

{ 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

表題 先天性中枢性低換気症候群(CCHS)の重症度分類のための 覚醒時低換気の検討

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

CCHSは睡眠時の低換気が主症状であるが、重症例では覚醒時にも低換気を認める。本研究班では、覚醒時にも人工呼吸管理を必要とする症例を重症に分類しているが、国内症例でその評価がなされている症例は少ない。重症度分類のために、覚醒時低換気の評価方法の確立とその実態の検討を行った。

対象は遺伝子検査にてCCHSと診断された17例である。25PARM 2例、26、27PARM計11例、30、31、33PARM計3例、Non PARM 1例で、年齢中央値1歳7か月（2か月～5歳9か月）であった。覚醒時にSpO₂とEtCO₂ (TcPCO₂)を連続モニタリングし、SpO₂ <95%、EtCO₂ (TcPCO₂) >45mmHgの症例を覚醒時低換気(+)とした。(+)群、(-)群について診療録から後方視的に検討した。

(+)群は10例(59%)、(-)群は7例(41%)であった。25PARMは全例が(-)群であったが、26、27PARMは7例(26、27PARMにおいて64%)、30PARM以上は全例が(+)群であった。(+)群は2歳3か月、(-)群は6か月と年齢中央値が高かった。(+)群の8例はCCHS診断時には覚醒時低換気が認知されておらず、6例は睡眠時のみの呼吸管理であった。発達を評価しえた1歳6か月以上の児では、(+群)には発達遅滞を5/8例に認めたと、(-)群では1/4例に認めるのみであった。

CCHSの覚醒時低換気は、遺伝子的には中等症である26、27PARMでも64%に認め、高PARMでは必発であった。その多くは乳児期には認知されず、成長とともに明らかになった。覚醒時低換気はCCHSの診断確定後も定期的な評価を行い、早期発見、呼吸管理の見直しが必要である。

A.研究目的

・目的

CCHSにおける覚醒時の低換気の評価方法の確立とその実態を把握すること

・背景

CCHSの主症状は睡眠時の低換気であるが、重症例では覚醒時にも低換気を呈し（覚醒時低換気）呼吸管理を必要とする症例がある。覚醒時低換気が起きている症例では、低換気のダメージ

が蓄積し、成長発達への影響や肺高血圧などへの進展のリスクがあると考えられる。以上のことから、本研究班では、覚醒時にも人工呼吸管理を必要とする症例を「重症」と分類している。しかし、CCHSは高二酸化炭素血症や低酸素血症に対する換気応答の障害があるため、低換気が起きていても呼吸苦を認めず、保護者や担当医から認識されていないことがある。さらにCCHSの希少性のために、覚醒時低換気自体の認識も低いのが現状である。本研究では、CCHSにおける覚醒時低換

{ 1 分担研究報告書【H28】}

気の評価方法の確立とその実態について把握することを目的とした。

B.研究方法

・対象(表1)

遺伝子検査にて CCHS と診断され、当院にて精査を行った 17 例である。これは、未就学児では国内で遺伝子診断されている症例の 37%にあたる。遺伝子変異は、25PARM 2 例、26、27PARM 計 11 例、30、31、33PARM 計 3 例、Non PARM 1 例で、年齢中央値 1 歳 7 か月(2 か月~5 歳 9 か月)であった。全例が気管切開からの人工呼吸管理を受けていた。覚醒時低換気が指摘され、覚醒時にも人工呼吸管理を行っていた症例が 2/17 例(12%)であった。

・方法

安静覚醒時に SpO₂ と EtCO₂ (TcPCO₂)を連続モニタリングした。安静覚醒時は、座位でテレビ、絵本を見るなど、座位でできる遊びをしながら過ごす状態、とした。SpO₂ は PalmSAT™、EtCO₂ は CapnoTrue®、TcPCO₂ は TCM TOSCA にて測定した。二酸化炭素のモニタリングは、EtCO₂ を優先とし、リークが多いなど正確な測定ができない場合に TcPCO₂ のモニタリングを行った。モニタリング時間は、安静覚醒時が保てる間とした。

