

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）

総括報告書

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 に関する研究

研究代表者：長谷川 久弥 東京女子医科大学東医療センター新生児科教授

研究要旨 先天性中枢性低換気症候群（congenital central hypoventilation syndrome: CCHS）は、呼吸中枢の先天的な異常により主に睡眠時に、重症型では覚醒時にも低換気をきたす疾患である。有病率は、5～20万人に1人と推定されている。典型例では新生児期より発症するが、乳児から成人期に発症する非典型例も存在する。CCHSは、国内では診断・治療指針が策定されておらず、統一された治療・管理が行われていない。的確な診断・治療・管理が欠如すると、低酸素脳症を惹起し、神経系に不可逆的なダメージを与え、脳性マヒや発達遅延の原因となる。患者本人および家族にとっても負担となり、福祉支援も必要であり、大きな社会的損失にもなりうる。本研究ではCCHSの診断基準、重症度分類、診療ガイドラインを作成する。これにより、速やかな診断が可能となり、統一された治療・管理を行うことにより、低酸素脳症の減少、患者の予後改善が期待される。

研究分担者

早坂 清・山形大学医学部・名誉教授
佐々木綾子・山形大学医学部・准教授
鈴木康之・国立成育医療研究センター
集中治療部・部長
山田洋輔・東京女子医科大学東医療
センター新生児科・助教

など、多様性が認められる（早坂清他 日本小児科学会誌 2011）。また、7アラニン以上の伸長変異では、不整脈などの合併症が多く認められることが知られており、診断・治療・管理法の確立が必要である。米国では、治療指針が作成されているが、日本国内では様々な診断・治療・管理が行われており、治療指針の作成が求められる（Hasegawa et al. *Pediatr Int* 2011）。これまで早坂らによるCCHS研究班により、日本におけるCCHSの診断、治療、管理のガイドラインの作成、標準的な医療の普及および患者家族の会の支援等が行われてきた。しかし、CCHSは遺伝子変異型によっても臨床症状が異なるため、それぞれの症例に合わせた診断・管理・治療法が求められる。本研究では全国からCCHS症例を紹介される主要施設を中心に、遺伝子変異型と臨床的特徴を明らかにし（早坂、佐々木担当）炭酸ガス換気応答の遺伝子変異型別特徴、年齢的な変化を検討する。同時にCCHSの診断・治療指針のさらなる検討を行う。（長谷川、山田担当）また、呼吸管理法の実態調査を行い、安全な呼吸管理法を周知し、顔面の変形などの合併症についても検討を行う（鈴木担当）。これらの情報を患者家族会等に提供し、CCHS患者により安全で質の高い医療の提供を目的とする。今年度はこれらを基にCCHSの診療の手引き 2017年度版の作成を行う。診断基準、重症度分類については成人の肺胞低換気症候群と共通化を図る。

A. 研究目的

CCHSでは、呼吸の化学的調節機構が障害され、主に睡眠時に低換気を呈する。2003年、Amielら（Amiel et al. *Nat Genet* 2003）続いて私達（Sasaki et al. *Hum Genet* 2003）により *PHOX2B* 変異が病因であることが確認された。*PHOX2B* は、呼吸中枢や自律神経系の形成に重要な役割を有している転写調節因子である。多くは突然変異であり、私達は、精子形成時における不等姉妹染色分体交換が主な発生機構であることを明らかにしてきた（Arai et al. *J Hum Genet* 2007；*J Hum Genet* 2010）。しかし、最近、約25%は変異のモザイクの親からの遺伝であることが報告され（Bachetti et al. *J Mol Med* 2011）、遺伝子解析は診断の確定に加え、遺伝カウンセリングの面からも重要性が増している。一方、臨床的には、5アラニン伸長変異では無症状のもの、新生児期の一過性の低換気そして感染症罹患時に再び低換気が顕在化するもの、遅発性のもの

B. 研究方法

1. 診断について

(1) *PHOX2B* 遺伝子診断法 (早坂清、佐々木綾子担当)

CCHSを疑われた国内の殆ど症例に対して、遺伝子診断は山形大学医学部で検索されており、データが集積されている。病因遺伝子*PHOX2B*変異を有する症例、検出されなかった症例について、臨床的特徴を集積・分析し、診断基準・重症度分類を確立する。最初に、*PHOX2B*変異を有する症例と有しない症例の臨床的特徴および、臨床診断に指標となる情報を明らかにする。次に、*PHOX2B*変異を有する症例において、遺伝子変異型と臨床的特徴を明らかにする。さらに、遺伝子解析では、新規の遺伝子変異も検出されており、関連を明らかにする必要がある。

(2) 炭酸ガス換気応答試験による診断 (長谷川久弥、山田洋輔担当)

炭酸ガス換気応答試験は炭酸ガスの蓄積に対する分時換気量の増加を測定することにより、呼吸中枢の機能を定量的に評価する方法である。長谷川らは再呼吸法を用い、正常新生児における炭酸ガス換気応答値の測定を行い、正常値を報告している。CCHSにおいては、この換気応答値の低下が存在することが示されている。病因遺伝子*PHOX2B*変異を有する症例に対して炭酸ガス換気応答試験を施行し、炭酸ガスに対する反応性と遺伝子変異型との関連を調べる。CCHSにおける換気反応の年齢的な変化について知見はなく、年齢の異なる症例を対象とし、経年齢的な変化について考察する。

2. 治療および管理について (鈴木康之担当)

人工呼吸方法は、気管切開陽圧人工呼吸管理、気管切開以外では鼻マスク、フェースマスク、横隔膜ペーシングなどが行われているが、症状、年齢に応じた治療指針を策定し、低酸素脳症を回避することが重要である。遺伝子型によっては、巨大結腸症や自律神経症状が多く、また神経芽細胞腫の合併も認められることから、遺伝子型を考慮した呼吸管理法を検討する。現在、CCHSに対する治療法は呼吸管理が大部分を占める。しかし、国内では、気管切開による安全な呼吸管理法が徹底されておらず、低酸素脳症や顔面骨の変形などの障害が少なからず散見される。実態を調査し、安全な呼吸管理法を周知する。また、在宅でのモニタリング法の開発などにより安全な呼吸法を検討する。

倫理面への配慮

これらの研究について、山形大学医学部および東京女子医科大学の倫理委員会の承認を得ている。また、研究対象者の保護者から文書による承諾を得ている。

C & D. 研究結果及び考察

1. 診断について

PHOX2B 遺伝子変異、炭酸ガス換気応答試験を中心に CCHS の診断基準、重症度分類の確立を試みた。これらを日本小児呼吸器学会内に立ち上げた CCHS ワーキンググループで検討を行った。また、第 120 回日本小児科学会学術集会 (2017.4. 東京) において CCHS に関するシンポジウムが開かれ、議論を深めた。CCHS 家族会の全国集会である CCHS ファミリー会 (2017.4. 東京) において、将来的な内科への移行(transition)の問題も含め、成人の肺胞低換気症候群研究班代表者も交えた議論を行い、今後の連携と更なる検討の必要性が確認された。今年度は難病指定されている肺胞低換気症候群の中に CCHS の項目を作成した。

2. 治療および管理について

非侵襲的人工換気、気管切開、横隔膜ペーシングなどについて、診断法と同様に第 120 回日本小児科学会学術集会 (2017.4. 東京) において CCHS に関するシンポジウムが開かれ、議論を深めた。また、CCHS 家族会の全国集会である CCHS ファミリー会 (2017.4. 東京) において、医療関係者と患者本人、家族を交えたカンファレンスを行い、議論を深めた。横隔膜ペーシングについては、我が国における横隔神経電気刺激装置適正使用指針を作成した (後述、2018.3.)。

3. 診断基準、重症度分類、診療の手引きの作成

CCHS の診断基準、重症度分類は、成人の肺胞低換気症候群との共通の診断基準、重症度分類を作成し、難病指定されている肺胞低換気症候群に CCHS の項目が作成された (後述)。これまでの検討をふまえ、CCHS 診療の手引き 2017 年度版 (後述) を作成した。

E. 結論

CCHS 診療の手引き 2017 年度版を作成した。今後、さらなる検討を加え、CCHS の統一された診断、管理がなされ、予後改善に寄与することが期待される。

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：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. 知的財産権の出願・登録状況

特許取得無し

実用新案登録無し

先天性中枢性低換気症候群(CCHS)診療手引き

2017.12 版

厚生労働省CCHS研究班

代表研究者 長谷川久弥(東京女子医科大学東医療センター新生児科)

分担研究者 早坂清(山形大学小児科)

分担研究者 佐々木綾子(山形大学小児科)

分担研究者 鈴木康之(国立成育医療研究センター集中治療部)

分担研究者 山田洋輔(東京女子医科大学東医療センター新生児科)

目次

第1章 概念

- A 概念 (早坂清, 佐々木綾子)
- B 疫学 (早坂清, 佐々木綾子)
- C 病態 (早坂清, 佐々木綾子)

第2章 症状

- A 呼吸中枢障害 (山田洋輔, 長谷川久弥)
- B 呼吸中枢障害以外の合併症 (山田洋輔, 長谷川久弥)

第3章 診断

- A 総論 (早坂清, 佐々木綾子)
- B 遺伝子検査 (早坂清, 佐々木綾子)
- C 呼吸生理学的検査 (山田洋輔, 長谷川久弥)
- D 診断基準 (山田洋輔, 長谷川久弥)

第4章 治療

- A 総論 (山田洋輔, 長谷川久弥)
- B 呼吸管理法
 - 1 気管切開による人工換気療法 (鈴木康之)
 - 2 非侵襲的人工呼吸療法 (鈴木康之)
 - 3 横隔膜ペーシング (鈴木康之)
 - 4 呼吸管理法の定期的な見直し (山田洋輔, 長谷川久弥)
- C 薬物療法 (鈴木康之)

第5章 予後

- A 発達予後 (早坂清, 佐々木綾子)
- B 生命予後 (早坂清, 佐々木綾子)

(執筆担当者, 敬称略)

第1章

A 概念

Key point

- ・先天性中枢性低換気症候群 (CCHS) は neurocristopathy 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。
- ・呼吸の化学的調節機構の障害により睡眠時低換気を呈する。
- ・Hirschsprung 病, 神経芽細胞腫, 自律神経障害を合併することがある。
- ・*PHOX2B* 遺伝子変異による優性遺伝性疾患で、多くは de novo の変異である。

