

2015/0005B

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 26－27 年度 総合研究報告書

研究代表者 長谷川 久弥

平成 28（2016）年 5 月

目 次

I. 総合研究報告

- 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）の遺伝子診断 …… 7
早坂 清, 佐々木 綾子
2. 先天性中枢性低換気症候群（CCHS）診療の手引き作成のための
呼吸中枢障害の評価についての研究 …… 12
長谷川 久弥、山田 洋輔
3. 先天性中枢性低換気症候群（CCHS）診療の手引き作成のための
呼吸ドック（呼吸器の包括的評価）についての研究 …… 19
長谷川 久弥、山田 洋輔
4. 先天性中枢性低換気症候群（CCHS）の診療ガイドライン作成
および CCHS 患者における Oxygen Reserve Index の有用性について …… 24
鈴木 康之

III. 研究成果の刊行に関する一覧表 …… 28

IV. 研究成果の刊行物・別刷 …… 31

I. 総合研究報告

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

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

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

行われてきた。しかし、CCHS は遺伝子変異型に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。初年度は各担当分野における情報収集、基礎データの集積を行う。次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。

(3) CCHS呼吸ドック（包括的呼吸評価）（長谷川久弥、山田洋輔担当）

CCHSにおいては、早期診断と適切な呼吸管理が、生命予後だけでなく神経学的予後にも影響を及ぼすが、希少疾患であり呼吸器の評価法が定まっていない。そのため管理法にも施設間の違いが大きく、呼吸管理に難渋することが多いのが現状である。呼吸器を包括的に評価する方法を考案し、CCHS呼吸ドックと名付けてCCHS患者の精査を行った。呼吸ドックは、呼吸中枢の評価、気道や肺の評価、換気状態の評価から成る。呼吸中枢の評価は炭酸ガス換気応答試験、横隔膜電氣的活動モニタリングを、気道や肺の評価は喉頭気管気管支鏡、呼吸機能検査を、換気状態の評価は動脈血酸素飽和度、経皮または呼気二酸化炭素分圧モニタリングを覚醒時、人工呼吸器使用時、人工呼吸器を使用しない睡眠時に行った。

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 CO₂ 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%CO₂ と 95%O₂ 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。

3) CCHS 呼吸ドック

CCHS 呼吸ドックは 12 例に施行した。これは、国内で遺伝子診断されている症例の約 10%にあたる。中央値 13 か月 (1 か月~40 か月)、遺伝子変異型は 25PARM が 2 人、26PARM が 4 人、27PARM が 3 人、30、31、33PARM が 1 人ずつであった。呼吸中枢の評価では、CCHS の呼吸中枢障害が重篤であることが明らかとなった。Edi モニタリングはこれまでの呼吸生理学的診断法と比較して簡便、迅速な診断に有用である可能性があった。気道、肺の評価では、気管軟化症の合併を 8 例に認め、そのうち 5 例に気管切開チューブの変更などの呼吸器管理法の変更を行った。肺機能検査では異常所見を認めなかった。換気状態の評価では、覚醒時のモニタリングによって、それまでは指摘されていなかった覚醒時の低換気を 5 例に認め、2 例で覚醒時の人工呼吸管理が開始となった。人工呼吸使用時のモニタリングでは 6 例で過換気傾向を認め、4 例で低換気傾向を認めたため、人工呼吸器の設定を調整した。人工呼吸器を使用しないモニタリング睡眠時においては、全例低換気があり血中二酸化炭素分圧は上昇したが、平均 SpO₂ が 90%以上であった症例を 4 例認めた。CCHS 呼吸ドック全体を通して、12 例中 9 例で呼吸管理方法の変更を認めた。

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)¹⁾

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（アメリカ医薬品医療局）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 $\text{PaCO}_2 > 45 \text{ mmHg}$.
(EtCO_2 , 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 (EtCO_2 , 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

