼吸管理法

1. 気管切開による人工換気療法

Key point

- ・人工呼吸管理は酸素化と換気を維持する生命維持の治療で生涯必要となる。
- ・低換気の程度により，日中人工呼吸から離脱できる患者もいる。
- ・気管切開による人工呼吸管理は最も確実な長期の人工呼吸管理方法である。
- ・小児ではカフなし気管切開チューブの方が発語などのメリットが大きい。
- ・夜間の PaCO₂ を 30-35mmHg に維持する事が日中のガス交換も改善する。

CCHS 患者の人工呼吸管理の目的は酸素化と換気の維持である。CCHS の呼吸病態は通常回復せず，また薬物療法に反応しないため生涯を通じて人工呼吸管理が必要となる¹⁾²⁾。従来，気管切開による陽圧人工呼吸が用いられている。また人工呼吸管理が必要な時間は症状の程度により，夜間のみ患者と1日24時間必要な患者とがいる。

人工呼吸器の換気モード設定は無呼吸や低換気でも換気量が保障される強制換気が重要である。また気管切開チューブはカフなしの気管切開チューブを用いる。カフなし気管切開チューブの利点はカフによる気管のダメージや肉芽形成が少ないことや細めの気管切開チューブの使用は気管軟骨の成長を妨げないため，気管切開に続発する気管軟化症を予防することができる。細めのカフなしチューブはリークが多いため，発声しやすいという利点もある。一方で気管切開チューブ周囲のリークが多くなるため，陽圧換気はチューブリークを保証できるような換気量と最大吸気圧を設定する。

CCHS 患者の夜間の換気条件として，PaCO₂ が 30-35mmHg になるような過換気が推奨されている。夜間の過換気が日中の自発呼吸によるガス交換を改善する効果がある。

ATS（米国胸部疾患学会）の提言では出生後数年間は気管切開による人工呼吸管理を推奨している。非侵襲的人工呼吸管理への移行は夜間のみ人工呼吸管理が必要な患者で入眠時の呼吸管理が安定している6から8歳時³⁾としている。

（文献）

1) Weese-Mayer DE, et al: Idiopathic congenital central hypoventilation syndrome: diagnosis and management. American Thoracic Society. Am J Respir Crit Care Med 1999; 160: 368-373.

2) Beckerman RC: Home positive pressure ventilation in congenital central hypoventilation syndrome: more than twenty years of experience. Pediatr Pulmonol 1997; 23: 154-155.

3) Weese-Mayer DE, et al: Trang H. 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. 非侵襲的人工呼吸療法

Key point

- ・非侵襲的人工呼吸管理は鼻マスク、鼻プロング、鼻口マスクによる陽圧人工呼吸管理と陰圧式人工呼吸管理とがある。
- ・鼻マスクによる呼吸管理は有効かつ家族の受け入れが良く患者数は増加している。
- ・マスクによる圧迫は顔面骨の成長する乳児期、小児期に長時間使用すると顔面骨の成長障害をおこす。
- ・CCHS に対するマスクによる非侵襲的人工呼吸管理は小児においては、現時点での推奨年齢は7～8歳以上である。

非侵襲的人工呼吸療法は鼻マスク、鼻プロング、鼻口マスクによる陽圧人工呼吸管理である。

フルフェイスマスクや鼻口マスクの欠点は、嘔吐したものを気道へ吸引する可能性があるため注意が必要である。マスク人工呼吸器はブロアーマーターによる連続流があり、吸気と呼気に2相性（バイレベル）に陽圧をかけ、その差圧で換気する。回路に呼気を排出するポートがあり、呼吸器が高流量を発生し、マスク周囲からのリークにたいしても代償しながら、換気が可能である。吸気圧はおよそ14cmH₂O程度までが良く、自発呼吸にトリガーして陽圧換気をおこなうが、睡眠時に自発呼吸がなくてもタイムサイクルモードで強制換気が可能である。吸気圧設定が高いと空気嚥下、腹部膨満などの原因となる。