【概念】

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。呼吸の調節は、覚醒時には血中の炭酸ガスや酸素濃度および pH などに対応した化学的な調節機構、肺伸展受容器を介する調節機構、および大脳を含む上位構造からの調節機構により制御され、Non-REM (Non-rapid eye movement) 睡眠時には、主として化学的調節機構により制御される。CCHS は、1970 年に Mellins らによつてはじめて報告され¹⁾、呼吸の化学的調節機構の遺伝的な障害により肺泡低換気を呈する疾患である。睡眠時の低換気もしくは無呼吸を特徴とし、循環・呼吸器疾患、神経筋疾患、代謝性疾患、先天奇形などが除外される。新生児期に睡眠時低換気で気付かれることが最も多いが、換気障害に気付かれず、肺高血圧や心不全で気付かれたり、apparent life threatening event (ALTE)を呈する例も存在する。多くは新生児期に発症するが、乳児期～成人期に発症する遅発性 (later-onset CCHS: LO-CCHS) の症例も存在する²⁻⁴⁾。

神経堤細胞の分化異常から Hirschsprung 病 (約 20%)、神経芽細胞腫 (約 6%)、自律神経系の異常などの合併症を伴う場合があり、自律神経系の異常としては、心拍の呼吸性変動低下、洞結節不全、房室ブロック等の不整脈、便秘、胃食道逆流症、低体温、発汗異常、体温調節障害、痛覚異常、瞳孔異常、涙液分泌異常などがある²⁻⁴⁾。また、低血糖や食後高血糖などの報告もあり、前者は高インスリン血症、後者は自律神経障害による血糖調節機構の障害が考えられている⁵⁾。

PHOX2B 遺伝子変異による優性遺伝の疾患であり、多くは de novo の変異である。2003 年、Amiel らにより神経堤細胞の分化・誘導および RET 遺伝子の発現に関わる調節因子、*PHOX2B* 遺伝子の変異が報告された⁶⁾。同年、Sasaki ら⁷⁾ および Amiel ら⁸⁾ により、同遺伝子の変異であることが確認された。当初、検査法の問題から変異が検出されない症例も存在したが、約 90% の症例には *PHOX2B* 遺伝子のポリアラニン伸長変異、約 10% には frameshift 変異や点変異などの非ポリアラニン伸長変異が検出される。

診断は呼吸機能検査を用いた炭酸ガス換気応答試験もしくは遺伝子解析に基づく。

治療は、睡眠時もしくは覚醒時も含めた呼吸管理が基本である。合併症には個別に対応する。呼吸管理や不整脈等の管理が適切に行われれば、疾患自体に基づく軽度の認知障害を認めるものの、生命予後は良好である⁹⁾¹⁰⁾。

(文献)

1) Mellins RB, et al: Failure of automatic control of ventilation (Ondines' curse): report of an infant born with

this syndrome and review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 1970; 49: 487-504.

2)Weese-Mayer DE, et al: An official ATS clinical policy statement: Congenital central hypoventilation syndrome Genetic basis, diagnosis, and management. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 181: 626-644.

3)Weese-Mayer DE, et al: Congenital central hypoventilation syndrome. *GeneReviews* <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1427/>

4)Rand CM, et al: Congenital central hypoventilation syndrome: a neurocristopathy with disordered respiratory control and autonomic regulation. *Clin Chest Med.* 2014; 35: 535-545.

5)Gelwane G, et al: Intermittent hyperglycemia due to autonomic nervous system dysfunction: a new feature in patients with congenital central hypoventilation syndrome. *J Pediatr* 2013; 162: 171-176.

6)Amiel J, et al: Polyalanine expansion and frameshift mutations of the paired-like homeobox gene *PHOX2B* in congenital central hypoventilation syndrome. *Nat Genet* 2003; 33: 459-461.

7)Sasaki A, et al: Molecular analysis of congenital central hypoventilation syndrome. *Hum Genet* 2003; 114: 22-26.

8)Weese-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* 2003; 123: 267-278.

9) Zelko FA, et al: Congenital central hypoventilation syndrome: neurocognitive functioning in school age children. *Pediatr Pulmonol* 2010; 45: 92-98.

10)Charnay AJ, et al: Congenital Central Hypoventilation Syndrome: Neurocognition Already Reduced in Preschool-Age Children. *Chest* 2015. doi:10.1378/chest.15-0402

B 疫学

Key point

- ・欧米では約 5～20 万出生児当たり一人
- ・我が国では少なくとも約 15 万出生児当たり一人

【疫学】

欧米の報告によると、罹患率は約 5～20 万出生児当たり一人と推定されている¹⁾。日本における罹患率は少なくとも約 15 万出生児当たり一人と推定される²⁾。遅発性など診断されない症例も存在し、罹患率はより高いと考える。民族間の差はないと考える。

(文献)

1)Vanderlaan M, et al: Epidemiologic survey of 196 patients with congenital central hyperventilation syndrome. *Pediatr Pulmonol* 2004; 37: 217-229.

2)Shimokaze T et al: Genotype-phenotype relationship in Japanese patients with congenital central hypoventilation syndrome. *J Hum Genet* 2015; 60: 473-477.

C 病態

Key point

- ・CCHS の病態は *PHOX2B* 遺伝子変異により、呼吸中枢と自律神経系が障害される。
- ・ポリアラニン伸長変異 (PARM) が約 90% に、非ポリアラニン伸長変異 (NPARM) が約 10% に検出される。
- ・PARM では伸長数に比例し重症となり、NPARM の殆どは重症である。

【病態】

覚醒時の呼吸は、血中の炭酸ガスや酸素濃度および pH などに対応した化学的な調節機構、肺伸展受容器を介する調節機構および大脳を含む上位構造からの調節機構により制御されるが、Non-REM 睡眠時には、主として化学的調節機構により制御される。本症の基本的な病態は、呼吸中枢における血中の炭酸ガス、酸素濃度および pH の情報の統合および換気応答の障害と考えられる¹⁾。

病因は、染色体 4p12 に位置する *PHOX2B* 遺伝子 (MIM 603851) 変異である²⁾。この遺伝子は約 5Kb の大きさで、3 つのエクソンから構成され、9 個と 20 個のアラニンからなる 2 つのポリアラニン鎖および homeobox を一箇有する転写調節因子をコードしている。この遺伝子は RET 遺伝子の発現調節および後脳の形成、特に呼吸中枢を含めた自律神経系の分化や発達において重要な役割を担っている。中枢神経系では呼吸の化学的調節に関与する脳幹部のニューロン (最後野や孤束核)、ノルアドレナリン神経系、第 VI、XI 神経を除く脳運動神経など、末梢神経系では第 1、2、3 脳神経の遠位感覚神経節、自律神経系 (交換神経、副交感神経、内臓神経) の神経節 (血中酸素分圧をモニタする頸動脈小体を含む) などに発現している。本症例の MRI 検査では、視床下部、後部視床と中脳、尾部縫線と青斑核、外側延髄、傍小脳脚核橋と小脳、島皮質と帯状回皮質など、それぞれ呼吸や自律神経系の調節に連携して作用する部位の変化が報告されている³⁾。

症例の約 90% には、*PHOX2B* 遺伝子の 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 mutation: PARM) が検出される。残り約 10% には frameshift 変異や点変異の非ポリアラニン伸長変異 (non-polyalanine repeat mutation: NPARM) が検出される。症例は、変異のヘテロ接合体であり、優性遺伝形式をとる。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 も概ね重篤であり、これらの変異は完全浸透を示す。重篤な症例では、新生児期に発症し、巨大結腸症および不整脈などの自律神経系の障害を合併する頻度も高く、覚醒時にも呼吸管理を要することがある。一方、24PARM (4 個のアラニン伸長変異)、25PARM (5 個のアラニン伸長変異) および一部の NPARM では、不完全浸透浸透を示し、即ち変異を有していても必ずしも発症しない。また、新生児期以降に発症する遅発性 CCHS (LO-CCHS) や感染症や麻酔などを契機に発症する症例も存在する^{1, 2)}。

PARM の多くは de novo の変異であるが、約 25% はモザイクの親、保因者 (変異を有していても無症状な人) や遅発性 CCHS (LO-CCHS) 罹患者からの遺伝である^{4, 5)}。de novo 変異の殆どは父親由来であり、精子形成時の不等姉妹染色体分体交換によると考えられてきた⁶⁾。しかし、一部の變異およびモザイクは単なる組み換えでは説明されず、ポリアラニンをコードする反復配列が二次構造をとり、複製時や修復時に複製フォークの停止、異なる部位からの再開という生成機構が推測される⁷⁾。

病因が判明し、分子病態が明らかにされて来ている。27PARM 導入マウスでは、自律呼吸に重要な役割を果たしている延髄腹側における *PHOX2B* 陽性グルタミン酸作動性ニューロンの脱落が認められる⁸⁾。また、PARM

の in vitro の発現実験では 伸長した *PHOX2B* の転写因子としての作用の低下,凝集,核内移行の障害,野生型 *PHOX2B* に対する dominant-negative な作用が認められる⁹⁾. *PHOX2B* 遺伝子変異により,機能的な呼吸中枢の形成が障害されるものと考える.

(文献)

- 1)Weese-Mayer DE, et al: An official ATS clinical policy statement: Congenital central hypoventilation syndrome Genetic basis, diagnosis, and management. Am J Respir Crit Care Med 2010; 181: 626-644.
- 2)Amiel J, et al: Polyalanine expansion and frameshift mutations of the paired-like homeobox gene *PHOX2B* in congenital central hypoventilation syndrome. Nat Genet 2003; 33: 459-461.
- 3)Patwari PP, et al: Congenital central hypoventilation syndrome and the *PHOX2B* gene: a model of respiratory and autonomic dysregulation. Respir Physiol Neurobiol 2010; 173: 322-335.
- 4)Bechtti T, et al: Low amounts of *PHOX2B* expanded alleles in asymptomatic parents suggest unsuspected recurrence risk in congenital central hypoventilation syndrome. J Mol Med (Berl) 2011; 89 505-513: 505-513.
- 5)Meguro T, et al: Inheritance of polyalanine expansion mutation of *PHOX2B* in congenital central hypoventilation syndrome. J Hum Genet 2012; 57: 335-337.
- 6)Arai H, et al: De novo polyalanine expansion of *PHOX2B* in congenital central hypoventilation syndrome: unequal sister chromatid exchange during paternal gametogenesis. J Hum Genet 2007; 52: 921-925.
- 7)Mirkin SM: Expandable DNA repeats and human disease. Nature 2007; 447: 932-940.
- 8)Dubreuil V, et al: A human mutation in *Phox2b* causes lack of CO₂ chemosensitivity, fatal central apnea, and specific loss of parafacial neurons. Proc Natl Acad Sci USA 2008; 105: 1067-1072.
- 9)Trochet D, et al: Molecular consequences of *PHOX2B* missense, frameshift and alanine expansion mutations leading to autonomic dysfunction. Hum Mol.Genet 2005; 14: 3697-3708.

