

{ 1 分担研究報告書【H28】 }

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）

先天性中枢性低換気症候群（CCHS）の診断基準・ガイドライン・重症度分類の確立 （分担）研究報告書

先天性中枢性低換気症候群における呼吸管理と発達予後

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

先天性中枢性低換気症候群(Congenital Central Hypoventilation Syndrome: CCHS)において、遺伝子変異を認めた症例に対し、より安全な呼吸管理法を検討するため、当院で遺伝子検査を受けた症例を対象に発達予後調査を行った。遺伝子変異を認めた115例のうち、アンケートの他、臨床経過、主治医への聞き取り調査から回答を得られた83例を検討した。25PARMの症例では非侵襲的人工呼吸管理を行われている症例に発達遅滞を多く認めた。26PARMとNPARMでは生後早期に気管切開を施行し、人工呼吸管理を施行した症例に発達良好例が多い傾向を示した。また、全体的に日齢0から人工呼吸管理を施行した症例に発達良好例が多い傾向を示した。適切な呼吸管理を行われていないことによる精神発達遅滞を認める症例もあり、早期に診断して適切な人工呼吸管理を行うことが重要であり、遺伝子検査は有用と考える。また、適切な人工呼吸管理法を模索するとともに今後ガイドラインを作成していく必要がある。

A.研究目的

先天性中枢性低換気症候群（congenital central hypoventilation syndrome: CCHS）は neurocristopathy（神経堤関連疾患）のひとつで、呼吸の調節と自律神経系の障害を特徴とする。罹患率は欧米では約5～20万出生児あたり1人と推定され¹⁾、日本においては少なくとも約15万出生児あたり1人と推定される²⁾。病因は染色体4p12に位置するPHOX2Bの遺伝子変異である。症例の90%以上には、20個のポリアラニン鎖における4～13個のポリアラニン伸長変異（polyalanine repeat expansion mutation: PARM）が検出され、残り10%以下には非ポリアラニン伸長変異（non-polyalanine repeat expansion mutation: NPARM）が検出される。PARMではアラニン伸長数に比例して重篤であり、伸長数の大きいPARMとNPARMも概ね重篤である。臨床的には、睡眠時の低換気もしくは無呼吸を特徴とし、神経堤細胞の分化異常からHirschsprung病や神経芽細胞腫の合併や自律神経系の障害によるさまざまな合併症が認められる。

神経発達予後に関しては、神経発達の障害が原疾患によるものか、不適切な呼吸管理による低酸素脳症の結果によるものか、判断には困難なところがあるが、国外からは、CCHSによる軽度の知的な障害が報告されている^{3, 4)}。一方、国内では、苛原らは学齢期以上の17例に後方視的に調査を行い、気管切開症例は正常から重度発達遅滞まで認めたが、気管切開の時期が遅いほど遅滞が重篤である傾向を認め、非侵襲的人工呼吸管理を行った全症例では、境界域～中等度の発達遅滞を認めたと報告している⁵⁾。また、私達は25PARMを有する19例について調査し、8例（42%）に精神運動発達遅延を認めた⁶⁾。25PARM有する症例では、遺伝子変異としては軽症型であるが、症状が非典型的であることから、診断や治療が速やかに施行されず、低酸素による中枢神経系障害を起こしたものと考察した。これらの解析は、一部の症例に過ぎないことから、国内のCCHS全体の神経予後について調査する必要性がある。そこで、その他の遺伝子型の症例についても主治医へのアンケート調査および主治医への聞き取りを行い、遺伝子

