

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。今後も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 I (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とは関連しなかった。

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 VR CO₂、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

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

1. 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 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

