

唆された。これまでより多くの方がより早く診断できるということは、早期から適切な呼吸管理の開始が可能となり、低換気の蓄積を予防することにつながると考えられた。

今後も症例を蓄積し、より詳細な呼吸中枢障害の評価を行い、呼吸管理の向上を目指す方針である。

F.健康危険情報

特になし

G.研究発表

2.論文発表

- 1) 山田洋輔、長谷川久弥：鼻呼吸障害および口呼吸の治療 小児科医の立場から. JOHNS. 30: 447-451; 2014
 - 2) 山田洋輔、長谷川久弥、邊見伸英、他：喉頭軟化症に対する Yttrium-Aluminum-Garnet (YAG) レーザー喉頭形成術施行例における Breathing Intolerance Index (BITI) の検討. 日本小児呼吸器学会雑誌. 25: 93-99; 2014
 - 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 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.
- 2.学会発表
- 1) 山田洋輔、長谷川久弥、邊見伸英、他：ここまでわかる新生児・小児呼吸機能検査：一歩進んだ特殊な呼吸機能検査－中枢性呼吸機能検査、呼吸耐力検査－. 第 16 回新生児呼吸療法・モニタリングフォーラム、長野、2014.2.
 - 2) Y Yamada, H Hasegawa, N Henmi, et al: Quantitative evaluation of the respiratory center in infants. 2nd International Joint Symposium. Tokyo. 2014.5.
 - 3) Y Yamada, H Hasegawa, N Henmi, et al: Quantitative evaluation of the ventilatory response to CO₂ in preterm infants. 13th International Congress of Pediatric Pulmunology. Belgium. 2014.6.
 - 4) 山田洋輔、長谷川久弥、邊見伸英、他：臨床に役立つ新生児の呼吸機能検査 第 4 回東京女子医科大学新生児入門セミナー、東京、2014.8.
 - 5) 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(CCHS)における包括的呼吸器評価への取り組み. 第 27 回慢性肺疾患研究会、大阪、2014.10.
 - 6) 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横隔膜電気的活動(Electrical activity of Diaphragm: Edi)モニタリングー呼吸生理学的診断への新しいアプローチ. 第 47 回日本小児呼吸器学会、東京、2014.10.
 - 7) 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(CCHS)呼吸ドックー神経学的予後の改善につながる適切な呼吸管理を目指してー. 第 15 回東京小児呼吸ケア HOT シンポジウム、東京、2015.2.
 - 8) 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.
 - 9) 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.
 - 10) 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気的活動 (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

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 呼吸ドック（呼吸器の包括的評価）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における呼吸器を包括的に評価する呼吸ドックを考案し、病態に関する理解を深め、標準的な呼吸管理法を検討することについての研究を行った。

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構成されている。呼吸中枢の評価は炭酸ガス換気応答試験、横隔膜電気的活動モニタリングを、気道や肺の評価は喉頭気管支鏡、呼吸機能検査を、換気状態の評価は経皮的動脈血酸素飽和度、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。

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。人工呼吸器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。

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、呼吸状態を包

括的に評価する呼吸ドックを考案し、病態の理解を深め標準的な呼吸管理法を検討すること

・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

{① 総合研究報告書【H26-27】}

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。

そのため病態に対する理解を深めること、標準的な呼吸管理法を作成するために、CCHSの呼吸器について包括的に評価するCCHS呼吸ドックを考案した。

B.研究方法

CCHS呼吸ドックは呼吸器を包括的に評価するため、以下の3つを主要評価項目とした。CCHS呼吸ドックのイメージを図1に示した。まずCCHSの本態である、呼吸命令を出す呼吸中枢の評価である。この評価は、炭酸ガス換気応答試験(Ventilatory Response to CO₂: VR CO₂)と横隔膜電気的活動(Electrical Activity of Diaphragm: Edi)モニタリングにて行った。VR CO₂は呼吸中枢の炭酸ガスに対する換気応答能を調べるものである。Ediモニタリングは呼吸中枢から横隔神経に出力される呼吸命令を調べる検査である。経鼻的に専用のセンサーのついたEdiカテーテルを胃に挿入し、胃食道接合部において横隔膜の電位を測定しモニタリングする。これらの検査については分担研究の別項にて詳細に報告した。二つ目は、呼吸が行われる気道や肺を評価するもので、喉頭気管気管支鏡と肺機能を行った。最後の項目は、呼吸が行われた結果、換気状態がどうなっているかを調べるもので、経皮的動脈血酸素飽和度(SpO₂)と経皮または呼気終末二酸化炭素分圧(EtCO₂)または経皮的二酸化炭素分圧(TcPco₂)を連続モニタリングした。この換気状態のモニタリングは、覚醒時、人工呼吸器を使用している睡眠時、人工呼吸器を使用していない睡眠時に行った。覚醒時モニタリングは、覚醒時の低換気がないかどうかを評価した。人工呼吸器を使用している睡眠時は、呼吸器の設定が適切かどうかを確認した。