{ 1 分担研究報告書【H28】 }

型と発達予後との関連，また呼吸管理法による予後への影響について検討した．

B.研究方法

2003年～2015年に当院でPHOX2B遺伝子を解析し，遺伝子変異を検出した115症例の主治医にアンケートによる調査を依頼した．一部は，主治医に直接聞き取り調査を行った．回答が得られなかった症例については，遺伝子検索依頼時に得られた臨床情報をもとに解析し，最終的に83例を対象とし検討した．遺伝子は既報に従い解析し⁷⁾，遺伝子型を25PARM，26PARM，27PARM，NPARMに分類して調査した．調査項目としては，呼吸管理法，気管切開の有無および時期，合併症の有無，発達(DQおよびIQ)について検討した．発達評価では，発達指数(DQ)85以上を正常，70-84を境界，70未満を遅滞とした．DQは未施行であっても，主治医により明らかに正常発達と診断された症例は正常，明らかに発達遅滞と評価された症例は遅滞に分類した．

(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ており，個人情報には匿名化している．

C.研究結果

対象となった83例の遺伝子変異の内訳は，25PARM 19例，26PARM 24例，27PARM 35例，NPARM 5例であった．全体では男女差を認めなかったが，25PARMでは男女比は14:5と有意に男性が多かった．出生状況に関しては，83例中正期産70例，早産5例，不明8例であり，また，出生体重は83例中，低出生体重児は13例，不明は10例であり，また遺伝子型との関連は認めなかった．症状発現時期は25PARMでは新生児期発症が12例，新生児期以降発症が7例であったが，26PARMとNPARMでは不明な症例9例を除いてすべて新生児期発症であった．ヒルシュスプルング病の合併は25PARMには認めず，26PARMでは5例，27PARMでは18

例，NPARMでは4例に認められた．不整脈や徐脈の合併は25PARMには認めず，26PARMで2例，27PARMで7例，NPARMで1例に認められた．肺高血圧は25PARMで2例，26PARMで1例，27PARMで1例，NPARMで1例に認められた．てんかんは27PARMで2例に認められた．

遺伝子型と非侵襲的人工呼吸管理の有無，さらに発達予後との関連を調べた．非侵襲的人工呼吸管理を行っていた症例は25PARMで12例(63%)，26PARMで6例(25%)，27PARMで7例(20%)，NPARMで1例(20%)，全体で26例(31%)であり，25PARMに多い傾向を認めた．発達遅滞は25PARM 8例(42.1%)，26PARM 6例(25%)，27PARM 9例(25.7%)，NPARM 2例(40%)に認められた．遺伝子型における発達予後に統計学的に有意差は認めなかったが，25PARMに発達遅滞が多い傾向が認められた．

気管切開の有無と発達予後との関連を検討した．気管切開を施行された48例中，正常発達は19例(40%)，境界は10例(21%)，遅滞は15例(31%)，不明は4例(8%)であった．気管切開を施行していない35例中，正常発達は9例(26%)，境界は3例(8%)，遅滞は9例(26%)，不明は14例(40%)であった．気管切開の有無と発達予後との関連は認められなかった．

気管切開の時期について検討した．生後6か月未満に施行した症例では発達正常は13例，境界は7例，遅滞は6例，不明は4例であった．生後6か月以降で施行した症例では発達正常が4例，境界が3例，遅滞が7例，不明が0例であった．気管切開の時期についても差は認められなかった．

人工呼吸管理を開始した時期を日齢0，日齢1以降に分類して比較を行った．時期が不明な症例は8例であった．人工呼吸管理を日齢0で行った症例は50例で発達正常は21例，発達境界は9例，発達遅滞は6例，発達不明は14例であった．日齢1以降から行った症例は25例で，発達正常は6例，発達境界は4例，発達遅滞は10例，発達不