第2章 症状

A 呼吸中枢障害

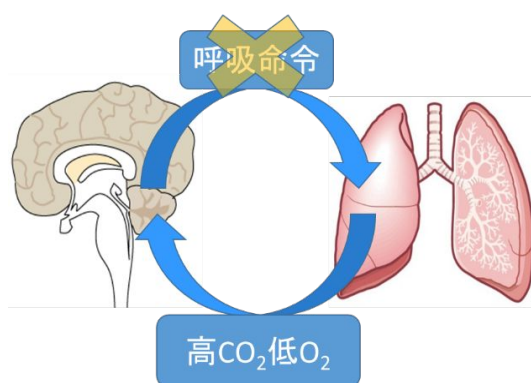
Key point

- ・CCHS の低換気は、延髄の呼吸中枢における先天的な障害によるものである。呼吸の化学性調節が障害されているため、低換気が生じていても呼吸困難は認めず、呼吸賦活は起こらない。
- ・低換気は軽症例では睡眠時のみであるが、重症例では覚醒時にも認める症例がある。特に 26PARM 以上の遺伝子変異型を有する患児では、覚醒時低換気がないか詳細な評価が必要である。
- ・低換気の重症度を正確に把握し適切な換気サポートが得られなければ、低換気によるダメージが蓄積し、神経・生命予後に大きな影響を与える。

【CCHS における低換気の特徴】

CCHS の低換気は延髄の呼吸中枢における先天障害、主に呼吸の化学性調節の障害が原因である。低換気は呼吸中枢が呼吸調節のメインとなる睡眠時に認めることが多く、覚醒時は呼吸中枢以外にも大脳などの上位中枢が働くために低換気が生じにくい。化学性調節の障害であり、高炭酸ガス血症、低酸素血症となっても CCHS には呼吸困難がなく、さらに呼吸賦活も生じないため、ひとたび低換気が生じると自力では回復できず進行し続ける症例も多い。

CCHS の低換気は、成長や全身状態によって変化する。典型例は新生児期発症であり、重篤な無呼吸発作のために気管挿管され、その後抜管困難となり疑われる。急性期は無呼吸発作となるが、新生児期をすぎ乳児期に入ると無呼吸は認めなくなり、一回換気量の低下する低換気へと症状が変化する。幼児期になると、テレビやゲームなど意識が集中する際に低換気を生じる症例を認める。また、運動時や呼吸器疾患罹患時にはより多くの換気量が必要になるが、CCHS ではその換気量を増やすことができないため、覚醒時でも低換気となることや睡眠時の低換気が重症になる。



高CO₂血症などによるfeed backがかからず、呼吸苦は感じないまま低換気が進行し続ける

図 CCHS における低換気の特徴

【低換気の重症度と評価法】

低換気の重症度は、低換気がいつ起きているかとその重症度を評価することが重要である。双方ともに、遺伝子変異型に影響を受け、PARM を有する症例では数が大きいほど、PARM よりは NPARM の方が重症度が高い傾向にあることがわかっている。

CCHS においては、軽症例では低換気は睡眠時のみに起こるが、重症例は覚醒時にも低換気を認める症例がある。CCHS では呼吸困難がないことや SpO₂ の低下が 90% 程度くらいでは顔色なども大きく変化しないため、覚醒時の低換気があるかどうかの判定を診察のみで判断するのは困難である。そのため、睡眠時と覚醒時の両方で低換気がないかを評価する必要がある。重症度の評価には SpO₂ や TcPCO₂、EtCO₂ の時間単位での連続モニタリングが有用である。ごく短時間のモニタ装着やワンポイントの血液ガス分析では、全体の状態を把握することはできない。

国内のデータでは、17 例の CCHS において 10 例が覚醒時の低換気を認め、そのうち 8 例が精査時まで覚醒時の低換気を認知されていなかった。そして、覚醒時の低換気を認める群の方が、そうでない群より発達遅滞を認めていた。25PARM 以外の遺伝子変異型では覚醒時の低換気を認めたため、26PARM 以上の症例では覚醒時の評価が重要である。睡眠時の低換気については重症度が幅広く、SpO₂ は睡眠時に呼吸管理されていない状況でも 90% 台で推移する軽症から、80% 台で推移する症例、SpO₂ の低下が止まらず呼吸管理を速やかに開始する必要がある重症例があった。TcPCO₂ や EtCO₂ のモニタリングでは、軽症例であっても低換気となってからは CO₂ が上昇し続ける症例がほとんどである。

【低換気による全身への影響】

低換気時の換気状態と低換気がおきるタイミングを把握し、適切な呼吸管理を行うことができれば、低換気の影響を最小限にとどめることができる。しかしそうでない場合には、低換気の蓄積により全身への影響がでる。詳細は後の項にも記載するが、不適切な呼吸管理のために低酸素血症による直接的な障害や高炭酸ガス血症による慢性的なアシドーシスによる全身の臓器障害が進む。その結果、成長発達障害や、特に肺高血圧からの心不全は生命予後に大きく影響する。呼吸管理が向上した現在は全身への影響は緩やかに進行することが多く、近年では青年期に肺高血圧を発症する症例が散見されている。

(文献)

- 1) Weese-Mayer DE, et al: An official ATS clinical policy statement: Congenital central hypoventilation syndrome. AmJ Respir Crit Care Med 2010; 181: 626-644.
- 2) 早坂清, 他: 先天性中枢性低換気症候群における PHOX2B 遺伝子異常について. 日本小児科学会雑誌 2011; 115, 769-776.
- 3) 長谷川久弥, 他: 先天性中枢性低換気症候群診療ガイドラインにおける呼吸ドックに関する研究. 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患政策研究事業「先天性中枢性低換気症候群の診断・治療・管理法の確立」に関する研究. 平成 26 年度総括研究報告書. PP23-28.
- 4) 長谷川久弥, 他: 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 難治性疾患政策研究事業「先天性中枢性低換気症候群の診断基準・ガイドライン・重症度分類の確立」に関する研究. 平成 28 年度分担研究報告書 2

B.呼吸中枢障害以外の合併症

Key point

- ・CCHS では、*PHOX2B* 遺伝子が自律神経の分化・誘導に与するため自律神経障害を合併することがある。
- ・合併症としては Hirschsprung 病、神経堤由来の腫瘍、不整脈などがある。合併率は大きい PARM 数、NPARM の方が高いことが明らかになっている。
- ・国内ではこれまで憤怒痙攣の合併が多いとされていたが、その中に気管軟化症であり積極的な呼吸器管理を必要とする症例があることがわかってきた。
- ・CCHS の診断時には合併症を疑わせる症状がなくとも検索を行うべきであり、重要な合併症については定期的に検査を行う必要がある。

【Hirschsprung 病】

海外のデータでは約 20%が合併するとされ、PARM より NPARM の方が罹患率が高く報告によっては 87 から 100%とされている。国内では、2007 年の全国調査においては、全体で 35%の合併率であった。PARM の中では 25PARM には Hirschsprung 病の合併はなく、26PARM で認めはじめ、27PARM 以上では合併率が高くなっている。Hirschsprung 病の合併やその重症度によって、頻回の手術、在宅中心静脈栄養、発達への影響などの CCHS の予後や QOL (quality of life) が左右されている。また、Hirschsprung 病の診断には至らなくとも、便秘は多くの CCHS に認める症状である。

【神経芽細胞腫】

神経堤由来の腫瘍である神経芽細胞腫などを合併する。PARM では 1%の合併率であるのに対して NPARM では 50%という報告がある。NPARM と PARM の中では 28PARM 以上で合併の報告があるため、そういった症例では胸腹部の画像検索が必要である。

【不整脈】

洞停止の合併があり、3 秒以上の洞停止は注意が必要である。26PARM で 25%、27PARM では 67%の合併率となっている。海外ではペースメーカーの挿入が多く、27PARM では 67%に挿入されているという報告がある。国内では報告例は少ない。突然死の原因となるため、注意すべき合併症である。ホルター心電図では 72 時間の検査が推奨されている。

【その他の自律神経障害】

瞳孔異常などの眼科的合併症、体温調節異常、発汗障害などがある。低血糖や甲状腺異常などの内分泌異常の報告もある。幼児期以降になり症状を訴えられるようになると、いわゆる自律神経失調症のような不定愁訴が表面化し、日常生活に困難を抱える症例もある。

【気道病変】

これまで国内では、啼泣時の低酸素発作、失神発作が憤怒痙攣であると診断された症例が多く対症療法がおこなわれてきた。しかし、CCHS10 例に対して気管支鏡を行ったところ、6 例に気管軟化症を認め、そのうち 3 例は high PEEP 療法などの積極的な呼吸管理を必要とした。6 例のうち 3 例は憤怒痙攣と診断されており、啼泣時の低酸素発作などがある症例では鑑別すべき疾患である。

(文献)

- 1)Weese-Mayer DE, et al: An official ATS clinical policy statement: Congenital central hypoventilation syndrome. AmJ Respir Crit Care Med 2010; 181: 626-644.
- 2)Hasegawa H, et al: Epidemiologic survey of patients with congenital central hypoventilation syndrome in Japan. Pediatrics Int 2012; 54, 123-126.
- 3)長谷川久弥, 他: 先天性中枢性低換気症候群診療ガイドラインにおける呼吸ドックに関する研究. 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患政策研究事業「先天性中枢性低換気症候群の診断・治療・管理法の確立」に関する研究. 平成 26 年度総括研究報告書. PP23-28.