マスクによる人工呼吸が7～8歳以上の夜間のみ人工呼吸管理が必要なCCHSの患者において、非侵襲的で効果があることが証明されている¹⁻⁹⁾。非侵襲的人工呼吸管理は有効であるばかりでなく、侵襲的人工呼吸管理から短期間で変更した患者や家族への受け入れが良い¹⁰⁾。

新生児や乳児期よりマスクによる非侵襲的人工呼吸管理が試されている症例も存在するが、気管切開に比べて気道確保が不安定であり、確実で、安全な長期的呼吸管理の方針として推奨できない。マスクのずれなどにより換気不良を起こす可能性もあり、換気量や酸素化のモニタリングが必須である。

新生児期から気管切開せずにマスクによる非侵襲的人工呼吸管理を継続して成長した患者においてはマスク装着部位の顔面骨の発育不全の報告がある^{11),12)}。マスクの装着開始時期に関しては顔面骨の成長発達途中ではなく、ほぼ形状が固定した7-8歳以降の年齢がのぞましい。

CCHS患者に陰圧式人工呼吸の報告がある^{13),14)}。胸部シェル（キューラス）、ラップ（キューラスシール）を用い、胸郭や腹部を入れて、陰圧で胸郭を膨らませる人工呼吸器である。装置が大型、装着の手間や装置の調整が必要、仰臥位に限られるなどの理由により世界的にも少数にとどまり、普及していない。また陰圧人工呼吸は乳幼児においては睡眠時の上気道閉塞をおこしうるため気管切開が必要なことがあり、長所が少ない。さらに、陰圧式人工呼吸は患者の胸郭の可動性が重要であり、胸郭変形のあるような患者には適さない。

(文献)

1) Marcus CL: Ventilator management of abnormal breathing during sleep: continuous positive airway pressure and nocturnal noninvasive intermittent positive pressure ventilation. New York: Marcel Dekker, Inc.; 2000.

- 2) Kerbl R, et al: Congenital central hypoventilation syndrome (Ondine's curse syndrome) in two siblings: delayed diagnosis and successful noninvasive treatment. *Eur J Pediatr* 1996; 155: 977–980.
- 3) Costa Orvay JA, et al: Non-invasive ventilation in neonates with Ondine syndrome: a real indication? *An Pediatr (Barc)* 2005; 63: 441–443.
- 4) Fauroux B, et al: Long-term noninvasive mechanical ventilation for children at home: a national survey. *Pediatr Pulmonol* 2003; 35: 119–125.
- 5) Paditz E: Nocturnal nasal mask ventilation in childhood. *Pneumologie* 1994; 48: 744–749.
- 6) Simonds AK, et al: Outcome of paediatric domiciliary mask ventilation in neuromuscular and skeletal disease. *Eur Respir J* 2000; 16: 476–481.
- 7) Teague WG: Non-invasive positive pressure ventilation: current status in paediatric patients. *Paediatr Respir Rev* 2005; 6: 52–60.
- 8) Tibballs J, Henning RD: Noninvasive ventilatory strategies in the management of a newborn infant and three children with congenital central hypoventilation syndrome. *Pediatr Pulmonol* 2003; 36: 544–548.
- 9) Villa MP, et al: Bi-level positive airway pressure (BIPAP) ventilation in an infant with central hypoventilation syndrome. *Pediatr Pulmonol* 1997; 24: 66–69.
- 10) Ramesh P, Boit P, Samuels M: Mask ventilation in the early management of congenital central hypoventilation syndrome. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2008; 93: F400-3.
- 11) Li KK, Riley RW, Guilleminault C: An unreported risk in the use of home nasal continuous positive airway pressure and home nasal ventilation in children. *Chest* 2000; 117: 916–918.
- 12) Villa MP, et al: Mid-face hypoplasia after long-term nasal ventilation. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166: 1142-1143.
- 13) Kajiura Y, et al: A case of primary alveolar hypoventilation syndrome with a good response to nocturnal low-flow oxygen inhalation and negative pressure ventilation. *Nihon Kyobu Shikkan Gakkai Zasshi* 1992; 30: 2151–2157.
- 14) Hartmann H, et al: Negative extrathoracic pressure ventilation in central hypoventilation syndrome. *Arch Dis Child* 1994; 70: 418–423.