{ 1 分担研究報告書【H28】}

明は5例であった。日齢0から呼吸管理を開始した症例に発達正常が多い傾向を認めた。

D. 考察

日本におけるCCHSの発達予後について、詳細な報告は認めないことから、主治医へのアンケートおよび一部は聞き取りにより調査した。発達遅延を示す症例が約30%存在し、必ずしも良い成績とは言えない結果であった。米国胸部疾患学会の提言では、出生後数年間は気管切開による確実な人工呼吸管理を推奨している。新生児～乳児期のマスクによる非侵襲的人工呼吸管理は気道確保が不確実であることや、顔面骨の成長障害・変形を来すため、非侵襲的人工呼吸管理への移行は夜間のみ人工呼吸管理が必要な患者で、入眠時の呼吸管理が安定している、6～8歳以降を推奨している⁹⁾。米国からの報告では、新生児期から適切に管理された20症例で検討が行われ、全検査IQ 84.9 ± 23.6 (平均 \pm SD)と学童期における軽度の認知機能の低下が報告された¹⁾。更に、2015年、乳幼児31症例(平均月齢 25.0 ± 8.5 か月、6-40 か月)が解析され、Bayley 発達検査では、心的尺度 83.35 ± 24.75 、運動尺度 73.33 ± 20.48 と報告されている。これらのことから、CCHSの発達においては、疾患自体に基づく軽度の中枢神経系の障害が推定される。しかし、今回の検索からは、国内の治療成績は欧米の成績に比し有意に低く、疾患自体による障害を越える発達障害(低酸素脳症?)が確認され、原因の究明と対策の立案が必要である。

今回、検索対象とした症例の背景に関して、全症例における男女差では有意差を認めなかったが、既報と同様に25PARMでは男性が女性の約3倍と有意に高頻度であった。PARMでは、アラニンの伸長数に比例し重篤である事が知られ、24-25PARMでは、合併症も少なく、不完全浸透を示し、

発症には他の遺伝および環境因子の関与が考えられる。女性ホルモンは呼吸賦活化作用を有することが知られており、また経口避妊薬(プロゲステロン)により二酸化炭素に対する換気応答が改善したCCHSの2症例が報告されている⁷⁾。これらのことから、25PARMにおいては男性であることは発症の危険因子となることが考えられる。

在胎週数に関しては、早産は3例のみで、ほとんどの症例が正期産で出生しており、出生時期による発達予後への影響はないものとする。

症状発現時期は25PARMにおいては、新生児期以降に発症する症例を認め、26PARMおよびNPARMの症例では不明を除き、すべて新生児期に発症していた。また、ヒルシュスプルング病、不整脈徐脈やてんかんは26PARM以上とNPARMに認められ、25PARMには認められなかった。肺高血圧は25PARMにも認められたが、肺高血圧は長期間の低換気による結果と考えられた。また、遺伝子型と発達予後との関係であるが、25PARMでは、最も高頻度に発達遅延を示す症例が多く認められた。この遺伝子型では、非侵襲的人工呼吸管理を受けた症例(63%)が他の遺伝子型の症例よりも多く存在する。遺伝子型からの観点では軽症型の変異であり、症状は非典型的であり、合併症も少なく、遅発性(late onset CCHS)の症例も認められる。これらのことから、診断が遅れたり、適切な呼吸管理(侵襲的人工呼吸管理)が施行されなかったりしたことが関与しているものとする。症例の経過は示さないが、生下時に示した睡眠時低換気(無呼吸)が経過中に改善(消失)した症例も存在する。こうした症例に対して、侵襲的人工呼吸管理の施行を医療者側に躊躇させるのかもしれない。一方、米国においては、25PARMの症例は正常発達を遂げており、むしろ他の遺伝子型において神経学的評価スコアが低いという結果が報告されている⁴⁾。

出生後数年間は気管切開による確実な人工呼吸管理を推奨されていることから、気管切開有無と発達予後について検討したところ、25PARMでは、

{ 1 分担研究報告書【H28】 }

気管切開した症例では、発達遅滞が認められなかった。全体をみると、気管切開を施行している症例では、正常に発達している症例が19例(40%)、発達遅滞が15例(30%)であり、気管切開未施行例では、正常に発達している症例が9例(26%)、発達遅滞が9例(26%)と、統計学的有意差は認めなかった。茅原らは、学齢期以上の17例に後方視的に調査を行い、気管切開施行例では正常発達から重度発達遅滞まで認め、気管切開の時期が遅いほど遅滞が重篤である傾向を認め、非侵襲的人工呼吸管理を行った症例には全例境界域～中等度の発達遅滞を認めたと報告している⁸⁾。

