

{ 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

CCHS の呼吸管理方法：横隔神経ペーシングの有用性

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

CCHS の呼吸管理方法の 1 つの横隔神経ペーシングは普及していない。国内の唯一の植え込みを行った患者の経過をまとめた。横隔神経ペーシングに関して文献的な考察を行い、国内では 1 名のみだが、海外では 18% に使用されている状況と、Avery 社 Mark 、Atrotech 社 Atrostim、Synaps 社 NeuRX DPS の臨床実績を比較検討した。NeuRX DPS は横隔膜に直接刺激してペーシングするシステムで 2014 年に国内 ALS 患者で治験が行われ、呼吸不全の適応で現在許認可を申請中である。今後の CCHS への横隔神経ペーシングの普及が期待される。

先天性中枢性低換気症候群（Congenital Central Hypoventilation Syndrome: CCHS）の呼吸管理方法で、横隔神経ペーシング（Diaphragm Pacing: DP）の有用性が多く報告されているが、わが国には報告がほとんどない。海外での CCHS で DP の状況、CCHS 以外の適応状況と日本での導入の今後の可能性を検討する。

B. 研究方法

自験例が 11 歳時に DP を導入して、11 年となった。その経過、現状、問題点をまとめた。自験例以外での海外での横隔神経ペーシングの挿入状況、成績を文献検索し、検討した。また、2016 年 7 月に米国 University Hospitals Case Medical Center の Onders 医師が日本呼吸療法医学会での講演および情報交換会議をおこない、検討をおこなった。

（倫理面への配慮）

患者データの個人が特定できないように配慮した。

C. 研究結果

症例は 23 歳男児、出生直後より無呼吸があり気

断で人工肛門造設。4 か月国立小児病院へ転医し、炭酸ガス換気応答検査で CCHS の診断。6 か月気管切開、9 か月 Soave 手術。12 か月在宅人工呼吸管理で退院。2005 年 8 月 3 日 11 歳時に、ロサンゼルス小児病院に渡米し、DP の両側胸腔鏡下植え込み術を施行。9 月 27 日からペーシングを開始し、12 月夜間のフルペーシングとなる。2006 年 1 月 5 日気管切開抜去。以後外来で経過観察。2012 年 5 月夜間のペーシング不良で緊急入院。ペーシング不良の原因は上気道閉塞が最も疑われたが、その後鼻マスクによる NPPV による呼吸管理を併用または DP のバックアップ器として導入した。以後は日中も体調不良時にはペーシングをおこない、NPPV の併用は行っていない。2016 年 3 月大学を卒業し、2017 年より医療系専門学校に入学している。

{ 1 分担研究報告書【H28】}

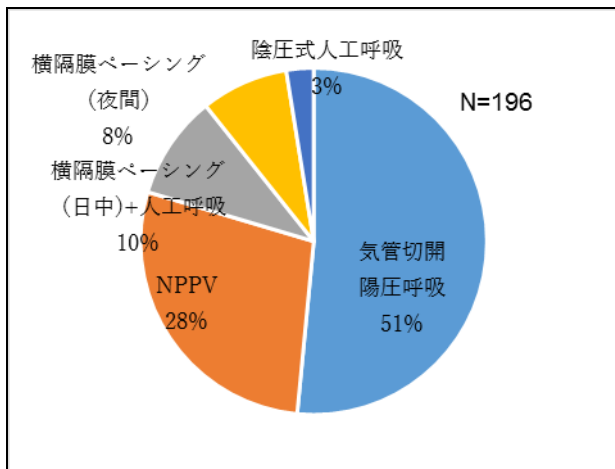


図1 米国、米、独、仏、伊、英、スペイン、豪、デンマーク、スイスにおける呼吸管理状況¹⁾

2002年の米国、ドイツ、フランス等の海外における196例の呼吸管理法の調査では気管切開陽圧呼吸が51%、NPPVが28%、横隔膜ペーシングが18%、陰圧式人工呼吸器が3%であった。横隔膜神経ペーシング18%のうち約半数の8%が夜間のペーシング、残り10%が日中ペーシング、夜間陽圧人工呼吸管理をおこなっていた。

一方我が国の状況は2006年に長谷川らがおこなった調査によると症例数が35で、気管切開陽圧呼吸が21例(58%)、NPPV14例(39%)、横隔膜ペーシングに関しては1例(3%)のみであった。