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 （総合）研究報告書

先天性中枢性低換気症候群の遺伝子検査

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

臨床的に先天性中枢性低換気症候群が疑われた症例 230 例に対し遺伝子解析を施行し、113 例に *PHOX2B* 変異 [ポリアラニン伸長変異 (PARM) 106 例, 非ポリアラニン伸長変異 (non-PARM) 7 例] を検出した。有病率は 148000 出生に 1 人の頻度であった。PARM ではアラニン伸長数に比例して重篤で合併症も多く, non-PARM も重症例が多かった。しかし, 25 PARM では, 約 40% に精神運動発達遅延を認め, 非典型的な症状などから診断が遅れ, 適切な治療が施行されなかったことが考えられた。また, 男性が 3 倍多く, 男性は発症の危険因子である事が示唆された。治療予後の改善のために, CCHS に対する情報を周知し, 早期診断および適切な呼吸管理を推進する必要がある。

A. 研究目的

先天性中枢性低換気症候群 (Congenital Central Hypoventilation Syndrome: CCHS) は, 主に睡眠時に低換気を呈する疾患で, *PHOX2B* 変異が病因である。ポリアラニン伸長変異 (PARM) が 90% 以上の症例に, 残りには非ポリアラニン伸長変異 (non-PARM) が検出される。PARM の約 75% は突然変異であり, 残り約 25% はモザイク, 未発症, もしくは late-onset CCHS 罹患者の親からの遺伝である。一方, 臨床症状からは CCHS が疑われたが, 遺伝子変異を検出できなかった症例も存在する。遺伝子診断より国内における疫学情報を得る。更に遺伝子型と臨床症状との関係を明らかにし, また, 遺伝子異常を認めなかった症例と比較することにより, CCHS および類似疾患の臨床的特徴を明らかにすることが可能となる。

生命予後については適切な呼吸管理と合併症に対する適切な治療を行えば, 概ね予後は良好である。故に, 神経発達予後について検索することにより, 適切な管理が施行されたか, 推察することが可能である。

当科に遺伝子検索を依頼された症例を対象に, 国内の疫学, 遺伝子型と臨床症状, 神経発達予後と呼吸管理法の関係について比較検討した。

B. 研究方法

2003 年から 2015 年までに臨床的に CCHS

が疑われ, 当科で遺伝子検索を施行した 230 症例を対象に, *PHOX2B* 変異を有する症例では遺伝子型と臨床症状の比較, 変異の有無による臨床症状の比較, および CCHS の疫学について検討した。

方法としては, 主治医へのアンケート調査または聞き取り調査を行い検討した。

(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, 遺伝子検索に関しては本人もしくは保護者から書面による承諾を得ており, 公表の際には個人情報情報は匿名化している。

C. 研究結果

1) *PHOX2B* 変異

臨床的に先天性中枢性低換気症候群を疑われた 230 例に対し, 遺伝子診断を施行した。遺伝子変異を認めた症例は 113 例であった。当科では, 国内のほぼ全例の遺伝子診断を施行していることから, 年間出生数

{① 総合研究報告書【H26-27】}

をもとに有病率を算定した。148000 出生に 1 人の頻度であった。112 例の内訳は、25PARM 21 例、26PARM 31 例、27PARM 39 例、28PARM 1 例、30PARM 4 例、31PARM 3 例、32PARM 2 例、33PARM 5 例、non-PARM 7 例であった。

残り 117 例には *PHOX2B* 変異は認めなかった。

2) 臨床症状の比較

遺伝子変異を検出した 113 例について、25PARM と ≥ 26 PARM および non-PARM に分けて検討した。25PARM では、新生児期～成人期に発症し、未発症者も存在した。低換気症状は非典型的で一次的に軽快した症例や、感染症などを契機に顕在化した症例も存在した。但し、巨大結腸症を合併した症例は認めなかった。男女比では、男性が約 3 倍と有意に多数を占めた。

≥ 26 PARM および non-PARM では、全て新生児期に発症し、覚醒時にも呼吸管理を要する症例も存在した。合併症の頻度が高く、巨大結腸症は 25 例、腹部膨満や慢性便秘を呈する症例は 21 例であった。循環系の合併症は 7 例、眼科系の合併症は 6 例、痙攣は 6 例、胃食道逆流は 2 例に認められた。男女比は、ほぼ一対一であった。

