

{ 1 分担研究報告書【H27】 }

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、

{ 1 分担研究報告書【H27】 }

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。ヒルシュスブル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考える。

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

{ 1 分担研究報告書【H27】}

F.健康危険情報

特になし

2.学会発表

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

- 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.

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