

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。

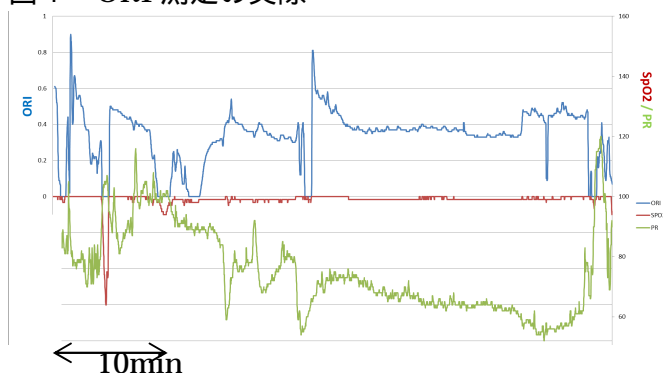
表 1 患者の内訳

	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、インターフェイ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

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 (アメリカ医食品医薬局) 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。

{ 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

1. 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