PHOX2B 変異を検出しなかった 117 例の病名は、ROHHAD 症候群 5 例、コルネリアデランゲ症候群 1 例、ミラーディンカー症候群 1 例、骨形成不全 I 型 1 例、Rett 症候群 1 例、キアリ奇形 1 型 1 例、nail-patella 症候群 1 例、Waardenburg 症候群 1 例、ダウン症 1 例、小顎症 1 例、乳幼児突然死症候群 (SIDS) 2 例、脳室拡大 3 例、脳出血 2 例、アデノイド・扁桃肥大が 3 例、百日咳 1 例、不明 82 例であった。また、不明例の中には、乳児突発性危急事態 (ALTE) を呈したものが 5 例含まれている。

合併症としては、巨大結腸症が 3 例、便秘症が 1 例、痙攣が 18 例、胃食道逆流が 10 例に認められた。

3) 治療について

PHOX2B 変異を認めた症例では、人工呼吸管理をしている症例は 102 例、横隔膜ペーシングが 1 例、酸素投与が 3 例、不明なものは 5 例、呼吸管理未施行は 2 例であった。

25PARM 21 例のうち 8 例は非侵襲的人工呼吸管理または酸素投与のみの治療を受けていた。

PHOX2B 変異を検出しなかった 117 例では、人工呼吸管理 46 例、酸素投与 12 例、呼吸管理未施行は 51 例、不明が 8 例であった。

4) 発達予後について

PHOX2B 変異を検出し、かつ情報が得られた 60 例では、正常発達は 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。不明の症例には、調査時期が新生児～乳児期早期で、発達評価が困難な 6 例含まれていた。内訳は下の表に示す。特に、25PARM では 19 例中 8 例 (約 40%) に発達遅延を認め、全て非侵襲的人工呼吸管理または酸素投与のみの治療を受けていた。

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

PHOX2B 変異を 113 例に検出した。CCHS の頻度について、欧米の報告では 5-20 万出生に 1 人と報告されているが、日本においては少なくとも約 15 万出生に 1 人と推定されほぼ同様な頻度である。

変異の種類についても、PARM 94%、non-PARM 6%と同様である。

{① 総合研究報告書【H26-27】}

25PARM では、新生児期発症、late-onset CCHS、未発症者も存在し、低換気症状も非典型的な症例が存在する。巨大結腸症を合併した症例は認めなかったが、精神運動発達遅延を起こしている症例が多く、症状が非典型的であることから、診断および適切な治療の遅れが考えられた。CCHS においては、適切に管理されれば、IQ 85 程度に保たれることが報告されており、管理の不十分さが推察される。実際、精神運動発達遅延を伴っている症例では、酸素投与などの不適切な治療を受けている症例が多い。一方、男女比では、男性が約 3 倍と有意に多く、25PARM では不完全浸透を示すことから、発症に対しては PHOX2B 変異に加えて他の遺伝因子および環境因子の関与が考えられる。一方、女性ホルモンは呼吸促進作用を有することが知られており、男性は CCHS 発症の危険因子のひとつと考えられる。

≥26 PARM および non-PARM では、完全浸透を示し、全て新生児期に発症し、覚醒時にも呼吸管理を要する症例も存在した。合併症の頻度が高く、男女比は、ほぼ一対一であった。自律神経系の合併症の頻度は高いことから、鑑別診断の有用な情報になると考える。これらの遺伝子型では、全て新生児期に発症していることから、適切な呼吸管理の施行が期待された。アンケートの回収率が低く、確認が必要であるが、必ずしも良い予後は得られていない。気管切開を行った上での安全な人工呼吸管理の徹底が求められる。一方、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、気管切開例においてもチューブトラブルによる低酸素性虚血性脳症も 2 例に認められた。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について十分に訓練することが重要である。

一方、遺伝子変異を認めない症例では、原疾患の診断がつかない症例も多い。けいれんや胃

食道逆流症を認める症例が多く、CCHS 以外の疾患を示唆する所見と考えられる。SIDS や ALTE を呈した

症例についての検索依頼を認めたが、変異は検出されず、CCHS では、SIDS や ALTE のような状態を惹起しないことを示唆している。治療では、約半数が呼吸管理を必要としておらず、低換気の症状は軽度で一過性であったことが考えられる。遺伝子異常を認めなかった症例には ROHHAD 症候群が 5 例含まれていた。2015 年、RAI1 遺伝子変異が 1 例に検出されており、確認が求められる。中枢性低換気を示す疾患群の病因が解明されるに従い、鑑別が容易になることが期待される。しかし、臨床症状からは CCHS が否定できない症例も存在し、鑑別診断のためにも遺伝子検査は有用であると考えられる。