対象は、遺伝子診断されたCCHS 12例であり、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。この症例数は、国内で遺伝子診断されている症例の約10%にあたる。9例が気管切開を受けており、2例は経口または経鼻気管挿管、1例は非侵襲的陽圧換気療法が行われていた。

(倫理面への配慮)

本研究は保護者に検査内容と検査による合併症について書面にて説明し、書面にて同意を得て行われた。

C.研究結果

全症例において、呼吸ドックにおいける合併症は認めず、検査は終了した。

・呼吸中枢評価(詳細は別項目の研究報告書参照)

VR CO₂は12例の平均は3.0mL/min/mmHg/kg(基準値: 40.4±14.8)と基準値より極めて低値であった。Ediモニタリングは6例に行った。全例とも、覚醒時から睡眠時にかけてEdi peakが低下し低換気が出現した。その結果EtCO₂またはTcPco₂が上昇したが、それに対してもEdiは増加しなかった。

・気道、肺の評価(図2)

気管支鏡は12例に施行した。気道の先天異常を有する症例は認めなかった。気管切開チューブ上の気管肉芽を12例全例で認めた。そのうち1例は上部気管を完全に閉塞しており、レーザー焼灼術を施行した。気管切開チューブ下の肉芽は認めなかった。気管・気管支軟化症を8例に認めた。そのうち3例は所見が重度であったため24時間、覚醒時も呼吸器を装着しhigh PEEPによる管理に変更した。

肺機能は2例に施行した。コンプライアンスや呼吸抵抗は2例とも基準範囲内であった。呼吸耐力(Breathing Intolerance Index: BITI)を1例に測定し基準範囲であった。

・換気状態の評価 (図3)

12例すべてに3種類のモニタリングを行った。覚醒時のモニタリングでは、5例にそれまで指摘されていなかった覚醒時の低換気があることが判明した。絵本やテレビをみるなどの意識が集中している時に低換気が出現していた。2例は覚醒時の人工呼吸管理が開始となった。

人工呼吸器を使用した睡眠時のモニタリングは、6例でEtCO₂またはTcPco₂の低下を認め過換気であり、その一方で4例は低換気でEtCO₂が60mmHgまで上昇するような症例も認めた。人工呼吸器設定を変更し、モニタリングを再度行い適正範囲の換気ができていることを確認した。

人工呼吸器を使用しない睡眠時のモニタリングでは、SpO₂は入眠とともに数分で80%前半まで低下し、その後90%程度まで上昇し、そのまま推移するという形式が多かった。EtCO₂は入眠後からゆるやかに上昇を続ける例が多かった。低換気が軽症とされる25PARMでは、2症例とも平均SpO₂90%以上が維持された。

D. 考察

呼吸中枢の評価からは、CCHS の呼吸中枢障害の重篤さが定量評価できた。また、Edi モニタリングは、VR CO₂の様に専用の呼吸機能検査装置や習熟した検者は不要であり、CCHS の診断がより早期に簡便にできることが示唆された。

気道、肺の評価からは、これまで CCHS には少ないとされてきた気道病変を多く認めた。その中でも気管軟化症に関しては、前医では泣き入りひきつけと診断され経過観察となっていた症例が多かった。泣き入りひきつけと異なり、気管軟化症の *dying spell* は生命、神経予後に関わるため、啼泣時の低酸素発作を認める症例では鑑別が必要であると思われた。本検討の対象児は気管切開からの人工呼吸管理をうけているものが中心で、発達に影響するような口呼吸をする症例は認めなかった。気管切開チューブ上の肉芽が大きかった1例では、発声練習や計