第3章 診断

A 総論

Key point

- ・新生児期の呼吸障害の鑑別疾患として念頭に置く。
- ・neurocristopathy としての合併症も参考となる。
- ・診断は遺伝子検査と呼吸機能検査に基づく。

【総論】

CCHS の殆どは新生児期に発症することから、新生児期の呼吸障害の鑑別疾患として念頭に置くことが大切である¹⁾。睡眠時に低換気およびチアノーゼを認める症例や高炭酸ガス血症を認めるにもかかわらず、呼吸努力が認められない症例では、最初に循環器疾患、呼吸器疾患、神経・筋疾患、代謝性疾患、感染症、先天奇形を除外する。鑑別のために、血液ガス、X線検査、超音波検査、頭部MRI、脳波、聴性脳幹反応、アミノ酸分析、有機酸分析等の検査を行う。

乳児期以降に発症する LO-CCHS では、1)全身麻酔または中枢神経の抑制後、2)重篤な肺感染症の罹患、3)閉塞性無呼吸発作などを契機として睡眠時低換気が顕症化することがある。

呼吸障害の特徴として、覚醒時には呼吸状態は安定し、血中炭酸ガス分圧も正常である。しかし、睡眠時には低換気となり、血中炭酸ガス分圧が上昇するが、換気応答(呼吸促進反応)が認められない。睡眠時低換気はREM 期に軽減する。重症例では、覚醒時にも低換気が持続する。

CCHS は neurocristopathy のひとつであり、Hirschsprung 病は約 20%に合併が認められ、神経芽細胞腫などの神経堤細胞由来の腫瘍、喉頭軟化症、胃食道逆流症、対光反射消失、斜視・輻輳障害などの眼症状、不整脈などの自律神経系の障害を合併する。

確定診断は遺伝子検査もしくは呼吸機能検査に基づく。遺伝子診断では、*PHOX2B* 遺伝子変異を確認し、呼吸機能検査では、標準的な検査に加え、炭酸ガス換気応答試験を行い呼吸中枢の炭酸ガス負荷に対して換気量が増加する反応の異常を確認する。遺伝子検索では、変異により重症度が推定される。

(文献)

1)Weese-Mayer DE, Berry-Kravis EM, Zhou L, 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 2003; 123: 267-278.

B 遺伝子検査

Key point

- ・CCHS の遺伝子診断では *PHOX2B* 遺伝子変異の有無を検索する。
- ・ポリアラニン伸長変異が約 90%、非ポリアラニン伸長変異が約 10%を占める。
- ・遺伝子変異型により、重症度が推定される。

【遺伝子検査】

病因遺伝子 *PHOX2B* の変異の有無について検索する。約 90%の症例にはポリアラニン伸長変異(PARM)、約 10%には frameshift 変異(欠失や挿入)、ミスセンス変異、ナンセンス変異などの非ポリアラニン伸長変異(NPARM)が検出される。遺伝子診断は、検査機関があれば検体(血液)を郵送することで解析されるために簡便な方法である。現時点では、国内では山形大学医学部小児科学教室にて行われている。

検査手順としては、事前に依頼し、本人ないし保護者から書面にて遺伝子解析の承諾を得て、サマリーとともに EDTA 血液約 2 ml を 4℃ で郵送する。解析には約 2~3 週間を要する。

現在行われている解析では、*PHOX2B* の 3 つのエクソン部分を PCR で増幅し、各エクソンの塩基配列を決定する。解析波形より PARM および NPARM が明らかにされる。症例は変異のヘテロ接合体であり、複雑な変異では判読が困難となり、PCR で増幅した DNA 断片をプラスミッドにサブクローンし、塩基配列を決定する。

PARM では、4~13 ポリアラニン伸長変異(24~33PARM)が検出され、中でも 25~27 PARM が多い変異である^{1, 2)}。国内では 24PARM は検出されていない。遺伝子型と臨床型との関係では、伸長数が長いものほど重症で合併症も多く、完全浸透を示す。26PARM では、Hirschprung 病の合併頻度が高く、覚醒時にも呼吸管理を必要とする症例も存在する。生命予後に関わるものとして不整脈の合併頻度も高くホルター心電図などによる検査が必要である。一方、25PARM では、Hirschprung 病の合併は認めず、自律神経障害も稀である。但し、症状が非典型的なことがあり、新生児期に発症しても経過中、睡眠時低換気が改善したり、遅発性(LO-CCHS)の症例も存在し、適切な治療が行われず精神運動発達の障害を呈する症例も多い。不完全浸透を示し無症状の保因者も存在することもあり、家族内検索が求められる。

NPARM では、frameshift 変異が約 8 割を占め、残りはミスセンス変異、ナンセンス変異が報告されている²⁾。少数の例外を除き重症型で、覚醒時にも呼吸管理を必要とする症例や神経芽細胞腫の合併例も多い。

変異の由来について、PARM 変異の約 75%が de novo の変異で、約 25%はモザイクや保因者の無症状の親もしくは遅発性 CCHS を罹患した親からの遺伝である。モザイクに関して、末梢血(体細胞)のゲノム DNA を用いて、鋭敏なフラグメント解析で検出されるが、完全な性腺モザイクの一報告があり³⁾、体細胞を使った解析では性腺モザイクの可能性は完全に否定できない。

(文献)

- 1) Weese-Mayer DE, et al: An official ATS clinical policy statement: Congenital central hypoventilation syndrome Genetic basis, diagnosis, and management. Am J Respir Crit Care Med 2010; 181: 626-644.
- 2) Rand CM, et al: Congenital central hypoventilation syndrome: A neurocrestopathy with disordered respiratory control and autonomic regulation. Clin Chest Med 2014; 35: 535-545.
- 3) Rand CM, et al: Germline mosaicism of *PHOX2B* mutation accounts for familial recurrence of congenital

central hypoventilation syndrome (CCHS). *Am J Med Genet A* 2012; 158A: 2297-2301.

C 呼吸生理学的検査

Key point

・適切な呼吸管理を行うためには遺伝子診断だけでなく、呼吸生理学的評価を行うことが重要である。診断だけでなく低換気の重症度評価につながり、呼吸管理に有用な情報が得られる。

・炭酸ガス換気応答試験などがあり、低換気の重症度やそれぞれの検査の特徴に合わせて、検査法を選択する必要がある。

【呼吸生理学的評価の必要性】

現在の CCHS 診断のほとんどは簡便な遺伝子検査で行われる。遺伝子型によって臨床的な重症度も推定できるため、詳細な呼吸生理学的評価がなされていない症例もある。しかし、実際の重症度は症例ごとに大きくことなり、不適切な管理が行われていることも少なくないため、呼吸管理の決定には呼吸生理学的評価が必須である。実際に呼吸生理学的評価を行うことにより、呼吸管理が変更となる症例が報告されている。現状では、専用の検査機器や経験のある検者が必要な検査が多いが、専門施設と連携して可能な限り検査を行うことが望ましい。

【炭酸ガス換気応答試験 (Ventilatory Response to CO₂: VRCO₂)】

呼吸中枢の炭酸ガスに対して換気量を増加させる反応性を評価する検査である。閉鎖回路内で炭酸ガスを再呼吸させ体内に蓄積させた際に、どの程度換気量が増加するかを測定し、両者の関係を一次直線に近似した際の傾きから定量評価することができる。CCHS では、正常新生児と比較してこの反応が極めて不良であり、さらに定量的に呼吸中枢を評価できるため、診断や重症度評価に有用と考えられている。CCHS 24 例の平均は 3.9mL/min/kg/mmHg であり、正常児の基準値である 40.4 ± 14.8 mL/min/kg/mmHg と比較して有意に低値であった。さらに、CCHS の炭酸ガス換気応答は経年的に低下する可能性が示されており、経過観察のためにも定期的に行う意義がある。

検査時間は睡眠時の 10 分程度で完了することや、再呼吸時に 5% 炭酸ガスと 95% 酸素を用いることで SpO₂ 低下がおきにくいいため、新生児や重症の CCHS にも検査可能である。有用な検査ではあるが、炭酸ガス換気応答試験ができる呼吸機能検査装置は少ないため、専門施設に依頼して行うことが多い。これまでに、国内症例の約 20% が検査を受け、診断基準や呼吸管理法に反映するためのデータの蓄積が行われている。

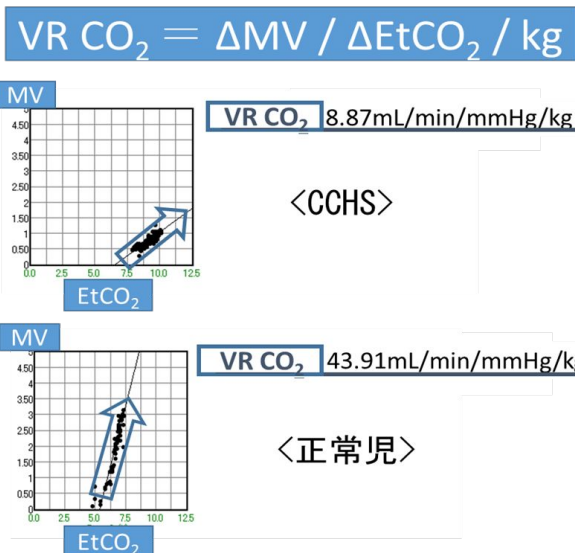


図 CCHSと正常児の炭酸ガス換気応答試験
 上段がCCHSのVRCO₂であり、下段の正常児と比較してEtCO₂(横軸)の増加に対するMV(縦軸)の増加が緩やかであり、VRCO₂が低値となっている。
 (正常児の基準値:40.4±14.8 mL/min/kg/mmHg)

【ポリソムノグラフィー(polysomnography: PSG)