2016年4におこなわれた我が国のCCHS患者の実態調査121例の中では横隔膜神経ペーシング1例のみであり、わが国では未だ普及していない治療と言える。

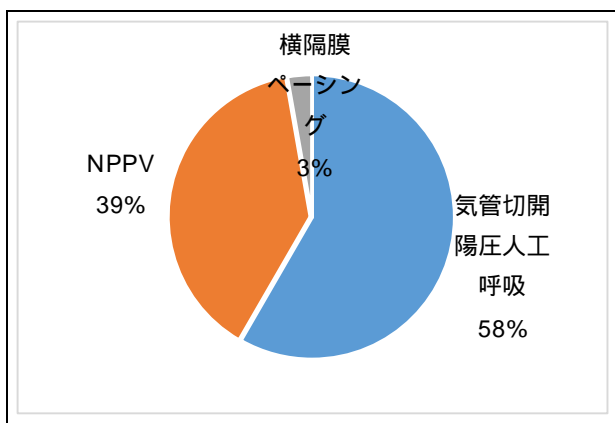


図2 国内CCHS患者の呼吸管理法 (N=35)²⁾

D. 考察

横隔膜神経ペーシングは患者自身の横隔膜を呼吸器として使用する呼吸管理法である。横隔膜ペーシングで呼吸管理が十分にできると、気管切開を抜去することが可能である。基本的には横隔膜神経を電氣的刺激により横隔膜を収縮させるため、横隔膜神経が正常で、横隔膜の筋肉が正常という条件が必要である。先天性中枢性低換気症候群以外の適応疾患として、C1-2レベルの高位頸髄損傷があり。また最近では筋委縮性側索硬化症(ALS)横隔膜機能不全があげられている。

横隔膜神経ペーシングの歴史は1948年にSarnoffがポリオの患者に使用されたのが1966年Glennらにより高周波誘導型DPが開発され、米国Avery社が40年間に2000例以上の実績がある。また、FinlandのAtrotech社が200例の実績がある。

Avery社は左右の横隔膜神経に電極の植え込み手術を胸腔鏡下でおこなう³⁾。体外式のトランスミッター本体は重量540gで携帯性に優れ(図1)9Vの電池によるバッテリー駆動で、左右1個電池を使用し、通常使用で電池交換は1か月である。トランスミッター本体からの左右の出力刺激を円形コイル状のアンテナ(図2)を通して腹部皮下に植え込んだレシーバーを刺激する。左右胸腔内の横隔膜神経に装着した電極はリード線で500円玉大のレシーバーと接続し、レシーバーは左右の上腹部皮下に植え込みをおこなう(図3)。

ペーシング手術後、ペーシング開始時期は術後6~8週後に初期ペーシング1~2時間をおこない、1週間に30~60分毎徐々にペーシング時間を延長し、18から24週後に夜間フルペーシングとなる。

ロサンゼルス小児病院において、1980年よりCCHS患者にDP植え込み手術をおこなっており、1988年までは両側開胸手術だったが、それ以降は胸腔鏡下に手術を18例おこなった。Diepらはそのうちフォローしている患者18例(男児10例、

{ 1 分担研究報告書【H28】 }

女兒 8 例) の解析をおこなった。植え込み手術は 9 か月から 23.5 歳でおこない、平均年齢が 9.6 ± 6.4 歳、最長 34 年間継続している患者は 36 歳である。18 例中 14 例が継続使用しており、1 名が BMI 39 の肥満のため、ペースング不良となり NPPV に移行している。気管切開を抜去できた症例は 18 例中 13 例(72.2%)である。



図 1 Avery 社 transmitter

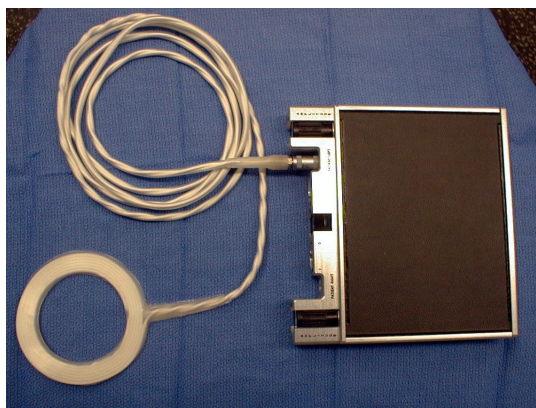


図 2 Tranmitter 本体およびリング状アンテナ



図 3 胸腔内横隔神経に装着する電極および腹部皮下に植え込むレシーバー

Arotech 社の Atrstim PNS V2.0 (図 4) は横隔神経を全周をとりまくように刺激電極を装着し (図 5) 神経の周囲 4 箇所を順次ペースングすることにより、電極刺激による感度低下によるペースング不良を防ぎ、24 時間使用可能なシステムとなっている。1990 年より使用されていて、まだ臨床例は少ないが、CCHS および頸髄損傷患者で多く使用されている。



図 4 Arotech 社 Atrstim PNS V2.0

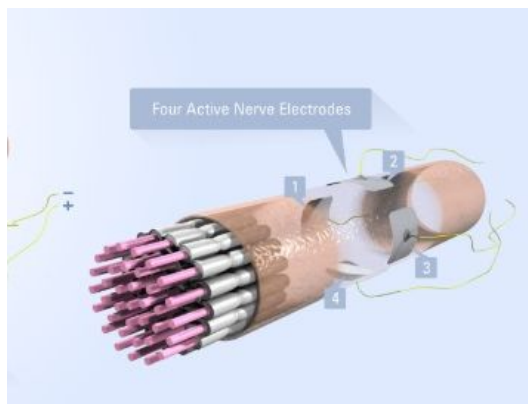


図 5 4 電極システム

近年、米国 Synaps 社が NeuRX DPS を開発し、米国 FDA の認可を受け、頸髄損傷患者 323 例、ALS 患者 181 例で毎月 20 から 30 症例を植え込み術が行われている (図 6)。NeuRX DPS は腹腔鏡下で手術をおこなう。両側横隔膜にマッピングをおこない、刺激ポイントを探し、左右の横隔膜のその部分に 2 本ずつ電極を植え込む手術である (図 7)。本体は体外式で、24 時間ペースングが可能である。