E. 結論

臨床症状から CCHS が疑われた 230 例に対し、遺伝子検査を施行した。半数が遺伝子異常を検出したが、遺伝子異常を検出しなかった症例の多くは別の疾患であることが考えられたが、ごく少数は臨床症状から否定できない症例もあり、今後の課題と考えられた。

25PARM では、非侵襲的呼吸管理が施行されている症例が多く、発達障害が多く認められた。CCHS に対する情報を周知し、早期診断および適切な呼吸管理を推進する必要性がある。

F. 健康危険情報

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

- 1) 早坂 清、佐々木綾子：先天性中枢性低換気症候群の現況と展望 日本臨床, 72: 363-370, 2014.

{① 総合研究報告書【H26-27】}

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

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

なし

2.実用新案登録

なし

3.その他

ない

	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

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 （総合）研究報告書

先天性中枢性低換気症候群の診療の手引き作成のための 呼吸中枢障害の評価についての研究

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新生児科

研究要旨

先天性中枢性低換気症候群(CCHS)は希少疾患であるため、各主治医の判断による管理が行われている。その結果、不適切な呼吸管理により神経、生命予後に影響を及ぼす可能性が指摘されている。診療の手引きを作成するために、CCHSの主病態である呼吸中枢障害の評価についての研究を行った。炭酸ガス換気応答試験(Ventilatory Respiratory Response to CO₂: VRCO₂)と横隔膜電気的活動(Electrical activity of diaphragm: Edi)を用い、CCHSの診断、重症度評価について検討した。

VRCO₂はCCHSの呼吸中枢障害の評価、診断基準の設定のために検討した。17例に行い測定時月齢は中央値14か月(1か月~25歳)であった。全測定の平均は2.9 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。重症度評価では、全17例のうち乳幼児期に測定した14例を対象に、呼吸中枢障害の重症度に関与する因子を特定するため、VRCO₂低値と関連する因子について検討した。VRCO₂と測定時月齢と覚醒時低換気の有無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。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、呼吸中枢障害が進行することも示唆された。

Ediモニタリングは新しい診断方法として検討を行った。対象は3例で、自発呼吸下に、覚醒~睡眠時、炭酸ガス負荷時のEdi、呼気終末二酸化炭素分圧(EtCO₂)をモニタリングした。呼吸命令の強さを反映するEdi peakは覚醒時と比較して睡眠時に著明に低下した(15.6±2.7, 4.8±1.9 μV)。睡眠時Edi peakは基準値より有意に低かった(4.8±1.9, 10±4 μV, P<0.001)。炭酸ガス負荷時にはEtCO₂は9.7%まで上昇したが、Edi peakの上昇は軽度で正常児の睡眠時程度であった。EdiモニタリングによりCCHSの呼吸中枢障害を評価ができることが示唆され、既存の呼吸生理学的評価法との比較においても簡便性、迅速性があり、呼吸生理学的診断の新しいアプローチとなりえると考えられた。

VRCO₂とEdiによって、呼吸中枢障害の重篤さ、呼吸生理学的診断の基準や新しい検査法、月齢と覚醒時低換気の有無が重症度に関わる因子であること、などが明らかになった。今後さらに症例を蓄積し、呼吸中枢障害の評価についてより詳細な検討を行う方針である。

A.研究目的

・目的

先天性中枢性低換気症候群(CCHS)における診療の手引きを作成するために、呼吸中枢障害を評価し、呼吸生理学的診断、重症度に関わる因子の検討をすること

・背景

CCHSは希少疾患であるため、各主治医の判断による管理が行われている。その結果、不適切な呼吸管理により神経、生命予後に影響があることが指摘されている。早期診断と低換気による全身へのダメージの蓄積を可能な限り防ぐことが予後改善に重要であり、そのためには客観的なデータを含む診療の手引きの作成が急務である。