3. 横隔膜ペーシング

Key point

- ・横隔神経ペーシングは横隔神経，肺，胸郭に問題のない患者が適応となる。
- ・気管切開を抜去できる可能性があり，ペースメーカーは携帯性にすぐれ，生活の質を改善する。
- ・手術は頸部アプローチと胸腔内アプローチがある。
- ・横隔膜のみ収縮する人工呼吸のため，睡眠時の閉塞呼吸が問題となることがある。
- ・横隔膜ペーシングは心臓ペースメーカーに影響しない。
- ・本邦の健康保険では未承認の治療方法である。

横隔膜ペーシングは患者の横隔膜を呼吸のポンプとし動かす人工呼吸管理である¹⁻¹³⁾。電池駆動の体外式トランスミッターがパルス波をアンテナに送り，アンテナがラジオ波を両側の皮下に植え込んだレシーバーに送る。レシーバーはラジオ波を電流に変換し，横隔神経に装着したプラチナ製の単極電極に送り，神経を電気刺激することにより横隔膜を収縮させ，呼吸運動となる。対象となる患者には肺に疾患がない，肥満がない，横隔神経から横隔膜に至る部分の障害がない，導入時には気管切開があるなどの条件が必要である。

両側の頸部横隔神経に植え込む方法と胸腔内横隔神経に植え込む方法とがある。胸腔鏡下に両側横隔神経に植え込む非侵襲的外科手術で良い成績が報告されている^{9), 11)}。横隔膜ペーシング治療は気管切開で24時間人工呼吸管理が必要な患者の日中の活動性をあげることができる。横隔膜ペーシングはこのような患者の日中の換気および酸素化を保ち，長期間の予後は良好で特に生活の質を改善する⁹⁾。CCHSで夜間のみ人工呼吸が必要な患者においては夜間の横隔膜ペーシングが用いられ，気管切開を抜去でき，マスクによる人工呼吸管理も不要となる。

横隔膜ペーシングは横隔膜収縮の呼吸運動のみであり，上気道の筋肉の収縮による気道が開通する生理的な運動がおこらないため，胸腔内が強く陰圧になることにより，閉塞性無呼吸がおこることがある。この閉塞性無呼吸に関しては横隔膜ペーシングの設定を調整し，横隔膜収縮力を低下させ，収縮時間（吸気時間）を長くすることにより改善させることが可能である。

横隔膜ペーシングの問題点は機器やシステム不良による再度植え込み手術が必要となるかもしれないことである。横隔膜ペーシングは手術後導入初期から横隔膜のペーシングの時間を徐々に長くするという訓練期間が必要であり，多くの小児患者では12-14時間の継続が可能である。現在4極の電極の開発はより長時間の使用を可能とし，また神経損傷や横隔膜疲労などの問題を解決し，運動時のペーシング増加にも対応できるような開発が進んでおり，機器の開発により再挿入の頻度は減少する可能性がある。

CCHS患者で横隔膜ペーシングの患者で，完全房室ブロックなどの不整脈を合併し心臓ペースメーカーも同時に必要な患者がいるが，心臓ペースメーカーが双極であれば相互に影響はない^{1), 11), 12)}。

海外ではCCHS，高位脊椎損傷患者を適応に2000例以上の使用実績があるが，本邦ではまだ保険診療が認められていないため，数例しかない。今後の認可および導入が期待される。

(文献)

- 1) Weese-Mayer DE, et al: Diaphragm pacing in infants and children. J Pediatr 1992; 120: 1-8.
- 2) Weese-Mayer DE, et al: Diaphragm pacing with a quadripolar phrenic nerve