睡眠障害を調べる検査装置であり、酸素飽和度、脳波、眼電図、頤筋電図、口鼻の気流、胸腹部の呼吸運動、心電図などを同時に連続モニタリングすることにより、睡眠ステージ、呼吸状態の評価が可能である。呼吸イベント(無呼吸、低呼吸)の判定および、各イベントの原因(中枢性、閉塞性)が解析可能であり、EtCO₂の同時測定もできるため、CCHSの評価にも有用な検査装置である。多くのCCHSでは入眠直後から重度な低換気がみられ、酸素飽和度は70%~80%台まで低下するため正確な入眠時間の判定が重要となるが、PSGでは脳波、眼電図、頤筋電図により睡眠段階におけるレム睡眠、ノンレム睡眠(N1-N3)を判定するため、入眠開始時間を正確に判定可能である。しかしPSGは装着する電極やセンサー数が多いため、新生児や乳児における検査が容易ではない。新生児、乳児期には、上記のfull PSGではなくSpO₂とEtCO₂にチャンネル数の少ない脳波などを加えた簡易型での実施が考慮される。国内では診断に用いた報告は少なく、比較的軽症で検査に協力できる症例の経過観察にはよい適応であると考えられる。また、CCHSの低換気は重篤であることが多いため、モニタする時間の検討や医師による観察下で行うことなどに留意する。

【横隔膜電気的活動(Edi)モニタリング]

まだ診断において確立された検査ではないが、CCHSの新しい呼吸中枢の検査法である。神経調節性の人工呼吸モードであるNAVA(Neurally Adjusted Ventilatory Assist)モードで使用される横隔膜電気的活動(Electrical activity of diaphragm)をモニタする検査である。Ediは呼吸中枢から横隔神経を通じて横隔膜に出る電気信号であり、呼吸の頻度(呼吸数)や呼吸の強さ(換気量)を反映しており、高炭酸ガスや低酸素のような呼吸困難がある際には信号が増強する。その一方で過換気状態や、麻酔による呼吸中枢抑制、CCHSなどでは信号が減弱する。先端に電極のついた専用の経鼻胃管を挿入して、電位を測定する。CCHSで覚醒時から睡

眠時に連続的にEdiをモニタリングすると、入眠後にEdiが下がり低換気が生じる。その後、低換気によって血中炭酸ガス分圧が上昇するが、それに応じたEdiの上昇は認めない。CCHSの病態が再現され呼吸中枢の評価に有用である。

Ediモニタリングは新生児期でも気管挿管中でも行うことができるが、現在は人工呼吸器Servo®シリーズのみで測定可能である。Servo-i®までのシリーズではオプションとしてNAVAモードが搭載可能であり、Servo-U®, Servo-n®シリーズではNAVAが標準装備されている。炭酸ガス換気応答試験同様、専門施設に依頼して行っているのが現状であるが、NAVAモードはNICU領域を中心に普及が始まっており、遺伝子検査と並行して行うことでより早期の診断に結びつく可能性がある。

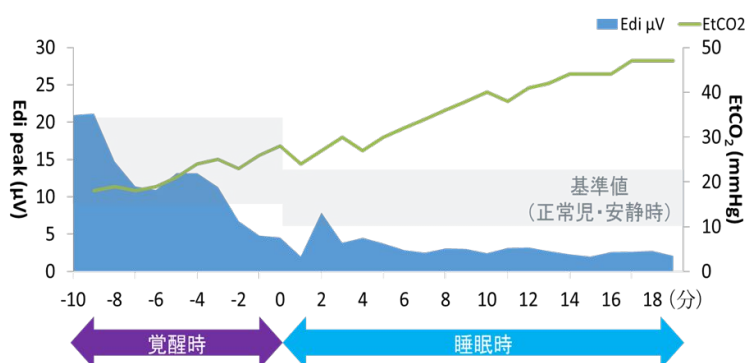


図 CCHSのEdiモニタリング結果

横軸が時間で、0分が入眠したと判断した時点、それより前の10分を覚醒時、後の20分を睡眠時とした。睡眠時にEdiが低下(自発呼吸の減弱)し低換気となり、その後EtCO2が上昇してもEdiの上昇(呼吸努力)を認めない、というCCHSの病態と一致した。(灰色のエリア: 正常児の覚醒時と睡眠時の基準値)

(文献)

- 1)山田洋輔, 他: 先天性中枢性肺胞低換気症候群における炭酸ガス換気応答試験の検討. 日本小児呼吸器学会雑誌 2013; 24: 125-131.
- 2)長谷川久弥, 他: 先天性中枢性低換気症候群における炭酸ガス換気応答試験の診断基準, 重症度評価への応用に関する研究. 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患政策研究事業「先天性中枢性低換気症候群の診断・治療・管理法の確立」に関する研究. 平成 26 年度総括研究報告書. PP10-15.
- 3)Howerd M, et al: Electrical activity of the diaphragm in a small cohort of term neonates. Respiratory Care 2012; 57: 1483-1487.
- 4)山田洋輔, 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 2015; 26: in press.

D 診断基準

指定難病診断基準としては、CCHSは肺胞低換気症候群に含まれるとされており、適宜改訂されている。
最新情報は <http://www.nanbyou.or.jp/> を参照されたい。

4章 治療

A 総論

Key point

- ・現在のところ呼吸中枢障害を改善する治療法はないため、適切な人工呼吸管理を行い低換気によるダメージの蓄積を防ぐことが最も重要である。
- ・乳幼児期は気管切開からの人工呼吸管理が推奨される。幼児期後半以降は、児の状態により鼻マスクなどからの人工呼吸管理も適応となる。
- ・人工呼吸器設定は SpO₂ や EtCO₂ などの連続モニタリングを元に決定する。特に、覚醒時の低換気がある症例では呼吸管理について慎重な対応が求められる。
- ・呼吸器感染のみならず発熱や胃腸炎など急性疾患罹患時には、人工呼吸器設定を変更する必要があることに留意する。

【呼吸中枢障害の治療】

現在のところ、呼吸中枢障害を改善する治療法は確立されていない。そのため、CCHS では生涯にわたって人工呼吸管理が必要となる。適切な呼吸管理を行い低換気によるダメージの蓄積を防ぐことが、唯一の有効な対症療法である。蓄積したダメージは取り除けないため、CCHS は低換気の蓄積によるダメージをいかに減らすかという考え方で呼吸管理を行う。また、CCHS の本態は低換気、つまり高炭酸ガス血症があるため、酸素投与のみ行うことは有効な呼吸管理ではない。

【呼吸管理法の決定】

人工呼吸管理法には、気管切開からの人工呼吸、鼻マスクなどからの人工呼吸、横隔膜ペーシングがある。それぞれの特徴は各論で解説するが、乳幼児期は気管切開からの人工呼吸が推奨される。乳児は一日の中で睡眠の占める割合が多く、また睡眠回数も多い。低換気の予防のためには睡眠の度に人工呼吸器を装着する必要があり、呼吸器の着脱が容易な気管切開が有効である。CCHS では呼吸困難がないため、鼻マスクからの人工呼吸は呼吸器の装着をいやがることも少なくない。その結果、児へのストレスの増大や、保護者の呼吸器装着のコンプライアンスが低下することがある。さらに、乳幼児期は成長発達に最も重要な時期であり、この時期の低換気の蓄積は予後に大きく影響するため、この観点からも気道確保や換気効率の最も良い気管切開からの人工呼吸管理が適していると考えられる。鼻マスクからの人工呼吸は、人工呼吸器をつける意義を本人が理解でき装着の負担が減る幼児期後半以降では適応となる。横隔膜ペーシングは、2018年からは保険適応となるため、今後は呼吸管理の選択肢になる。覚醒時にも低換気がある症例などはよい適応とであるとえられる。どの呼吸管理を行うにせよ、メリットデメリットがあるため、児、保護者と十分に話し合い選択する。

海外の報告においても乳幼児期は気管切開が第一選択であり、国内でもそれを支持するいくつかの報告がある。苛原らは、国内症例においては、早期の気管切開が発達予後により影響を与える可能性を報告した²⁾。下風らは、国内のCCHSは臨床的に軽症のはずの25PARMの児においても発達予後が芳しくなく、それが不適切な呼吸管理による可能性を報告している³⁾。

呼吸管理法 (推奨時期)	利点	欠点
気管切開 (新生児～)	最も確実かつ簡便な気道確保 ⇒低換気を起こしにくい	下気道感染、発声の問題 日常生活の制限がある
鼻マスク フェイスマスク (幼児、学童～)	日常生活の制限が少ない	顔面骨変形 乳幼児や感冒時は装着困難 ⇒低換気が助長されやすい
横隔膜ペーシング (保険適応外)	デバイスとしては最小 覚醒時も簡便に呼吸補助が可能	デバイスの不安定さ 上気道狭窄に注意

表 呼吸管理法の比較

【呼吸管理の実際】

CCHS では、睡眠時の人工呼吸管理中は完全に呼吸器に同調する例が多い。そのため、自発呼吸のサポートをメインとするモードは適さない。強制換気のモードで必要量の換気ができるような設定が基本であり、それに覚醒度が上がった際に加わる自発呼吸をサポートする設定を加える。実際の呼吸器設定は、ワンポイントの SpO₂ の値や血液ガスのみで判断せず、長時間の連続モニタリングを経て決定する必要がある。モニタリングの際は、EtCO₂ や TcPCO₂ などの炭酸ガスのモニタも行うことが望ましい。安全域を考慮して、わずかに過換気になる設定にしておくことで、状態が悪化した際の低換気の影響を減らすことができる。CCHS ではガス交換能は障害されないため、換気量が保たれていれば酸素投与は不要である。安全のために在宅酸素濃縮器を設置することは必要だが、平時の設定は酸素投与が不要な換気量にする。

在宅人工呼吸を行う際は、他の疾患同様に在宅医療のマニュアルに従うべきであるが、いくつかの CCHS 特有の病態に注意して管理することが重要である。最低限パルスオキシメータの装着は必須である。人工呼吸器のアラーム設定では、低換気に呼吸賦活が起きないため回路はずれ、換気量アラームなどは必要であると考えられる。

覚醒時低換気がある症例では、さらに慎重な呼吸管理が求められる。理想は低換気が起きているその都度、人工呼吸を行うことであるが、日中の人工呼吸管理は児の QOL に大きく影響する。覚醒時の低換気について詳細に評価し、低換気の頻度、程度と QOL を天秤にかけて、どの場面は人工呼吸器を装着する、あるいはしない、という決定を行うべきである。このような症例は、管理に難渋することが多いため、経験の豊富な専門医と連携し診療にあたることが望ましい。

【急性疾患罹患時の呼吸管理】

これまでの解説のように、CCHS では呼吸困難がなく、呼吸賦活が起きず人工呼吸器に同調する。そのため、感冒など軽度の呼吸器感染症にかかっても、CCHS ではない児が無意識に行っている換気量増やすということができない。その結果、軽度の呼吸器感染症でも著明な SpO₂ 低下、EtCO₂ 上昇などが起きていることをしばしば経験する。呼吸困難がないため、その発見自体が困難であるため、平時よりこのことを意識して、低換気を見逃さないことが重要である。また、呼吸器感染でなくても、活気不良の時には普段の自発呼吸より換気量が落ち

低換気になること、発熱など嫌気性代謝が進む病態がある際に自分では呼吸性代償ができないことにも留意する。

(文献)

1)Weese-Mayer DE, et al: An official ATS clinical policy statement: Congenital central hypoventilation syndrome. AmJ 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精神発達予後と呼吸管理.脳と発達.2015; 47: 343-347.