我々はこれまで、呼吸中枢が炭酸ガス負荷に対して換気量を増加させる生理的反応を定量評価する炭酸ガス換気応答試験(Ventilatory Respiratory Response to CO₂: VR CO₂)と、呼吸中枢から横隔神経に出力される吸気命令の指標である横隔膜電気的活動(Electrical activity of diaphragm: Edi)によって呼吸中枢の評価を行ってきた。今回はこの2つの検査を用いて、診療の手引きを作成するためにCCHSの呼吸中枢障害の評価、呼吸生理学的診断、重症度に影響する因子について検討した。

B.研究方法

・VR CO₂

対象は遺伝子検査にてCCHSと診断され、VR CO₂を施行しえた17例(男12例、女5例)であった。測定時の年齢は中央値が14か月(1か月~25歳)であった。乳幼児期の測定が14例で、青年期の測定が3例あり18歳、20歳、25歳であった。PHOX2B遺伝子変異は25PARM (Polyalanine Repeat Expansion Mutation)が6人、26PARMが5

人、27PARMが3人、30PARM、31PARM、33PARMが1人ずつであった。覚醒時低換気を認めるのは5例、認めないのが12例であった。

測定にはアイビジョン社の呼吸機能測定装置を用い、Readらによる再呼吸法にて測定した。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。炭酸ガス換気応答試験の測定装置と測定結果の一例を図1、図2に示す。この方法は、閉鎖回路内にて5%二酸化炭素と95%酸素の混合気を連続して再呼吸させるもので、一呼吸ごとの換気量と呼気終末二酸化炭素濃度を記録し、その相関を直線に近似した際の傾きを炭酸ガス換気応答値(VR CO₂)としている。

検査にて得られたVR CO₂の値をもとに、正常例と無呼吸を呈する疾患との比較によって、CCHSを疑い検査をすすめるべきcut off値を検討した。さらに乳幼児期に測定した14例について、呼吸中枢障害の重症度に関わる因子を検討するため、VR CO₂と性別、測定時月齢、遺伝子変異型、覚醒時低換気の有無との相関について検討した。

比較対象としたVR CO₂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。無呼吸発作を呈する疾患として当科で測定した早産児33例と、文献検索にて得られた特発性無呼吸発作児19例との比較を行った。疾患との比較においては乳幼児測定を用いて比較した。

・Edi

対象は遺伝子検査にてCCHSの診断となりEdiを測定した乳幼児6例のうち、経皮的動脈血酸素飽和度(SpO₂)と呼気終末二酸化炭素分圧(EtCO₂)を同時に測定しえた3例である。月齢中央値は4か月(2~13か月)で、PHOX2B遺伝子変異は25PARM、26PARM、27PARMが一例ずつであった。

Ediの測定は、専用のEdiカテーテルを用いて行った。Ediカテーテルは先端付近にセンサーがついており、経鼻または経口的に胃内に挿

入することで食道-胃接合部における Edi を検知することができる。Edi カテーテルは人工呼吸器 Servo-i (Maquet, Sweden) に接続され、検知された信号がノイズや心筋電位などについてフィルター処理がなされ、Edi として Servo-i のモニタに表示される。Edi 測定のイメージを図 3 に示した。Edi 測定時には、EtCO₂、呼吸数、SpO₂ のモニタリングも行った。

今回の研究では、以下の 2 つの条件で Edi モニタリングを行った。一つめは、安静覚醒時から睡眠時までの連続した 30 分間（覚醒時～睡眠時）で、入眠前の 10 分間を安静覚醒時とし、睡眠時は 20 分間モニタリングを行った。二つめは、睡眠時に VR CO₂ を施行し高炭酸ガス負荷がなされた際（VR CO₂ 測定時）の Edi モニタリングを行った。両条件とも、呼吸中枢の正確な評価を行うために呼吸サポートは行わず自発呼吸下でモニタリングを行った。

結果をもとに、Edi peak の安静覚醒時と睡眠時の基準値との比較、そして Edi peak と EtCO₂ との関係などについて比較検討を行った。比較に用いた Edi peak の基準値は、既存の報告にある安静覚醒時 16±6 μV、睡眠時 10±4 μV を用いた。

(倫理面への配慮)

VRCO₂ と Edi モニタリングは東京女子医科大学倫理委員会の承認を得た。

C. 研究結果

・ VRCO₂

全例で合併症なく測定は終了した。全測定の平均は 2.9 mL/min/kg/mmHg であり、乳幼児期 14 例の平均は 3.5 mL/min/kg/mmHg であった。

