

## 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<sup>1)</sup> 山田洋輔<sup>1)</sup> 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SpO<sub>2</sub>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

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 CO<sub>2</sub>: VR CO<sub>2</sub>)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 CO<sub>2</sub>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(SpO<sub>2</sub>)と経皮または呼気終末二酸化炭素分圧(EtCO<sub>2</sub>)または経皮的二酸化炭素分圧(TcPco<sub>2</sub>)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 CO<sub>2</sub>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EtCO<sub>2</sub>またはTcPco<sub>2</sub>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EtCO<sub>2</sub>またはTcPco<sub>2</sub>の低下を認め過換気であり、その一方で4例は低換気でEtCO<sub>2</sub>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、SpO<sub>2</sub>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。EtCO<sub>2</sub>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SpO<sub>2</sub>90%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 CO<sub>2</sub>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る。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。ワンポイントの血液ガスなど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

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

### 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. 2<sup>nd</sup> International Joint Symposium. Tokyo. 2014.5.

3) Y Yamada, H Hasegawa, N Henmi, et al: Quantitative evaluation of the ventilatory response to CO<sub>2</sub> in preterm infants. 13<sup>th</sup> 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 14<sup>th</sup> 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

二

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