3)Simokaze T, et al: Genotype-phenotype relationship in Japanese patients with congenital central hypoventilation syndrome. Journal of Human Genetics 2015; 60: 473-477.

4)長谷川久弥,他:先天性中枢性低換気症候群診療ガイドラインにおける呼吸ドックに関する研究.厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患政策研究事業「先天性中枢性低換気症候群の診断・治療・管理法の確立」に関する研究.平成26年度総括研究報告書.PP23-28.

B 呼吸管理法

1. 気管切開による人工換気療法

Key point

- ・人工呼吸管理は酸素化と換気を維持する生命維持の治療で生涯必要となる。
- ・低換気の程度により、日中人工呼吸から離脱できる患者もいる。
- ・気管切開による人工呼吸管理は最も確実な長期の人工呼吸管理方法である。
- ・小児ではカフなし気管切開チューブの方が発語などのメリットが大きい。
- ・夜間の呼気終末二酸化炭素分圧を 35mmHg に維持する事が日中のガス交換も改善する。

CCHS 患者の人工呼吸管理の目的は酸素化と換気の維持である。CCHS の呼吸病態は通常回復せず、また薬物療法に反応しないため生涯を通じて人工呼吸管理が必要となる¹⁾²⁾。従来、気管切開による陽圧人工呼吸が用いられている。また人工呼吸管理が必要な時間は症状の程度により、夜間だけの患者と 1 日 24 時間必要な患者とがいる。

人工呼吸器の換気モード設定は無呼吸や低換気でも換気量が保障される強制換気が重要である。また気管切開チューブはカフなしの気管切開チューブを用いる。カフなし気管切開チューブの利点はカフによる気管のダメージや肉芽形成が少ないことや細めの気管切開チューブの使用は気管軟骨の成長を妨げないため、気管切開に続発する気管軟化症を予防することができる。細めのカフなしチューブはリークが多いため、発声しやすいという利点もある。一方で気管切開チューブ周囲のリークが多くなるため、陽圧換気はチューブリークを保証できるような換気量と最大吸気圧を設定する。CCHS 患者の夜間の換気条件として、呼気終末二酸化炭素分圧で 35mmHg 程度の過換気が推奨されている。夜間の軽度の過換気が日中の自発呼吸によるガス交換を改善する効果がある³⁾。

ATS(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人工呼吸管理を推奨している。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 から 8 歳時⁴⁾としている。

(文献)

1)Weese-Mayer DE, et al: Idiopathic congenital central hypoventilation syndrome: diagnosis and management. American Thoracic Society. Am J Respir Crit Care Med 1999; 160: 368-373.

2)Beckerman RC: Home positive pressure ventilation in congenital central hypoventilation syndrome: more than twenty years of experience. Pediatr Pulmonol 1997; 23: 154-155.

3) Gozal D, et al: Passive nighttime hypocapnic hyperventilation improves daytime eucapnia in mechanically ventilated children. Am J Respir Crit Care Med 1998;157:A779.

4) Weese-Mayer DE, et al: Trang H. An official ATS clinical policy statement: Congenital central hypoventilation syndrome Genetic basis, diagnosis, and management. Am J Respir Crit Care Med 2010; 181: 626-644.

2. 非侵襲的人工呼吸療法

Key point

- ・非侵襲的人工呼吸管理は鼻マスク, 鼻プロング, 鼻口マスクによる陽圧人工呼吸管理と陰圧式人工呼吸管理とがある.
- ・鼻マスクによる呼吸管理は有効かつ家族の受け入れが良く患者数は増加している.
- ・マスクによる圧迫は顔面骨の成長する乳児期, 小児期に長時間使用すると顔面骨の成長障害をおこす.
- ・CCHS に対するマスクによる非侵襲的人工呼吸管理は小児においては, 現時点での推奨年齢は 7~8 歳以上である.

非侵襲的人工呼吸療法は鼻マスク, 鼻プロング, 鼻口マスクによる陽圧人工呼吸管理である. フルフェイスマスクや鼻口マスクの欠点は, 嘔吐したものを気道へ吸引する可能性があるため注意が必要である. マスク人工呼吸器はブローモーターによる連続流があり, 吸気と呼気に 2 相性(バイレベル)に陽圧をかけ, その差圧で換気する. 回路に呼気を排出するポートがあり, 呼吸器が高流量を発生し, マスク周囲からのリークにたいしても代償しながら, 換気が可能である. 吸気圧はおよそ 14cmH₂O 程度までが良く, 自発呼吸にトリガーして陽圧換気をおこなうが, 睡眠時に自発呼吸がなくてもタイムサイクルモードで強制換気が可能である. 吸気圧設定が高いと空気嚙下, 腹部膨満などの原因となる.

マスクによる人工呼吸が 7~8 歳以上の夜間のみ人工呼吸管理が必要な CCHS の患者において, 非侵襲的で効果があることが証明されている¹⁻⁹⁾. 非侵襲的人工呼吸管理は有効であるばかりでなく, 侵襲的人工呼吸管理から短期間で変更した患者や家族への受け入れが良い¹⁰⁾.

新生児や乳児期よりマスクによる非侵襲的人工呼吸管理が試されている症例も存在するが, 気管切開に比べて気道確保が不安定であり, 確実で, 安全な長期的呼吸管理の方針として推奨できない. マスクのずれなどにより換気不良を起こす可能性もあり, 換気量や酸素化のモニタリングが必須である.

新生児期から気管切開せずにマスクによる非侵襲的人工呼吸管理を継続して成長した患者においてはマスク装着部位の顔面骨の発育不全の報告がある^{11),12)}. マスクの装着開始時期に関しては顔面骨の成長発達途中ではなく, ほぼ形状が固定した 7 - 8 歳以降の年齢がのぞましい.

CCHS 患者に陰圧式人工呼吸の報告がある^{13),14)}. 胸部シェル(キューラス), ラップ(キューラスシール)を用い, 胸郭や腹部を入れて, 陰圧で胸郭を膨らませる人工呼吸器である. 装置が大型, 装着の手間や装置の調整が必要, 仰臥位に限られるなどの理由により世界的にも少数にとどまり, 普及していない. また陰圧人工呼吸は乳幼児においては睡眠時の上気道閉塞をおこしうするため気管切開が必要なことがあり, 長所が少ない. さらに, 陰圧式人工呼吸は患者の胸郭の可動性が重要であり, 胸郭変形のあるような患者には適さない.

(文献)

- 1) Marcus CL: Ventilator management of abnormal breathing during sleep: continuous positive airway pressure and nocturnal noninvasive intermittent positive pressure ventilation. New York: Marcel Dekker, Inc.; 2000.
- 2) Kerbl R, et al: Congenital central hypoventilation syndrome (Ondine's curse syndrome) in two siblings:

delayed diagnosis and successful noninvasive treatment. *Eur J Pediatr* 1996; 155: 977-980.

3)Costa Orvay JA, et al: Non-invasive ventilation in neonates with Ondine syndrome: a real indication? *An Pediatr (Barc)* 2005; 63: 441-443.

4)Fauroux B, et al: Long-term noninvasive mechanical ventilation for children at home: a national survey. *Pediatr Pulmonol* 2003; 35: 119-125.

5)Paditz E: Nocturnal nasal mask ventilation in childhood. *Pneumologie* 1994; 48: 744-749.

6)Simonds AK, et al: Outcome of paediatric domiciliary mask ventilation in neuromuscular and skeletal disease. *Eur Respir J* 2000; 16: 476-481.

7)Teague WG: Non-invasive positive pressure ventilation: current status in paediatric patients. *Paediatr Respir Rev* 2005; 6: 52-60.

8)Tibballs J, Henning RD: Noninvasive ventilatory strategies in the management of a newborn infant and three children with congenital central hypoventilation syndrome. *Pediatr Pulmonol* 2003; 36: 544-548.

9)Villa MP, et al: Bi-level positive airway pressure (BIPAP) ventilation in an infant with central hypoventilation syndrome. *Pediatr Pulmonol* 1997; 24: 66-69.

10)Ramesh P, Boit P, Samuels M: Mask ventilation in the early management of congenital central hypoventilation syndrome. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2008; 93: F400-3.

11)Li KK, Riley RW, Guilleminault C: An unreported risk in the use of home nasal continuous positive airway pressure and home nasal ventilation in children. *Chest* 2000; 117: 916-918.

12)Villa MP, et al: Mid-face hypoplasia after long-term nasal ventilation. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166: 1142-1143.

13)Ka ijura Y, et al: A case of primary alveolar hypoventilation syndrome with a good response to nocturnal low-flow oxygen inhalation and negative pressure ventilation. *Nihon Kyobu Shikkan Gakkai Zasshi* 1992; 30: 2151-2157.

14)Hartmann H, et al: Negative extrathoracic pressure ventilation in central hypoventilation syndrome. *Arch Dis Child* 1994; 70: 418-423.

