

{ 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（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¹⁾、山田洋輔¹⁾

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 CO₂: VRCO₂）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、VRCO₂ 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。VRCO₂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VRCO₂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。VRCO₂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VRCO₂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（VRCO₂）や横隔膜電気的活動モニ

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における呼吸中枢障害の重症度を評価するために、VRCO₂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VRCO₂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。

{ 1 分担研究報告書【H27】}

・方法

VRCO₂ 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 VRCO₂ 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 VRCO₂ 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 VRCO₂ 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、VRCO₂ 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 VRCO₂ 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。測定時月齢が大きくなるにつれ VRCO₂ 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 VRCO₂ が低値であり、負の相関を認めた ($R = -0.62$ 、95%CI $-0.87 \sim -0.13$)。VRCO₂ 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 VRCO₂ に差はなかった。PHOX2B 遺伝子変異型は PARM が大きくなると VRCO₂ 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。VRCO₂ 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 VRCO₂ 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 VRCO₂ 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 VRCO₂ 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 VRCO₂ 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、

{ 1 分担研究報告書【H27】}

PARM 数が大きくなるにつれ VRCO₂ 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VRCO₂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 14th 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

{ 1 分担研究報告書【H27】}

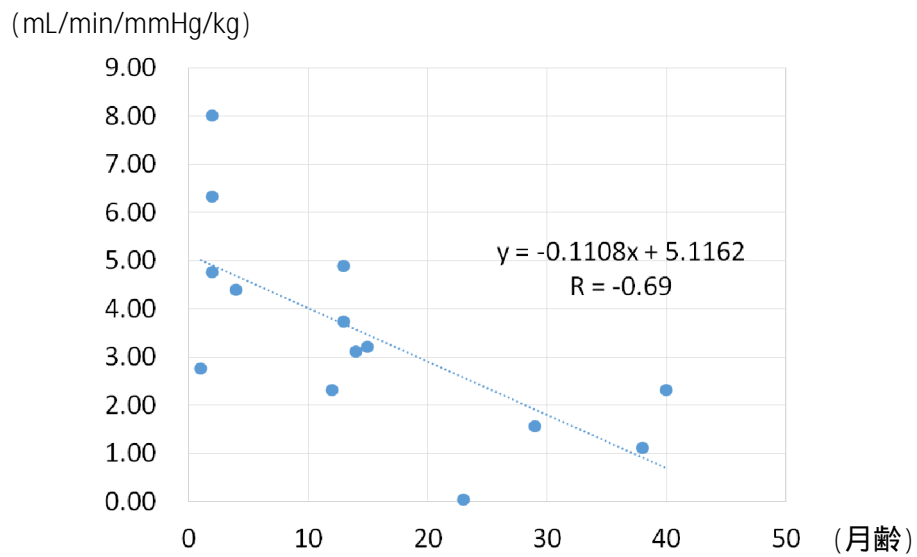


図1 測定時月齢とVRCO₂の相関
横軸が測定時月齢、縦軸がVRCO₂である。
月齢が進むにつれてVRCO₂が低下し、有意な相関を示した。

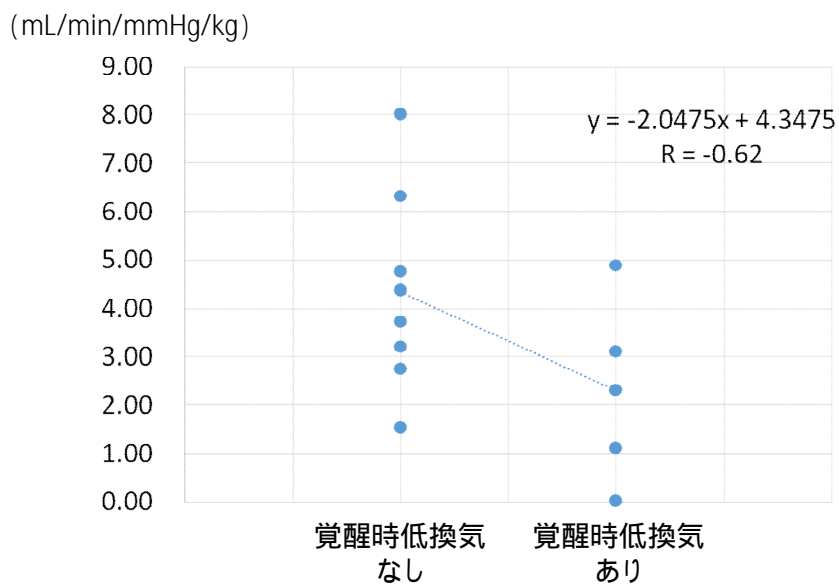


図2 覚醒時低換気の有無とVRCO₂の相関
覚醒時低換気のある症例の方がVRCO₂が低く、有意な相関を認めた

{ 1 分担研究報告書【H27】}

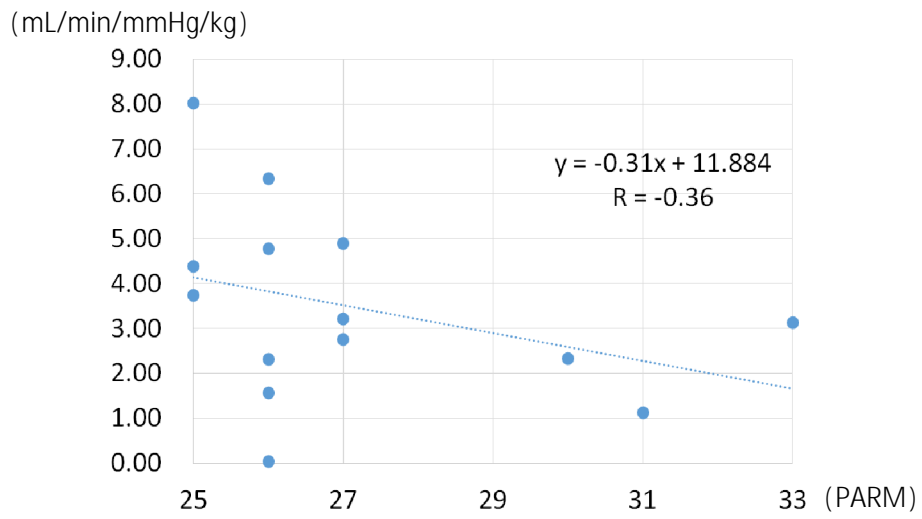


図3 遺伝子変異型とVRCO₂の相関
横軸が遺伝子変異型PARM、縦軸がVRCO₂である。
PARMが大きくなるほどVRCO₂が低下する傾向はあったが、有意な相関はなかった。