- electrode: an international study. *Pacing Clin Electrophysiol* 1996; 19: 1311–1319.
- 3) Weese-Mayer DE, et al: Diaphragm pacing in infants and children. A life-table analysis of implanted components. *Am Rev Respir Dis* 1989; 139: 974–979.
 - 4) Chen ML, et al: Diaphragm pacers as a treatment for congenital central hypoventilation syndrome. *Expert Rev Med Devices* 2005; 2: 577–585.
 - 5) Glenn WW, et al: Diaphragm pacing by electrical stimulation of the phrenic nerve. *Neurosurgery* 1985; 17: 974–984.
 - 6) Glenn WW, et al: Fundamental considerations in pacing of the diaphragm for chronic ventilator insufficiency: a multi-center study. *Pacing Clin Electrophysiol* 1988; 11: 2121–2127.
 - 7) Hunt CE, et al: Diaphragm pacing in infants and children. *Pacing Clin Electrophysiol* 1988; 11: 2135–2141.
 - 8) Alonso Calderon JL, et al: Simultaneous, bilateral and permanent ventilation with a diaphragm pacing in childhood: The implantation technique and indications. *Cir Pediatr* 1994; 7: 3–7.
 - 9) Shaul DB, et al: Thoracoscopic placement of phrenic nerve electrodes for diaphragmatic pacing in children. *J Pediatr Surg* 2002; 37: 974–978.
 - 10) Hyland RH, Hutcheon MA, Perl A, Bowes G, Anthonisen NR, Zamel N, Phillipson EA: Upper airway occlusion induced by diaphragm pacing for primary alveolar hypoventilation: implications for the pathogenesis of obstructive sleep apnea. *Am Rev Respir Dis* 1981; 124: 180–185.
 - 11) Nicholson KJ, et al: Thoracoscopic placement of phrenic nerve pacers for diaphragm pacing in congenital central hypoventilation syndrome. *J Pediatr Surg* 2015; 50: 78-81.
 - 12) Movahed MR, et al: Absence of device-device interaction (DDI) in a patient with cardiac and diaphragmatic pacemakers for congenital central hypoventilation syndrome. *Pacing Clin Electrophysiol* 2005; 28: 1238–1239.
 - 13) Kolb C, et al: Cardiac pacing in a patient with diaphragm pacing for congenital central hypoventilation syndrome (Ondine's curse). *J Cardiovasc Electrophysiol* 2006; 17: 789–791.

4 呼吸管理法の定期的な見直し

Key point

- ・成長に伴う生理的変化である 1 回換気量の増加，呼吸数の減少などが起きないため，定期的に換気状態を評価し呼吸管理法を見直す必要がある。
- ・呼吸中枢障害についても定期的に評価する。呼吸中枢障害が進行し，睡眠時の低換気が重症化することや，乳児期には明らかでなかった覚醒時低換気が幼児期以降に顕在化することがある。
- ・定期的な呼吸管理の見直し，成長段階に合わせた呼吸管理への変更には，専門施設との連携が望ましい。

【呼吸状態の定期的な評価】

CCHS では睡眠時の人工呼吸では呼吸器に完全に同調することが多いため，成長に合わせて呼吸器の設定を変更する必要がある。乳児期の設定を続けると，圧力が不足し一回換気量の低下が起きることや，年齢相応より早い呼吸数で換気することになる。成長段階に合わせた呼吸状態になるように調整する。設定を変更する際には，再度 SpO₂，EtCO₂ 等の連続モニタリングを行う。

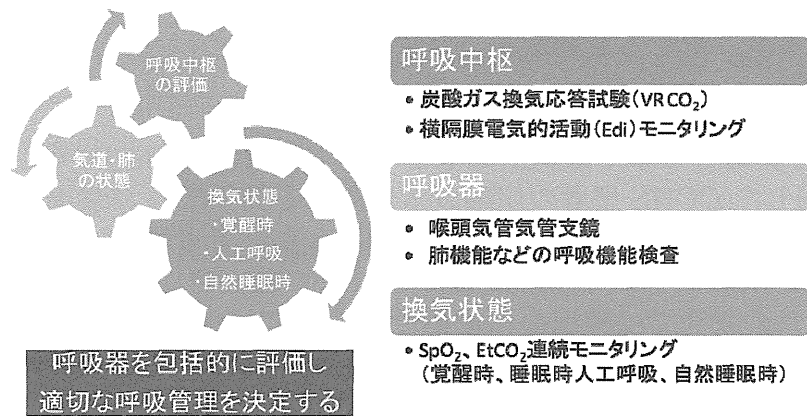
呼吸中枢障害についても定期的な評価を行うことが望ましい。定期的に連続モニタリングを行うと，睡眠時の低換気が重症化している症例もあり，出生後の低換気の蓄積により呼吸中枢障害が進行している可能性がある。また，幼児期になりテレビ，絵本を読むなど意識を集中するようになると，その時点で初めて覚醒時の低換気に気が付く症例がある。覚醒時の低換気は予後に影響するためその有無を慎重に見極めることが重要である。さらに幼児期後半に入ると，活動性が高まり運動量が増加する。運動による炭酸ガス負荷に対しても呼吸賦活は起きないと考えられるが，現時点ではその運動時の換気状態については詳細が明らかになっていない。