3. 横隔膜ペーシング

Key point

- ・横隔膜ペーシングは横隔神経、肺、胸郭に問題のない患者が適応となる。
- ・気管切開を抜去できる可能性があり、ペースメーカーは携帯性にすぐれ、生活の質を改善する。
- ・植え込み手術は頸部アプローチと胸腔内アプローチ、新しい NeuRx は腹腔鏡下の手術である
- ・横隔膜のみ収縮する人工呼吸のため、睡眠時の閉塞呼吸が問題となることがある。
- ・横隔膜ペーシングは心臓ペースメーカーに影響しない。
- ・2017 年に NeuRx 横隔膜ペーシングシステムが認可され、新しい治療方法である

横隔膜ペーシングは患者の横隔膜を呼吸のポンプとし動かす人工呼吸管理である¹⁻¹³⁾。電池駆動の体外式トランスミッターがパルス波をアンテナに送り、アンテナがラジオ波を両側の皮下に植え込んだレシーバーに送る。レシーバーはラジオ波を電流に変換し、横隔神経に装着したプラチナ製の単極電極に送り、神経を電気刺激することにより横隔膜を収縮させ、呼吸運動となる。対象となる患者には肺に疾患がない、肥満がない、横隔神経から横隔膜に至る部分の障害がない、導入時には気管切開があるなどの条件が必要である。

両側の頸部横隔神経に植え込む方法と胸腔内横隔神経に植え込む方法とがある。胸腔鏡下に両側横隔神経に植え込む非侵襲的の外科手術で良い成績が報告されている^{9), 11)}。横隔膜ペーシング治療は気管切開で 24 時間人工呼吸管理が必要な患者の日中の活動性をあげることができる。横隔膜ペーシングはこのような患者の日中の換気および酸素化を保ち、長期間の予後は良好で特に生活の質を改善する⁹⁾。CCHS で夜間のみ人工呼吸が必要な患者においては夜間の横隔膜ペーシングが用いられ、気管切開を抜去でき、マスクによる人工呼吸管理も不要となる。

横隔膜ペーシングは横隔膜収縮の呼吸運動のみであり、上気道の筋肉の収縮による気道が開通する生理的な運動がおこらないため、胸腔内が強く陰圧になることにより、閉塞性無呼吸がおこることがある。この閉塞性無呼吸に関しては横隔膜ペーシングの設定を調整し、横隔膜収縮力を低下させ、収縮時間(吸気時間)を長くすることにより改善させることが可能である。

横隔膜ペーシングの問題点は機器やシステム不良による再度植え込み手術が必要となるかもしれないことである。横隔膜ペーシングは手術後導入初期から横隔膜のペーシングの時間を徐々に長くするという訓練期間が必要であり、多くの小児患者では 12 - 14 時間の継続が可能である。現在 4 極の電極の開発はより長時間の使用を可能とし、また神経損傷や横隔膜疲労などの問題を解決し、運動時のペーシング増加にも対応できるような開発が進んでおり、機器の開発により再挿入の頻度は減少する可能性がある。

CCHS 患者で横隔膜ペーシングの患者で、完全房室ブロックなどの不整脈を合併し心臓ペースメーカーも同時に必要な患者がいるが、心臓ペースメーカーが双極であれば相互に影響はない^{1), 11), 12)}。

海外では CCHS、高位脊椎損傷患者を適応に 2000 例以上の使用実績があるが、本邦ではまだ保険診療が認められていないため、使用患者は数例しかない。2017 年に Synapse Biomedical 社の NeuRx 横隔膜ペーシングシステムが厚生労働省の認可を取得した。本システムは腹腔鏡を用いて両側横隔膜にペーシングワイヤーを植え込み体外式ペーシング装置であり¹⁴⁾、今後の我が国での導入が期待されている。

(文献)

- 1)Weese-Mayer DE, et al: Diaphragm pacing in infants and children. *J Pediatr* 1992; 120: 1-8.
- 2)Weese-Mayer DE, et al: Diaphragm pacing with a quadripolar phrenic nerve electrode: an international study. *Pacing Clin Electrophysiol* 1996; 19: 1311-1319.
- 3)Weese-Mayer DE, et al: Diaphragm pacing in infants and children. A life-table analysis of implanted components. *Am Rev Respir Dis* 1989; 139: 974-979.
- 4)Chen ML, et al: Diaphragm pacers as a treatment for congenital central hypoventilation syndrome. *Expert Rev Med Devices* 2005; 2: 577-585.
- 5)Glenn WW, et al: Diaphragm pacing by electrical stimulation of the phrenic nerve. *Neurosurgery* 1985; 17: 974-984.
- 6)Glenn WW, et al: Fundamental considerations in pacing of the diaphragm for chronic ventilator insufficiency: a multi-center study. *Pacing Clin Electrophysiol* 1988; 11: 2121-2127.
- 7)Hunt CE, et al: Diaphragm pacing in infants and children. *Pacing Clin Electrophysiol* 1988; 11: 2135-2141.
- 8)Alonso Calderon JL, et al: Simultaneous, bilateral and permanent ventilation with a diaphragm pacing in childhood: The implantation technique and indications. *Cir Pediatr* 1994; 7: 3-7.
- 9)Shaul DB, et al: Thoracoscopic placement of phrenic nerve electrodes for diaphragmatic pacing in children. *J Pediatr Surg* 2002; 37: 974-978.
- 10)Hyland RH, Hutcheon MA, Perl A, Bowes G, Anthonisen NR, Zamel N, Phillipson EA: Upper airway occlusion induced by diaphragm pacing for primary alveolar hypoventilation: implications for the pathogenesis of obstructive sleep apnea. *Am Rev Respir Dis* 1981; 124: 180-185.
- 11)Nicholson KJ, et al: Thoracoscopic placement of phrenic nerve pacers for diaphragm pacing in congenital central hypoventilation syndrome. *J Pediatr Surg* 2015; 50: 78-81.
- 12)Movahed MR, et al: Absence of device-device interaction (DDI) in a patient with cardiac and diaphragmatic pacemakers for congenital central hypoventilation syndrome. *Pacing Clin Electrophysiol* 2005; 28: 1238-1239.
- 13)Kolb C, et al: Cardiac pacing in a patient with diaphragm pacing for congenital central hypoventilation syndrome (Ondine's curse). *J Cardiovasc Electrophysiol* 2006; 17: 789-791.
- 14)Le Pimpec-Barthes F, et al: Diaphragm pacing: the state of the art. *J Thorac Dis*. 2016; 8: S376-S386.

4 呼吸管理法の定期的な見直し

Key point

- ・CCHS では、成長に伴う生理的变化である 1 回換気量の増加、呼吸数の減少などが起きないため、定期的に換気状態を評価し呼吸管理法を見直す必要がある。
- ・呼吸中枢障害についても定期的に評価する。呼吸中枢障害が進行し、睡眠時の低換気が重症化することや、乳児期には明らかでなかった覚醒時低換気が幼児期以降に顕在化することがある。
- ・定期的な呼吸管理の見直し、成長段階に合わせた呼吸管理への変更には、専門施設との連携が望ましい。

【呼吸状態の定期的な評価】

CCHS では睡眠時の人工呼吸では呼吸器に完全に同調することが多いため、成長に合わせて呼吸器の設定を変更する必要がある。乳児期の設定を続けると、圧力が不足し一回換気量の低下が起きることや、年齢相応より早い呼吸数で換気することになる。成長段階に合わせた呼吸状態になるように調整する。設定を変更する際には、再度 SpO₂、EtCO₂ 等の連続モニタリングを行う。

呼吸中枢障害についても定期的な評価を行うことが望ましい。定期的に連続モニタリングを行うと、睡眠時の低換気が重症化している症例もあり、出生後の低換気の蓄積により呼吸中枢障害が進行している可能性がある。また、幼児期になりテレビ、絵本を読むなど意識を集中するようになると、その時点で初めて覚醒時の低換気が気が付く症例がある。覚醒時の低換気は予後に影響するためその有無を慎重に見極めることが重要である。さらに幼児期後半に入ると、活動性が高まり運動量が増加する。運動による炭酸ガス負荷に対しても呼吸賦活は起きないと考えられるが、現時点ではその運動時の換気状態については詳細が明らかになっていない。

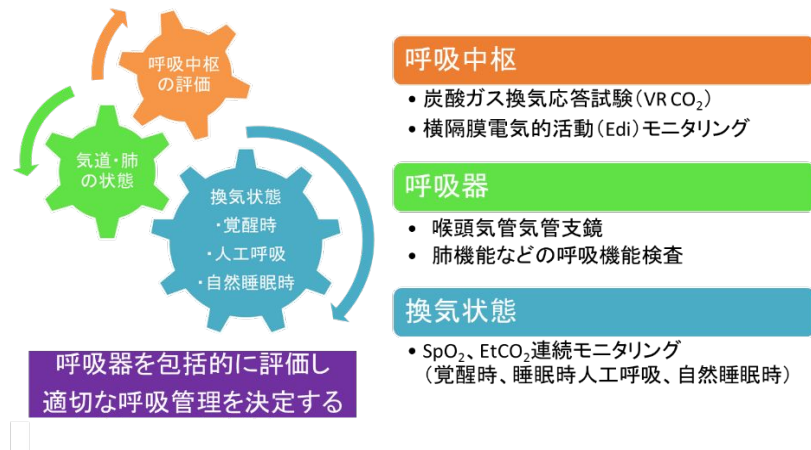
成長に伴う人工呼吸器設定の変更と同様に、呼吸管理法の検討を行う。気管切開からの呼吸管理を行っていた症例をいつ鼻マスク等からの呼吸管理に変更するかということについては、定まった見解はないが、考慮する一つのタイミングは就学時であると考えられる。このころには、発達が進んでいけば、人工呼吸器をつける必要性を理解しマスクの装着が容易になり、さらにマスク換気による顔面骨変形は起きにくくなっている。しかし、覚醒時の低換気がある症例では日中のマスク換気が困難であるため気管切開の継続が望ましい場合や、マスク換気の呼吸管理の不安定さからあえて気管切開を継続するという場合もある。個別性の高い問題であるため、初めに呼吸管理法を決定する時同様、保護者とそしてこの時期には児とも十分に話し合い決定すべきである。

【専門施設との連携】

このような呼吸管理の調整は、漏れのないように一定のプロトコルに基づいて行われることが望ましい。海外では以前より検査間隔、内容など一定のプロトコルに基づいて行われている施設がある。国内でも、その動きが始まっており、本ガイドライン作成時点では東京女子医科大学東医療センター新生児科を中心に、呼吸器を包括的に評価し呼吸管理を決定するプログラムである CCHS 呼吸ドックが行われている。これまでに 30 症例以上が何らかの形で検査を受けており、未就学児に限ると国内症例の約 40% が受診している。定期的に複数回受ける患者が増えてきている。CCHS 呼吸ドックを行ったことで初めて明らかになる気道病変や覚醒維持低換気がある。その結果、呼吸管理が変更となる症例も少なくない。専門施設と連携し専門的な評価と平時の管理を分担することで、自施設の負担軽減、複数の評価者が入ることで見逃しが減ることなどの効果も期待できるため、積極的な連携が望ましい。また、症例の集積によって明らかになる知見は、今後の CCHS 診療の質の向上につな

がると考えられる。

CCHS呼吸ドックのイメージ



(文献)

1) Weese-Mayer DE, et al: An official ATS clinical policy statement: Congenital central hypoventilation syndrome. AmJ Respir Crit Care Med 2010; 181: 626-644.