画外抜管時の窒息を予防するためにレーザー焼灼を行った。発声練習は Quality of Life に大きくかわるため、気管切開チューブ上の肉芽は定期的に評価することが大切であると考えられた。

換気状態の評価では、CCHS においては定期的にこの評価を行う重要性があらためて明らかになった。覚醒時のモニタリングではそれまでわからなかった覚醒時の低換気を疑わせる症例を12例中5例の42%に認めた。覚醒時の低換気に対して人工呼吸が行われないと、低換気によるダメージが蓄積し長期予後に大きな悪影響を及ぼす。ワンプointの血液ガスなどだけで評価するのではなく、長時間のモニタリングを行う必要があると考えられた。人工呼吸管理下での睡眠時のモニタリングでは、過換気の症例と低換気の症例を認めた。成長に伴い必要な換気量は変化するため、定期的に呼吸器条件の見直しが必須であると考えられた。人工呼吸器を使用しない睡眠時のモニタリングでは低換気が軽症な症例を認め、その症例は遺伝子的にも軽症である25PARMが多かった。また、このモニタリングは家族同席で行うことで、呼吸管理のコンプライアンスを向上させる効果があった。低換気を客観的に見たことで、睡眠時に迅速、確実に呼吸器をつける必要があることを再認識したという発言が多かった。

CCHS 呼吸ドック全体を通じて、12症例中9例の75%において何らかの呼吸管理の変更を行った。このことは、CCHS 呼吸ドックにより呼吸器を詳細に評価できることに加えて、その評価を定期的に行うことの重要性を示していると考えられた。図3にCCHS 呼吸ドックの効果についてまとめた。

E. 結論

CCHS 診療の手引き作成のために、病態の理解を深めること、標準的な呼吸管理法を検討するため呼吸ドックを考案した。

多くの症例で病態の詳細な把握が可能であり、呼吸ドックによって長期予後に影響しうる

{① 総合研究報告書【H26-27】}

気道病変や覚醒時低換気を認める症例を発見できた。覚醒時低換気については、有症状率が高いため特に注意が必要である。さらに、呼吸ドック時点での最適な呼吸管理に変更することができた。変更を行った症例が多く、定期的に呼吸管理を見直す必要があることを示していると考えられた。今後はCCHS呼吸ドックによって長期的な神経予後などにどのような影響があるかを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

3. 論文発表

1) 山田洋輔、長谷川久弥：鼻呼吸障害および口呼吸の治療 小児科医の立場から. *JOHNS*. 30: 447-451; 2014

2) 山田洋輔、長谷川久弥、邊見伸英、他：喉頭軟化症に対する Yttrium-Aluminum-Garnet (YAG) レーザー喉頭形成術施行例における Breathing Intolerance Index (BITI) の検討. *日本小児呼吸器学会雑誌*. 25: 93-99; 2014

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.

2. 学会発表

1) 山田洋輔、長谷川久弥、邊見伸英、他：ここまでわかる新生児・小児呼吸機能検査：一歩進んだ特殊な呼吸機能検査－中枢性呼吸機能検査、呼吸耐力検査－. 第 16 回新生児呼吸療法・モニタリングフォーラム、長野、2014.2.

2) Y Yamada, H Hasegawa, N Henmi, et al: Quantitative evaluation of the respiratory center in infants. 2nd International Joint Symposium. Tokyo. 2014.5.

3) Y Yamada, H Hasegawa, N Henmi, et al: Quantitative evaluation of the ventilatory response to CO₂ in preterm infants. 13th International Congress of Pediatric Pulmunology. Belgium. 2014.6.

4) 山田洋輔、長谷川久弥、邊見伸英、他：臨床に役立つ新生児の呼吸機能検査 第 4 回東京女子医科大学新生児入門セミナー、東京、2014.8.

5) 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(CCHS)における包括的呼吸器評価への取り組み. 第 27 回慢性肺疾患研究会、大阪、2014.10.

6) 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横隔膜電氣的活動(Electrical activity of Diaphragm: Edi)モニタリング－呼吸生理学的診断への新しいアプローチ－. 第 47 回日本小児呼吸器学会、東京、2014.10.