モニタリングの間は、医療者または家族がモニタと本人を注視し、SpO₂ が 80%を切る場合、そのほかの異常を感じた場合には速やかに中止し、人工呼吸管理を開始する、こととした。

検査中に SpO₂ <95%、EtCO₂ (TcPCO₂) >45mmHg となる症例を覚醒時低換気(+)とした。(+)群、(-)群について診療録から後方視的に検討した。

(倫理面への配慮)

本研究では、標準的な検査方法のみを用いているため検査のための特別な配慮は不要である。家族には、通常の検査施行のため、さらに研究に利

用することについての情報提供を行い、文書にて同意を得た。

C.研究結果

検査は有害事象なく安全に終了した。覚醒時低換気の一例を図 1 に示し、結果のまとめを表 2 に示した。(+)群は 10 例(59%)、(-)群は 7 例(41%)であった。(+)群は平均 96.9 分、(-)群は平均 99.3 分のモニタリングを行った。(+)群の年齢中央値は 2 歳 3 か月、(-)群は 6 か月であり、(+群)の年齢中央値が高かった(図 2)。

遺伝子変異型では、25PARM は全例が(-)群であったが、26、27PARM は 7 例(同遺伝子型の中で 64%)、30PARM 以上は全例が(+群)であった(図 3)。

(+)群の 8 例(80%)は CCHS 診断時には覚醒時低換気が認知されておらず、6 例は睡眠時のみの呼吸管理であった。発達を評価しえた 1 歳 6 か月以上の児では、(+群)には発達遅滞を 5/8 例に認めしたが、(-)群では 1/3 例にのみ認めた。

D.考察

今回の検討では、覚醒時低換気を 59%に認めた。対象に、遺伝子的に軽症である 25PARM が少なかったことなどの影響も考慮されるが、覚醒時の低換気が決して稀ではないことが明らかになった。遺伝子変異型においては、遺伝子的には軽症の 25APRM には覚醒時低換気を認めず、中等症であるとされる 26、27PARM 以上では高率に認め、30PARM 以上では必発であった。26PARM 以上の症例では覚醒時低換気を疑い評価することが必要である。

年齢中央値では、覚醒時低換気を認める群の方が、そうでない群よりも高値であった。このことは、覚醒時低換気が診断時ではなく成長後に明らかになる、という特徴があることを示唆すると考えられた。覚醒時低換気を認めた症例の保護者からは、テレビなどに意識が集中すると顔色が悪くなる印象がある、という訴えが多い。これは成長

{ 1 分担研究報告書【H28】}

後に意識を集中できるようになり覚醒時低換気が顕在化した、という仮定を成り立たせるものであり、今後の検討課題である。

覚醒時低換気を認める群では、そうでない群に比べて発達遅滞の割合が高かった。さらに、認める群で発達遅滞のあった3例のうち2例は覚醒時にも人工呼吸管理が行われている症例であり、認めない群で発達遅滞のあった1例は、M-CM 症候群という発達遅滞が主症状の一つである先天性疾患であった。以上から、覚醒時低換気があり、覚醒時に呼吸管理がなされていない、つまり低換気のダメージが蓄積している症例は、発達遅滞の高リスクである、という可能性が示唆された。

今回の検査機器は NICU や人工呼吸器管理を行う小児科病棟では比較的使用頻度の高い機器が多かった。検査における重篤な有害事象もなく、覚醒時低換気の評価方法として利用できるものと考えられた。また、覚醒時低換気が神経予後に関与している可能性があることは、本研究班による覚醒時の人工呼吸を必要とする症例を、「重症」と分類することの妥当性を示していると考えられた。

E. 結論

CCHS における覚醒時低換気について検討した。覚醒時低換気は決して稀ではなく、26PARM 以上では積極的にその有無を検索するべきである。覚醒時低換気は、成長後に明らかになることも多く、診断時のみならず、定期的に評価し、早期発見に努める必要がある。また、覚醒時低換気は神経予後に関与している可能性があり、覚醒時低換気が疑われる場合には積極的に呼吸管理を行うべきであると考えられた。