成長に伴う人工呼吸器設定の変更と同様に，呼吸管理法の検討を行う。気管切開からの呼吸管理を行っていた症例をいつ鼻マスク等からの呼吸管理に変更するかということについては，定まった見解はないが，考慮する一つのタイミングは就学時であると考えられる。このころには，発達が進んでいけば，人工呼吸器をつける必要性を理解しマスクの装着が容易になり，さらにマスク換気による顔面骨変形は起きにくくなっている。しかし，覚醒時の低換気がある症例では日中のマスク換気が困難であるため気管切開の継続が望ましい場合や，マスク換気の呼吸管理の不安定さからあえて気管切開を継続するという場合もある。個別性の高い問題であるため，初めに呼吸管理法を決定する時同様，保護者とそしてこの時期には児とも十分に話し合い決定すべきである。

【専門施設との連携】

このような呼吸管理の調整は，漏れのないように一定のプロトコルに基づいて行われることが望ましい。海外では以前より検査間隔，内容など一定のプロトコルに基づいて行われている施設がある。国内でも，その動きが始まっており，本ガイドライン作成時点では東京女子医科大学東医療センター新生児科を中心に，呼吸器を包括的に評価し呼吸管理を決定するプログラムである CCHS 呼吸ドックが行われている。これまでに国内症例の約 20% が何らかの形で検査を受けている。CCHS 呼吸ドックを行ったことで初めて明らかになる気道病変や覚醒維持低換気がある。その結果，呼吸管理が変更となる症例も少なくない。専門施設と連携し専門的な評価と平時の管理を分担することで，CCHS 診療の質の向上，自施設の負担軽減，複数の評価者が入ることで見逃しが減ることなどの効果も期待できるため，積極的な連携が望ましいと考えられる。

CCHS呼吸ドックのイメージ



(文献)

1) Weese-Mayer DE, et al: An official ATS clinical policy statement: Congenital central hypoventilation syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 181: 626-644.

2) 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.

C 薬物療法

Key point

- ・ CCHS の呼吸不全に対する薬物療法では未だ有効なものはない。

CCHS の呼吸を安定させる呼吸賦活薬などの薬物治療は現在ない¹⁾。経口避妊薬のプロゲステロンを内服した CCHS 患者の炭酸ガスに対する換気応答が改善した症例報告²⁾により薬物療法として期待され、Straus 等により CCHS 女性患者 desogestrel を 112 日間投与の臨床研究が行われたが、未だ有効性は証明されていない³⁾。

また、インビトロの研究では腫瘍の治療薬である 17-AAG および curcumin が *PHOX2B* の変異遺伝子のクリアランスを推進し、ポリアラニンの活動性を回復する働きが証明されており⁴⁾、今後の検討が期待される。

(文献)

- 1)Ramanantsoa N, Gallego J: Congenital central hypoventilation syndrome. *Respir Physiol Neurobiol* 2013; 189: 272-279.
- 2)Straus C, et al: Chemosensitivity recovery in Ondine's curse syndrome under treatment with desogestrel. *Respir Physiol Neurobiol* 2010; 171: 171-4.
- 3)<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT01243697>
- 4)Di Zanni E, et al: In vitro drug treatments reduce the deleterious effects of aggregates containing polyAla expanded *PHOX2B* proteins. *Neurobiol Dis* 2012; 45: 508-18.

