

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性がある。

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, 遺伝子変異を検出し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

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、コルネリアデラング症候群 1 例、ミラーディンカー症候群 1 例、骨形成不全 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。

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せず，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.

{ 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 #
25PARAM	21	19	14 (73.4%)	9 (47.3%)	8 (42.1%)	2 (10.5%)
26PARAM	31	15	4 (26.7%)	9 (60%)	4 (26.7%)	2 (13.3%)
27PARAM	39	16	3 (18.8%)	5 (31.2%)	3 (18.8%)	8 (50%)
28PARAM	1	1	0	1 (100%)	0	0
30PARAM	1	1	0	1 (100%)	0	0
31PARAM	3	1	0	0	1 (100%)	0
32PARAM	2	1	0	0	0	1 (100%)
33PARAM	5	4	0	3 (66.7%)	0	1 (33.3%)
NPARAM	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