今回の検査方法は、覚醒時低換気の評価方法の標準になりえるものであり、結果は本研究班の重症度分類の妥当性を支持するものであると考えられた。

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：早産児の呼吸機能の観察ポイント・周産期領域の新しい検査法、新生児 11. 横隔膜電氣的活動 (Electrical activity of diaphragm: Edi) . 周産期医学

2. 学会発表

1) Yamada Y, Hasegawa H, Henmi N, et al. Factors affecting the respiratory center in congenital central hypoventilation syndrome. The 15th International Congress of Pediatric Pulmonology, Napoli, Italy, June, 2016.

2) 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) における覚醒時低換気についての検討 . 第 49 回日本小児呼吸器学会学術集会、富山、2016.10.

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

症例数 (n)	17
検査時年齢中央値	1歳7か月 (2か月-5歳9か月)
遺伝子変異 (n)	25PARM*(2), 26, 27PARM(11) 30, 31,33PARM(3), Non PARM(1)
覚醒時低換気の認知 (n)	2 (12%)
気管切開/マスク換気	17 / 0
睡眠時のみ人工換気(n)	15
覚醒時も人工換気(n)	2

*PARM: polyalanine repeat expansion mutation

表1：対象の患者背景

遺伝子診断されたCCHSで、当院にて覚醒時低換気の有無を検査しえた未就学児17例（国内症例の約37%）

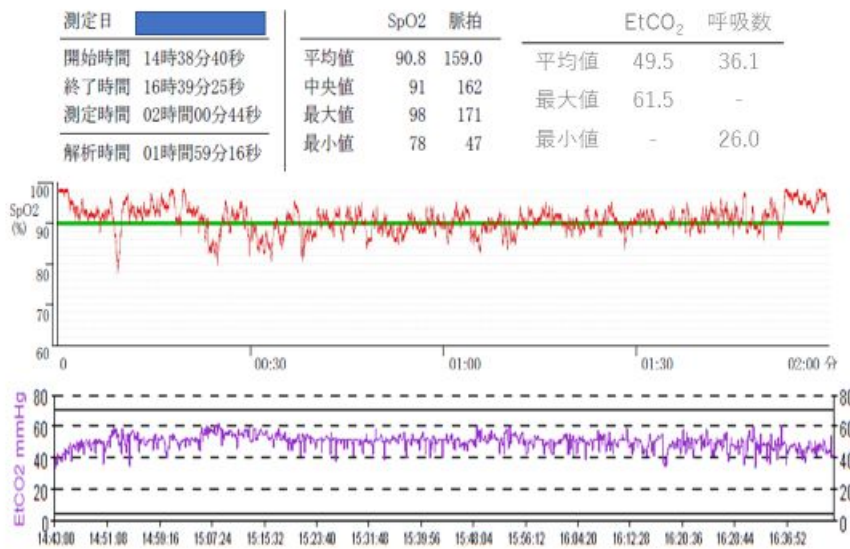


図1：覚醒時低換気の1例

検査開始直後からSpO₂は90%前後で推移し、EtCO₂は開始後から上昇が始まり50mmHg前後で安定した。

{ 1 分担研究報告書【H28】}

	(+) 群	(-) 群
症例数 (n)	10 (59%)	7 (41%)
男/女 (n)	5/4	4/3
平均測定時間	96.9分	99.3分
検査時年齢 中央値	2歳3か月	6か月
遺伝子変異 (PARM)	26, 27, 30, 31, 33	25, 26, 27, Non PARM
発達遅滞* (n)	5/8 (62.5%)	1/4 (25%)