第5章 予後

A 発達予後

Key point

- ・気管切開の上、適切な人工呼吸管理を行うと発達予後は概ね良好である。

【発達予後】

CCHSにおける発達に関しては、低酸素による影響を除外できず、疾患自体による障害の評価は困難であった。しかし、病因遺伝子が判明したことから、早期診断・早期治療が可能となり、新生児期から適切に管理された20症例で検討が行われ、全検査IQ 84.9 ± 23.6 (平均 \pm SD)と学童期における軽度の認知機能の低下が報告された¹⁾。更に、2015年、乳幼児31症例(平均月齢 25.0 ± 8.5 か月, 6-40 か月)が解析され、Bayley 発達検査では、心的尺度 83.35 ± 24.75 , 運動尺度 73.33 ± 20.48 と有意な低下が確認されたことから、疾患自体に基づく中枢神経系の障害が推定される²⁾。心的尺度および運動尺度の低下は、重症な息とめ発作、長時間の洞停止および24時間の呼吸管理との関連、運動尺度の低下はけいれんの合併との関連が確認された²⁾。

国内の報告では、苛原らは学齢期以上の17例に後方視的に調査を行い、気管切開症例は正常から重度発達遅滞まで認めたが、気管切開の時期が遅いほど遅滞が重篤である傾向を認め、非侵襲的人工呼吸管理を行った症例には全例境界域～中等度の発達遅滞を認めたと報告している³⁾。また、Shimokazeらは25PARMの19例について調査し、8例(42%)に精神運動発達遅延を認めた⁴⁾。25PARMでは発症時期が新生児期以降であったり、症状が非典型的であったりしたことから、診断が遅れ、適切な治療が行われずに中枢神経系が障害を受けたことが考えられた。

予後の改善のためには、新生児期の呼吸障害の鑑別疾患としてCCHSを念頭に置き、速やかな診断のもと、気管切開を行い、適切に呼吸管理を行うことが発達予後の改善をもたらすものとする。

(文献)

- 1)Zelko FA, et al: Congenital central hypoventilation syndrome: neurocognitive functioning in school age children. *Pediatr Pulmonol* 2010; 45: 92-98.
- 2)Charnay AJ, et al: Congenital Central Hypoventilation Syndrome: Neurocognition Already Reduced in Preschool-Age Children. *Chest* 2015. doi:10.1378/chest.15-0402
- 3)苛原香, 他:本邦における先天性中枢性低換気症候群の精神発達予後と呼吸管理. *脳と発達* 2015; 47: 343-347.
- 4)Simokaze T, et al: Genotype-phenotype relationship in Japanese patients with congenital central hypoventilation syndrome. *J Hum Genet* 2015; 60: 473-477.

B 生命予後

Key point

- ・適切な管理が行われれば，生命予後は良好である。

【生命予後】

安全で確実な呼吸管理と不整脈等の管理が行われれば，生命予後は良好である¹⁾。

(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.

<相談窓口>

佐々木綾子（山形大学小児科）

鈴木康之（国立成育医療研究センター集中治療部）

山田洋輔（東京女子医科大学東医療センター新生児科）

ORIGINAL ARTICLE

Genotype–phenotype relationship in Japanese patients with congenital central hypoventilation syndrome

Tomoyuki Shimokaze¹, Ayako Sasaki¹, Toru Meguro¹, Hisaya Hasegawa², Yuka Hiraku³, Tetsushi Yoshikawa⁴, Yumiko Kishikawa¹ and Kiyoshi Hayasaka^{1,5}