気管切開の有無による発達予後に、有意差を認めなかったことから、次に気管切開の時期について検討した。生後5か月までに切開した症例では、約50%が正常発達となっており、約25%に発達遅延を認めている。生後6か月以降に切開した症例では、正常発達例が少なく、発達遅延例が多い。有意差は認めなかったが、早期の気管切開の施行が勧められるデータと考える。

さらに、呼吸管理を開始した時期を検討したところ、日齢0から開始していた症例では正常発達が42%で、遅滞は12%であり、日齢1以降に開始した症例では正常発達が24%で、遅滞が40%であった。早期介入された症例で正常発達が多い傾向を示すことより、睡眠時無呼吸を呈していた場合、できるだけ早期に介入し、ためらわずに侵襲的人工呼吸管理を行うことが神経学的予後の改善につながると考えられる。

E. 結論

神経発達予後について調査しえた83例を検討した。適切な呼吸管理を行うことにより、神経発達障害を回避できる可能性があるため、早期診断が重要であり、より正確に診断するため、遺伝子検査は有用である。診断確定後は早期に気管切開を行った上で人工呼吸管理を行うことが重要であり、また、適切な人工呼吸管理法を模索するとともに今後ガイドラインを作成していく必要性

があると考える。

文献

- 1) Vanderlaan M, et al: Epidemiologic survey of 196 patients with congenital central hypoventilation syndrome. *Pediatr Pulmonol* 37: 217-229, 2004.
- 2) Simokaze T, et al: Genotype-phenotype relationship in Japanese patients with congenital central hypoventilation syndrome. *J Hum Genet* 60: 473-477, 2015.
- 3) Zelko FA, et al: Congenital central hypoventilation syndrome: neurocognitive functioning in school age children. *Pediatr Pulmonol* 45: 92-98, 2010.
- 4) Charnay AJ, et al: Congenital central hypoventilation syndrome: neurocognition already reduced in preschool-aged children. *CHEST* 149: 809-815, 2016.
- 5) 長谷川久弥, 川崎一輝, 井上壽茂他: 先天性中枢性肺胞低換気症候群(オンディーヌの呪い)の全国アンケート調査, 日本小児呼吸器疾患学会誌, 19: 80, 2008.
- 6) Weeze-Mayer DE, et al: Idiopathic congenital central hypoventilation syndrome: analysis of genes pertinent to early autonomic nervous system embryologic development and identification of mutations in *PHOX2B*. *Am J Med Genet A* 123: 267-278, 2003.
- 7) Straus C, et al: chemosensitivity recovery in Ondines' curse syndrome onder treatment with desogestrel. *Respir Physiol Neurobiol*. 171: 171-174, 2010
- 8) 苛原香ら: 本邦における先天性中枢性低換気症候群の精神発達予後と呼吸管理. *脳と発達* 47:343-347, 2015.
- 9) Weeze-Mayer DE, Berry-Kravis EM,

{ 1 分担研究報告書【H28】}

Ceccherini I et al : An official ATS clinical policy statement: congenital central hypoventilation syndrome. Am J Respir Crit Care Med 181: 626-644, 2010.

F.健康危険情報

特になし

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

なし

2.学会発表

1)早坂清,下風朋章,佐々木綾子,目黒亨,長谷川久弥,平工由香,吉川哲史:日本における先天性中枢性低換気症候群について:疫学および遺伝子型と臨床型の関係.第119回日本小児科学会学術集会,札幌:2016年5月13日~15日

2)佐々木綾子,下風朋章,三井哲夫,早坂清.先天性中枢性低換気症候群における神経学的予後について.第61回日本新生児成育医学会・学術集会,大阪,2016年12月

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