{ 1 分担研究報告書【H28】}



図6 Synaps社 NeuRX

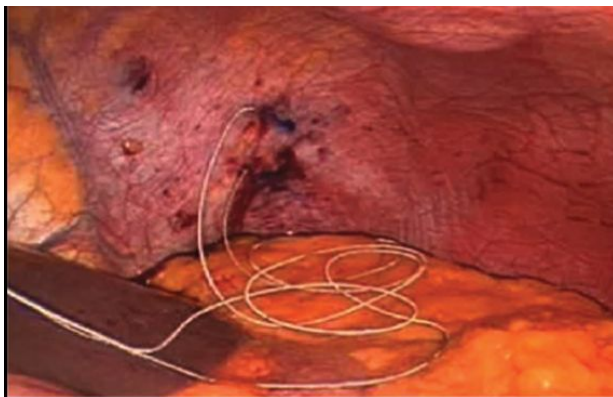


図7 腹腔鏡下に横隔膜マッピング後電極装着

また、横隔膜筋電図をモニタリングすることにより、術後横隔神経麻痺等の患者における横隔膜筋力回復を経時的に測定することも可能である。本システムは既に我が国で2014年にALS患者で医師主導治験が行われ、5名に植え込み手術をこなった。2016年7月に日本呼吸療法医学会でOndars医師が講演をおこなった。その後海外でのSynaps社のNeuRX®の臨床実績をもとに、現在薬事認可の申請中であり、2017の年内には薬事承認の見込みである。

DPの問題点を以下に列挙する。 植え込み手術とともに横隔神経を損傷する可能性がある。しかし、今のところその報告はない。 Averyのシステムでは長時間のペースングは同一刺激による刺激閾値の上昇や横隔膜筋の疲労により、換気量が低下する可能性がある。 ペースングによ

り横隔膜が強く収縮することにより、胸腔内圧が強い陰圧となり、気管の虚脱をおこすことがある。

ペースング時期が早いと成長により、ペースング不良を起こす可能性があるため5歳以上の導入が望まし。 国内にはDP装置、附属品おメンテナンスや購入の体制が整っていない。 現状では国内認可されておらず、保険医療となっていないため、自費診療扱いである。当該患者がロサンゼルス小児病院で11年前に胸腔鏡下の植え込み術を行った時は\$145,089費用がかかっている。内訳はDP装置費用\$64,846、病院費(入院、看護、検査)\$70,000、医師診療、麻酔、手術費用が\$10,243であった。

まとめ：

CCHSの患者に11歳時にロサンゼルス小児病院で、DP植え込みを行った患者は順調に経過している。今後我が国でのCCHS患者へのDP普及が期待され、現在Synaps社のDPが2017年の許認可に向けて準備中である。

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

2. 学会発表

1) 鈴木康之：在宅呼吸管理 - 安全で快適な小児在宅・人工呼吸管理を目指して .呼吸・モニタリングセミナー - 新生児・小児～成人まで：基礎と実践 - .東京, 2016.11.26

2) 鈴木康之：CCHSの呼吸管理法 先天性中枢性低換気症候群(CCHS)最近の知見～診断と治療を考える～ .第120回日本小児科学会総会 .東京 2017.4.15

3) セミナー座長 Onders RP: Diaphragm pacing - 横隔膜ペースングによる新たな呼吸療法 .第38回日本呼吸療法医学会 .愛知 2016.7.17

{ 1 分担研究報告書【H28】}

H.知的所有権の取得状況（予定を含む）

- 1.特許取得
- 2.実用新案登録
- 3.その他

参考文献

- 1) Vanderlaan M, Holbrook CR, Wng M, et al. Epidemiologic survey of 196 patients with congenital central hypoventilation syndrome. *Pediatr Pulmomol* 2002;37:217-29.
- 2) 長谷川久弥，川崎一輝，井上壽茂、等
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雑誌* 2008；19;80-84.
- 3) Shaul D, Danielson PD, McComb J, et al. Thoracoscopic placement of phrenic nerve electrodes for diaphragmatic pacing in children. *J Pediatr Surg* 2002; 37: 974-8..
- 4) Diep B, Wang A, Kun S, et al. Diaphragm pacing without tracheostomy in congenital central hyperventilation syndrome patients. *Respiration* 2015; 89:534-8.
- 5) Nicholson K, Nosanov LB, Bowen KA, et al. Thoracoscopic placement of phrenic nerve pacer for diaphragm pacing in congenital hypoventilation syndrome. *J Pediatr Surg* 2015;50: 78-81 .