7) 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(CCHS)呼吸ドック－神経学的予後の改善につながる適切な呼吸管理を目指して－. 第 15 回東京小児呼吸ケア HOT シンポジウム、東京、2015.2.

8) 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.

9) 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.

10) 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.

{① 総合研究報告書【H26-27】}

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

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（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

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

平成 26 年度は先天性中枢性低換気症候群の診療ガイドライン作成にあたり、気管切開時期、非侵襲的呼吸管理の開始時期の検討を文献、他国のガイドラインを参考にした。また横隔神経ペーシングの国内の現状を調査した。気管切開時期は診断後生後 2 か月頃におこない、非侵襲的人工呼吸管理は 6～7 歳から開始するのが妥当と考えられた。また我が国における CCHS への横隔神経ペーシングはまだ経験が少ないが、今後患者 QOL の向上に役立つと考えられた。平成 27 年度は Masimo 社が開発した、Oxygen Reserve Index を測定ができるパルスオキシメータを小児手術患者の全身麻酔中に用い、その有用性を検討した。CCHS の呼吸管理に有用な可能性があるが、今後の更なる検討が必要である。

A.研究目的

平成 26 年度は先天性中枢性低換気症候群（CCHS）の診療ガイドライン（治療・管理法の確立）を作成する。早期に確実な診断をおこない、安全な呼吸管理方法やその他の合併症の発症の検討をおこない、病状にあわせた適切な人工呼吸管理や合併症治療のガイドラインを作成する。

平成 27 年度は 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、全身麻酔の患者に装着し、その精度および有用性を検討した。

B.研究方法

1. 気管切開時期についての検討
米国胸部学会のガイドライン 1)や国内外の文献を網羅的に調査し、検討した。
2. 非侵襲的呼吸管理の開始時期についての検討
米国胸部学会のガイドラインや国内外の文献

4. ORI の有用性の検討をおこなった。対象は 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。Masimo 社 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

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。

(倫理面への配慮)

平成 26 年 9 月の CCHS 家族会の講演会で使用した写真等は本人および家族への同意を得ている。

C.研究結果

1. 気管切開時期についての検討：苛原らはCCHS患者で気管切開せずに最初から非侵襲的人工呼吸管理のみの患者と気管切開患者との精神発達面の予後を検討した調査した。その結果、気管切開群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平均生後2か月という結果だった。

2) 2. 非侵襲的呼吸管理の開始時期についての検討：米国胸部学会のガイドライン¹⁾では6から7歳が目安となっているが、いつが安全というエビデンスは今のところない。

3. 国内の横隔膜ペーシングの実情の調査結果
平らの脊髄神経刺激装置を利用した症例報告
および亀井らが筋委縮性側索硬化症 (Amyotrophic Lateral Sclerosis: ALS) に対するSynaps社の装置を医師主導治験が施行された。

4. 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(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。

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ル投与直後に無呼吸となり、マスク換気困難のため、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、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。

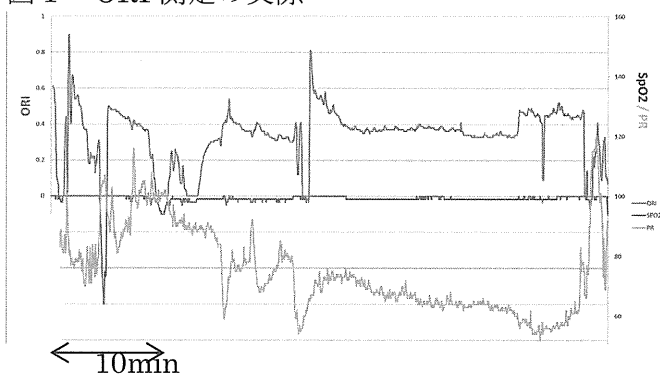
表1 患者の内訳

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

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

非侵襲的人工呼吸管理に関しては、インターフェースであるマスクや人工呼吸器本体の進歩などにより、他の疾患において乳児での成功例も散見されるが、低年齢時は気道確保が不確実な鼻マスク、鼻口マスクによる非侵襲的人工呼吸管理は、解剖学的に気道が狭く、軟弱な小児においては一定した換気の維持が困難であり、安全性の面で問題があると考えられる。本邦の調査では低換気の軽症例と思われる症例において、早期より非侵襲的人工呼吸管理を施行し