*1歳6か月以上で発達を評価しえた症例

表2：結果のまとめ

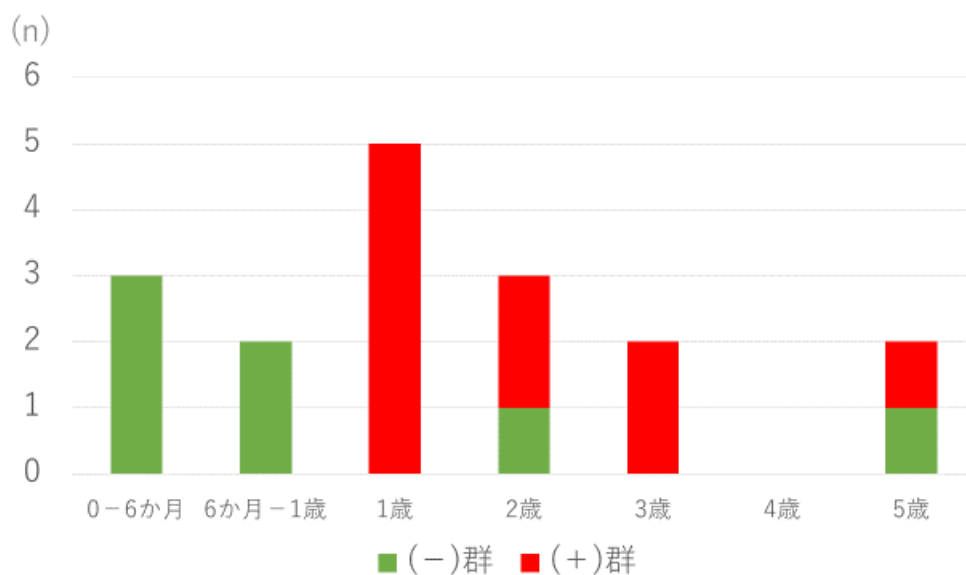


図2：年齢による覚醒時低換気の分布
1歳以上で高率に覚醒時低換気を認める。

{ 1 分担研究報告書【H28】}

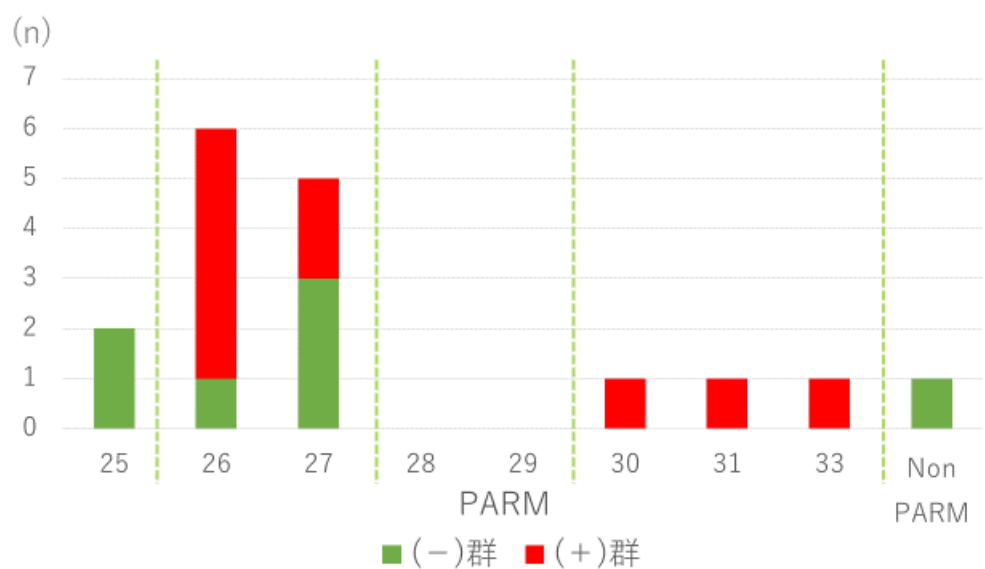


図3：遺伝子変異による覚醒時低換気の分布

遺伝子的に中等症である26、27PARMでも半数以上に、高PARMでは覚醒時低換気は必発であった。