正常例との比較では正常新生児の基準値は 40.4±14.8 mL/min/kg/mmHg であり、CCHS では極めて低値であった。無呼吸を呈する疾患との比較では、修正 29 週から 36 週までの早産児 33 例の平均は 24.0±10.0 mL/min/kg/mmHg、特発性無呼吸発作児 19 例の報告例では 19.2±9.8 mL/min/kg/mmHg であり、これらと比較しても

CCHS の VR CO₂ は低値であった。CCHS の乳児期測定、正常新生児と無呼吸発作を呈する疾患のプロットを図 4 に示した。

CCHS を疑い検査をすすめるべき cut off 値を、図 4 をもとに検討した。CCHS と正常例は 1 例もオーバーラップしておらず、CCHS と未熟児もそれぞれ 1 例ずつオーバーラップしているのみであるため、Cut off 値を CCHS の最大値である 8.0 mL/min/kg/mmHg とした。

呼吸中枢障害の重症化に関わる因子の検討を行った乳幼児 14 例は男 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。VRCO₂ の平均は 3.5 mL/min/kg/mmHg 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~-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~-0.13)。VRCO₂ と測定時月齢、覚醒時低換気との関係を図 5、6 に示した。性別は男、女に関わらず VRCO₂ に差はなかった。*PHOX2B* 遺伝子変異型では、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~-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 7 に示した。

・ Edi モニタリング

1. 覚醒時～睡眠時

Edi モニタリング結果の一例として、症例 1 (13 か月、27PARM) の結果を図 8 に示した。図のように、覚醒時の Edi は基準値程度の値がでていたが、入眠前後から速やかに低下した。そして睡眠中に EtCO₂ が上昇しても Edi の上昇は認めなかった。3 症例の Edi モニタリング結果を表 1 に示した。安静覚醒時 Edi peak の平均値は 15.6±2.7 μV、睡眠時の Edi peak の平均値は 4.8±1.9 μV であった。覚醒時は基準値と比較して有意差がなかったが、睡眠時の Edi peak は基準値と比べて有意に低下していた (P 値 < 0.001)。EtCO₂ は 3 症例

で平均6.4%まで上昇したが、症例1、2ではEdiの変化は乏しかった。症例3では症例1、2よりはEdiが上昇したが、基準値の平均である10 μ Vを超えたのは睡眠時20分中の3分間であった。酸素飽和度は3症例とも睡眠時に低下したが、平均最低SpO₂は88%であった。一過性の低酸素血症以外には合併症はなく、検査終了後に覚醒し意識清明になったこと、神経所見などが無いことを確認した。

2. VR CO₂測定時

Ediモニタリング結果の一例として、症例1(13か月、27PARM)の結果を図9に示した。図のように、EtCO₂は9.6%まで上昇したがEdi peakは測定開始時からほぼ変化せず、Edi peakの中央値は7.2 (4.3~9.6) μ Vであった。3症例のEdiモニタリング結果を表2に示した。症例3においては睡眠時~覚醒時同様にEdiの軽度上昇がみられたが、最大でもEdi peak 14.3 μ Vであった。検査終了後はただちに人工呼吸管理を再開し、速やかにEtCO₂が低下したこと、睡眠時~覚醒時のモニタリング同様に神経所見などが無いことを確認した。

D. 考察

・ VR CO₂

本研究は、国内で遺伝子診断された113例のうち全測定例では約15%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た。

CCHSのVR CO₂は乳児期から青年期までの測定いずれにおいても、正常例の基準値と比較し低値であった。平均値において大きな差があり、乳児期測定ではCCHSの最高値でも、正常児の最低値からみて著しく低い値であった。さらに、無呼吸発作を呈するCCHS以外の疾患として修正29週から36週までの早産児、特発性無呼吸発作児との比較を行ったが、CCHSのVR CO₂はこれらの症例に比しても低値であり、呼吸中枢障害が重篤であることあらためて示唆された。