{① 総合研究報告書【H26-27】}

ている症例も存在するが、遺伝子検査や生理学的検査の診断症例を重ねて今後検討が必要である。

また、遅発型の症例においては低換気の発症が出生直後ではないため、気管切開時期が遅れる症例も存在する。また、遅発型においては精神発達遅滞や自閉傾向を合併することが多いが、非侵襲的呼吸管理（マスク BiPAP）が行われている症例が存在する。このような症例においてはマスク装着が困難であり、本人の安全性および家族の QOL が損なわれている可能性がある。今後発達障害児においても気管切開による人工呼吸管理が適切な方法であることを示し、医療従事者および家族への教育活動が重要である。

気管切開管理の安全性と発達への影響

気管切開の利点として確実な気道確保による安定した人工呼吸管理が可能であるが、気管切開管理における DOPE（Displacement, Obstruction, Pneumothorax, Equipment failure）や気管腕頭動脈瘻の合併症に関して医療従事者および在宅医療の現場での啓蒙活動をおこなう。同時に、小児気管切開による合併症として発達の遅れ、発声異常、言語発達の遅れ、誤嚥などの間違った認識が医療従事者の間でもあるため、早期気管切開による在宅管理の早期導入が発達予後に関係する可能性も検討していく。

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（アメリカ食品医薬局）が高位脊髄損傷による呼吸不全や ALS への適応を認め、我が国においても、2014 年より ALS 患者での医師主導型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。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。ロサンゼルス小児病院のグループは 2000 年～2012 年の間に CCHS 患者に対して胸腔鏡下の横隔神経ペーシング植え込み術を 18 例で行い、7 例で気

管切開抜去に成功している³⁾。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。

平成 27 年度に検討をおこなった ORI は酸素化の指標として CCHS の呼吸管理に有用性を検討するため、手術室の全身麻酔下の患者で ORI 測定をおこなったため、37 例中 34 例に測定が可能であった。麻酔からの覚醒時に大きく変動することから、意識下で体動の多い小児患者での有用性に関しては、今後データを蓄積して、検討していく必要があると推測された。ORI 測定には多波長（7～8 波長）を使用し計算しているため、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。その検討が今後必要と思われる、体動時の精度に関しては技術的に更なる進歩が必要となる可能性がある。

非侵襲的モニターで、酸素化を従来のパルスオキシメータで評価できなかったレベルの PaO₂ で 80mmHg 以上、SpO₂ で 100%以上のレベルを評価できるため、CCHS をはじめとして、呼吸不全患者の検査機器そしてモニタリング機器として有用と思われる。

平、光山らは脊髄神経刺激装置を使用して、上位頸髄損傷による中枢性呼吸不全患者らに横隔膜ペーシングの植え込み手術を 5 例におこない、終日もしくは夜間の人工呼吸器からの離脱に成功している^{4), 5)}。脊髄神経刺激装置は Medtronic 社 Itrel 3, model 7425, Medtronic 社 X-trel, Model3470 を使用している。また亀井らは ALS 患者に横隔膜ペースメーカーの植え込み手術を医師主導治験でおこない、その臨床効果を検討しているところである。この手術は Synaps 社の横隔膜ペースメーカーを腹腔鏡下に左右に 2 本ずる電極を植え込み、ALS 患者の呼吸筋麻痺の進行を抑え、人工呼吸器装着時期を先送りし、生存期間の延長をはかる目的で使用している。現在その長期効果を観察中である。

E. 結論

CCHS 診療ガイドライン案を作成した。CCHS の呼吸管理のうち横隔膜ペーシングの国内での経験がきわめて少ないが、患者の QOL を改善する呼吸管理の 1 つの方法として期待される。

{① 総合研究報告書【H26-27】}

Masimo 社の開発した ORI は酸素化の新しい指標として 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。

- 1.特許取得なし
- 2.実用新案登録なし

文献

- 1) Weese-Mayer D, et al. An official ATS Clinical Policy Statement: Congenital central hypoventilation syndrome. Am J 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発達予後と呼吸管理. 第55回日本小児神経学会 2013年5月
- 3) Nicholson K, et al: Thoracoscopic placement of phrenic nerve pacers for diaphragm pacing in congenial central hypoventilation syndrome: J Pediatr Surg 50: 78-81, 2015
- 4) 光山哲滝, 他: 脊髄神経刺激装置を利用した横隔膜ペーシングの試み: 臨床脳神経外科 31:1179-1183, 2003
- 5) Taira, et al: Phrenic nerve stimulation for diaphragm pacing with a spinal cord stimulator, technical note, Surg Neurol 59: 128-132, 2003

