

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）

総合報告書

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 CCHS 16 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

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。

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委縮性側索硬化症(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: $\text{PaO}_2 < 60 \text{ mmHg}$.
-

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