診断基準への応用として、CCHSを疑い検査

をすすめるべきと考えられる cut off 値にはCCHSの最大値である8.0 mL/min/kg/mmHgを採用した。今回の検討は異なる母集団からのVR CO₂を比較しているため、正確な感度、特異度は算出できないが、CCHSと未熟児、特発性無呼吸発作、正常例とのそれぞれの分布はほとんどオーバーラップしていないため、一つの母集団に行った場合でも感度、特異度は高いものとなると考えられた。本報告では平成26年の研究段階よりも症例が増加したが、cut off 値の8.0を超えるCCHS症例はなかった。

乳幼児期測定の解析から、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、重症度と関連のある *PHOX2B* 遺伝子変異型はVR CO₂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VR CO₂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かかわらずこの結果であったことは、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を支持するデータである。実際、本研究班の別項で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た。

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VR CO₂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。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7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。

・Edi モニタリング

覚醒時～睡眠時のモニタリングでは、安静覚醒時は正常児と同程度の Edi peak であったが、睡眠時には有意に Edi peak が低下していた。また、睡眠時に Edi が低下し低換気となると EtCO₂ は上昇傾向となったが、それに応じた Edi の上昇は認めなかった。さらに VR CO₂ 測定時に、より高い炭酸ガス負荷を行ったが、Edi の明らかな上昇は認めなかった。以上のように、Edi モニタリングによって睡眠時に呼吸中枢からの吸息命令が低下し、著明な高二酸化炭素血症となっても吸息命令が賦活されないという CCHS の呼吸中枢障害の病態が再現され、Edi モニタリングが CCHS の呼吸生理学的評価に有用であることが示唆された。

現在、国内で行われている呼吸生理学的診断には、小児慢性特定疾病治療研究事業における CCHS 診断の手引きに記載されている、睡眠時の血液ガスによる高炭酸ガス血症、ポリソムノグラフィによる中枢性無呼吸、VR CO₂ による呼吸中枢障害を評価する方法がある。睡眠時の血液ガスは簡便であるが、呼吸中枢の評価としては不十分である。ポリソムノグラフィは呼吸中枢の評価が可能であるが、脳波や呼吸フローを測定できるフルスタディ以外の、主に乳幼児で用いられる簡易型の検査では呼吸中枢の評価が血液ガス同様に不十分となる可能性がある。重症例では低換気によって終夜のモニタリングに耐えられない症例が多いことも予想される。VR CO₂ は呼吸中枢を直接評価でき、今回の検討のように 5 分前後の短時間で検査ができる点で優れているが、専用の呼吸機能測定装置や検者の習熟度が求められる。

これらの方法と比較して、Edi モニタリングは VR CO₂ と同様に呼吸中枢を直接評価することができる上に、覚醒～睡眠時のモニタリングのように炭酸ガス負荷を行わなくても評価で

きるという特徴もある。そして専用の人工呼吸器があれば測定に特別な技術は不要である。CCHS が疑われる症例では気管挿管されることが多く、その際には Edi カテーテルが栄養カテーテルの役割も担うことができるため、患児に余分な負担が増えるということもない。Edi モニタリングができる人工呼吸器は現状では servo シリーズのみであるが、VR CO₂ の測定装置と比較すれば普及率は高く、NAVA の有用性からも今後も普及は続くと推測できる。安全面については、今回の検討では睡眠時の最低 SpO₂ は 85% であり、低値ではあるが診断的価値を考慮すると許容できる範囲と思われた。以上から、Edi モニタリングは十分に臨床応用が可能であり、より簡便で迅速な CCHS 診断の一助になりえると考えられた。

E. 結論

CCHS 診療の手引き作成のために、呼吸中枢障害について VRCO₂、Edi モニタリングを用いて検討を行った。

CCHS における VR CO₂ は正常児や他の無呼吸発作を呈する疾患と比較して極めて低値であり、CCHS の最高値でも無呼吸を呈する疾患の最低値とほぼ同等であった。その結果から、CCHS を疑い検査をすすめるべき cut off 値として、CCHS の最高値である 8.0 を採用した。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。

新たな呼吸生理学的診断法として注目した Edi モニタリングは、睡眠時に吸息命令が低下すること、その際に血中二酸化炭素濃度が上昇しても吸息命令は賦活されないという CCHS の病態を再現していた。また、既存の呼吸生理学的評価法との比較においても簡便性、迅速性があり新しいアプローチとなりえることが示