F.健康危険情報

特になし

G.研究発表

4.論文発表

鈴木康之: 気管切開管理・呼吸器管理中の子どもの観察と評価. フィジカルアセスメントと救急対応 及川郁子 (監修) 中山書店 東京 2014年 84-85

2.学会発表

1) 鈴木康之: ワークショップ より快適な呼吸管理を目指して 横隔膜ペーシング 第47回日本小児呼吸器学会 平成26年10月25日 東京

2) 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

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	気管切開管理・呼吸器管理中の子どもの観察と評価.	及川郁子(監修), 西海真理, 伊藤龍子(編集)	フィジカルアセスメントと救急対応	中山書店	東京	2014	84-85
長谷川久弥	気道系の先天異常	吉原重美	小児の咳嗽診療ガイドライン	診断と治療社	東京	2014	
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	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	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
Amimoto Y, Okada K, Nakano H, Sasaki A, Hayasaka K, Odajima H.	A case of congenital central hypoventilation syndrome with a novel mutation of the PHOX2B gene presenting as central sleep apnea.	J Clin Sleep Med.	10	327-9	2014
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
Hasegawa H, Henmi N, Tsuruta S, Miyoshi Y, Yamada Y, Muto J, Wasa M.	Breathing intolerance index in healthy infants.	Pediatr Int.	56	227-9	2014
Hasegawa H, Nagase Y, Sakai M, Henmi N, Tsuruta S.	Tracheoplasty using the thymus against tracheo-esophageal fistula due to necrotizing tracheobronchitis in a very low birth weight infant.	Pediatr Pulmonol.	49	E135-9	2014

Matsui H, Hiroma T, Hasegawa H, Ogiso Y.	Decreased granulomatous reaction by polyurethane-coated stent in the trachea.	Pediatr Int.	56	819-21	2014
Matsui J, Nakahara S, Kikuoka N, Tsutsui H, Furukawa O, Kitamura S, Yanagi T, Koshida S, Hasegawa H.	Efficacy of bronchial fibroscope in esophageal fistula caused by necrotizing bronchitis.	Pediatr Int.	56	105-107	2014
長谷川久弥	超低出生体重児の長期予後－新生児・乳幼児期肺機能障害の将来的影響－	日本未熟児新生児学会雑誌	26	36-43	2014
山田洋輔 長谷川久弥	喉頭軟化症に対する Yttrium-Aluminum-Garnet (YAG) レーザー喉頭形成術施行例における Breathing Intolerance Index (BITI) の検討.	小児呼吸器学会雑誌	25	93-99	2014
山田洋輔 長谷川久弥	鼻呼吸障害と口呼吸 鼻呼吸障害および口呼吸の治療 小児科医の立場から	JOHNS	30	447-451	2014
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) 33
- B 疫学 (早坂清, 佐々木綾子) 35
- C 病態 (早坂清, 佐々木綾子) 36

第2章 症状

- A 呼吸中枢障害 (山田洋輔, 長谷川久弥) 38
- B 呼吸中枢障害以外の合併症 (山田洋輔, 長谷川久弥) 40

第3章 診断

- A 総論 (早坂清, 佐々木綾子) 42
- B 遺伝子検査 (早坂清, 佐々木綾子) 43
- C 呼吸生理学的検査 (山田洋輔, 長谷川久弥) 45

第4章 治療

- A 総論 (山田洋輔, 長谷川久弥) 48
- B 呼吸管理法 51
 - 1 気管切開による人工換気療法 (鈴木康之) 51
 - 2 非侵襲的人工呼吸療法 (鈴木康之) 52
 - 3 横隔膜ペーシング (鈴木康之) 54
 - 4 呼吸管理法の定期的な見直し (山田洋輔, 長谷川久弥) 56
- C 薬物療法 (鈴木康之) 58

第5章 予後

- A 発達予後 (早坂清, 佐々木綾子) 59
- B 生命予後 (早坂清, 佐々木綾子) 60

(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、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.