Examine the genotype–phenotype relationship in Japanese congenital central hypoventilation syndrome (CCHS) patients and estimate the incidence of CCHS in Japan. Subjects were 92 Japanese patients with *PHOX2B* mutations; 19 cases carried 25 polyalanine repeat expansion mutations (PARMs); 67 cases carried 26 or more PARMs; and 6 had non-PARMs (NPARMs). We collected clinical data in all patients and estimated the development or intelligent quotients only in the patients carrying 25 PARM. The estimated incidence of CCHS was greater than one case per 148 000 births. Polyhydramnios was observed in three cases. Twelve infants exhibited depressed respiration at birth. In 19 cases carrying 25 PARM, the male-to-female ratio was ~3, no cases had Hirschsprung disease; 7 cases (37%) developed hypoventilation after the neonatal period, and 8 cases (42%) had mental retardation. In other 73 cases carrying 26 or more PARMs or NPARMs, male-to-female ratio was equal; patients frequently complicated with Hirschsprung disease and constipation, and all patients presented with hypoventilation in the neonatal period. Clinical symptoms were severe in most patients carrying long PARMs and NPARMs. In 25 PARM, additional genetic and/or epigenetic factors were required for CCHS development and male sex is likely a predisposing factor. The patients carrying 25 PARM frequently had mental retardation likely because they were not able to receive appropriate ventilation support following a definitive diagnosis owing to subtle and/or irregular hypoventilation. Molecular diagnosis provides a definitive diagnosis and enables to receive appropriate ventilator support.

Journal of Human Genetics advance online publication, 11 June 2015; doi:10.1038/jhg.2015.65

INTRODUCTION

Congenital central hypoventilation syndrome (CCHS; OMIM209880) is a disorder that is characterized by a failure of the automatic control of breathing. Hypoventilation develops mainly during sleep, but can also be present during both wakefulness and sleep in severe cases.^{1,2} CCHS is a neurocristopathies (a failure of the migration or differentiation of neural crest-derived precursor cells) and is frequently accompanied by Hirschsprung disease, neuroblastoma and dysregulation of the autonomic nervous system.^{2–13} A report from France described an estimated incidence of CCHS of one per 200 000 live births.¹⁴

CCHS is caused by a mutation in *PHOX2B*, which is essential for the development of the respiratory center and for the differentiation and induction of the autonomic nervous system.^{15–18} The *PHOX2B* gene is mapped on chromosome 4p12 and encodes a highly conserved homeobox transcription factor of 314 amino acids with two short and stable polyalanine repeats of 9 and 20 residues.¹⁹ Over 90% of patients with CCHS are heterozygous for polyalanine repeat expansion mutations (PARMs) in *PHOX2B* that can range from 24 to 33 alanines, and remaining 10% of patients have heterozygous non-PARMs (NPARMs) that include missense, nonsense and

frameshift mutations in *PHOX2B*.²⁰ Approximately 25% of the PARMs is inherited from the parents with somatic mosaicism or constitutive mutation, and the rest of ~75% is *de novo* during spermatogenesis.^{21–23}

Disease severity in the patients carrying PARMs increases with increasing expansion of the alanine repeats.^{20,24,25} The patients carrying long PARMs or most NPARMs present with severe phenotype in neonatal period.²⁶ In contrast, the individuals carrying 25 PARM or 24 PARM exhibit hypoventilation during the neonatal period or after the neonatal period and occasionally have no symptoms.^{2,20}

Our facilities have provided a molecular diagnostic service for the majority of CCHS patients in Japan. Herein, we report an estimate of the incidence of CCHS in Japan and an analysis of the genotype–phenotype relationship.

METHODS

Subjects

We analyzed the genotype–phenotype relationship of a total of 92 CCHS patients (male-to-female ratio, 49:43) who were diagnosed in the past 12 years including 11 cases previously reported.^{16,27–29} The median gestational age (GA)

¹Department of Pediatrics, Yamagata University School of Medicine, Yamagata, Japan; ²Division of Neonatal Intensive Care, Tokyo Women's Medical University Medical Center East, Tokyo, Japan; ³Department of Obstetrics and Gynecology, Gifu Municipal Hospital, Gifu, Japan; ⁴Departments of Pediatrics, Fujita Health University School of Medicine, Toyoake, Aichi, Japan and ⁵Department of Pediatrics, Miyukikai Hospital, Kaminoyama, Japan

Correspondence: Professor K Hayasaka, Department of Pediatrics, Yamagata University School of Medicine, 2-2-2 Iida-nishi, Yamagata 990-9585, Japan.

E-mail: hayasaka@med.id.yamagata-u.ac.jp

Received 22 February 2015; revised 7 May 2015; accepted 12 May 2015