2) 長谷川久弥, 他: 先天性中枢性低換気症候群診療ガイドラインにおける呼吸ドックに関する研究. 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患政策研究事業「先天性中枢性低換気症候群の診断・治療・管理法の確立」に関する研究. 平成 26 年度総括研究報告書. PP23-28.

C 薬物療法

Key point

・CCHS の呼吸不全に対する薬物療法では未だ有効なものはない。

CCHS の呼吸を安定させる呼吸賦活薬などの薬物治療は現在ない¹⁾。経口避妊薬のプロゲステロンを内服した CCHS 患者の炭酸ガスに対する換気応答が改善した症例報告²⁾により薬物療法として期待され、Straus 等により CCHS 女性患者 desogestrel を 112 日間投与の臨床研究が行われたが、未だ有効性は証明されていない³⁾。

また、インビトロの研究では腫瘍の治療薬である 17-AAG および curcumin が *PHOX2B* の変異遺伝子のクリアランスを推進し、ポリアラニンの活動性を回復する働きが証明されており⁴⁾、今後の検討が期待される。

(文献)

1)Ramanantsoa N, Gallego J: Congenital central hypoventilation syndrome. *Respir Physiol Neurobiol* 2013; 189: 272-279.

2)Straus C, et al: Chemosensitivity recovery in Ondine's curse syndrome under treatment with desogestrel. *Respir Physiol Neurobiol* 2010; 171: 171-4.

3)<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT01243697>

4)Di Zanni E, et al: In vitro drug treatments reduce the deleterious effects of aggregates containing polyAla expanded *PHOX2B* proteins. *Neurobiol Dis* 2012; 45: 508-18.

第5章 予後

A 発達予後

Key point

・気管切開の上、適切な人工呼吸管理を行うと発達予後は概ね良好である。

【発達予後】

CCHS における発達に関しては、低酸素による影響を除外できず、疾患自体による障害の評価は困難であった。しかし、病因遺伝子が判明したことから、早期診断・早期治療が可能となり、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、Charnayらは、乳幼児31症例(平均月齢 25.0 ± 8.5 か月)を対象に、Bayley 発達検査を用いて遺伝子型別に解析し、25PARM(7例)では心的尺度 103 ± 13 、運動尺度 93 ± 2 、26PARM(9例)では心的尺度 76 ± 22 、運動尺度 70 ± 19 、27PARM(8例)で心的尺度 66 ± 13 、運動尺度 65 ± 15 と、25PARM における良好な予後と、伸長数に比例した予後の重篤さを報告している²⁾。また、心的尺度および運動尺度の低下は、重症な息とめ発作、長時間の洞停止および24時間の呼吸管理との関連、運動尺度の低下はけいれんの合併との関連が確認された²⁾。

国内の報告では、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と、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³⁾。また、Shimokazeらは25PARMの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⁴⁾。25PARMでは発症時期が新生児期以降であったり、症状が非典型的であったりしたことから、診断が遅れ、適切な治療が行われずに中枢神経系が障害を受けたことが考えられた。

予後の改善のためには、新生児期の呼吸障害の鑑別疾患としてCCHSを念頭に置き、速やかな診断のもと、気管切開を行い、適切に呼吸管理を行うことが発達予後の改善をもたらすものと考えられる。

(文献)

- 1)Zelko FA, et al: Congenital central hypoventilation syndrome: neurocognitive functioning in school age children. *Pediatr Pulmonol* 2010; 45: 92-98.
- 2)Charnay AJ, et al: Congenital Central Hypoventilation Syndrome: Neurocognition Already Reduced in Preschool-Age Children. *Chest* 2015. doi:10.1378/chest.15-0402
- 3)苛原香, 他: 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* 2015; 47: 343-347.
- 4)Simokaze T, et al: Genotype-phenotype relationship in Japanese patients with congenital central hypoventilation syndrome. *J Hum Genet* 2015; 60: 473-477.

B 生命予後

Key point

・適切な管理が行われれば, 生命予後は良好である.

【生命予後】

安全で確実な呼吸管理と不整脈等の管理が行われれば, 生命予後は良好である¹⁾.

(文献)

1) Weese-Mayer DE, et al: An official ATS clinical policy statement: Congenital central hypoventilation syndrome Genetic basis, diagnosis, and management. Am J Respir Crit Care Med 2010; 181: 626-644.

< 相談窓口 >

佐々木綾子(山形大学小児科)

鈴木康之(国立成育医療研究センター集中治療部)

山田洋輔(東京女子医科大学東医療センター新生児科)

2017 年度 肺胞低換気症候群 (alveolar hypoventilation syndrome: AHS)

肺胞低換気症候群は、睡眠呼吸障害、呼吸調節異常をその主病態としている。アメリカ睡眠学会国際分類第 3 版 (ICSD-3) の基準が国際基準であり、肺胞低換気症候群は睡眠関連低換気障害の範疇に含まれる。そのため、肺胞低換気症候群の疾患概要、診断基準、重症度分類は、睡眠関連低換気障害の観点から行われるべきと考えられる。

1. 概要

睡眠呼吸障害 (sleep-related breathing disorder) には様々な病態が含まれる。2014 年アメリカ睡眠学会国際分類第 3 版 (ICSD-3) の基準が最新の睡眠呼吸障害の分類である。その一つが睡眠関連低換気障害 (sleep related hypoventilation disorders) であり、下記の 6 病態が含まれる。

- 1) 肥満低換気症候群 (Obesity hypoventilation syndrome)
- 2) 先天性中枢性低換気症候群 (Congenital central hypoventilation syndrome: CCHS)
- 3) 視床下部機能障害を伴う遅発性中枢性低換気 (Late-onset central hypoventilation syndrome with hypothalamic dysfunction)
- 4) 特発性中枢性肺胞低換気 (Idiopathic central alveolar hypoventilation)
- 5) 薬剤や物質による睡眠関連低換気 (Sleep related hypoventilation due to a medication or substance)
- 6) 身体障害による睡眠関連低換気 (Sleep related hypoventilation due to a medical disorder)

ICSD-3 における睡眠関連低換気障害の診断基準で、覚醒時の肺胞低換気 (動脈血液ガス $PCO_2 > 45\text{mmHg}$) が診断時に要求されているのは、1) の肥満低換気症候群のみである。それ以外の 2) 6) は覚醒時の動脈血液ガス PCO_2 の値は正常範囲でも、睡眠時に肺胞低換気を呈することが診断に必要とされている。

肺胞低換気は様々な病態で起こり得るので、二次性肺胞低換気症候群の鑑別をして、肺胞低換気症候群 (alveolar hypoventilation syndrome: AHS) を診断する。難治性稀少疾患であり、発症機序は不明であるが、**呼吸中枢機能異常に関係した睡眠関連低換気、呼吸調節異常が病態の主体**である。AHS は、呼吸器・胸郭・肺機能上に明らかな異常がない、または軽度の異常があっても AHS の主たる原因とは考えられない、すなわち**呼吸調節上の異常が主たる病態で睡眠時に肺胞低換気 (高二酸化炭素血症と低酸素血症) を呈する病態である。肺胞低換気は覚醒中よりも睡眠中に悪化する。**

神経・筋疾患は含まないので慎重に除外が必要である。AHS から ICSD-3 の 5) 薬剤や物質による睡眠関連低換気は除外される。1) 肥満低換気症候群、2) CCHS、3) 視床下部機能障害を伴う遅発性中枢性低換気、4) 特発性中枢性肺胞低換気、6) 神経・筋疾患以外の身体障害による睡眠関連低換気については、肺胞低換気の主たる病態として呼吸調節系の異常が強く疑われる場合に AHS とする。

先天性中枢性低換気症候群 (Congenital Central Hypoventilation Syndrome: CCHS) は、呼吸中

枢の先天的な障害により、典型例では新生児期に発症し主に睡眠時に、重症例では覚醒時にも低換気をきたす疾患である。呼吸中枢の障害に対する根治的な有効治療がないため、人工呼吸管理が必須であり、いかに低換気による低酸素血症、高二酸化炭素血症を防ぐかが管理の上で重要である。人工呼吸管理は通常夜間睡眠中は必須で24時間必要な場合もある。CCHSは1970年に初めて報告された比較的新しい疾患概念であり、また症例数が少ないために疾患の全体像については明らかになっていない点も多い。2003年にはCCHSの病因遺伝子として、自律神経の分化・誘導に重要な役割を果たしている *PHOX2B* 遺伝子が特定された。この発見以降、CCHSの自律神経障害という側面にも注目が集まっている。また近年では、*PHOX2B* の遺伝子変異型とCCHSの臨床症状には関連があることなど、現在も多くの研究が進行しており病態の解明が進んでいる。

2．原因

原因として、呼吸の自動調節（化学、代謝、行動性呼吸調節）系の異常、睡眠/覚醒機構の障害が主たるものと考えられている。先天性中枢性低換気症候群（CCHS）では *PHOX2B* 遺伝子変異が病態に關与する。

PHOX2B は染色体4p12に位置する *PHOX2B* 遺伝子異常が病因である。*PHOX2B* 変異の約90%は exon3にある20ポリアラニン鎖における4-13アラニンの伸長変異（polyalanine repeat expansion mutation: PARM）であり、伸長変異数によって24PARM（正常の20ポリアラニン鎖に4アラニンの伸長変異が加わったもの）から33PARMに分類されている。残り約10%はミスセンス、ナンセンス、フレームシフト変異などの非アラニン伸長変異（Non PARM）を認める。CCHSのほとんどは *de novo* 変異であるが、一部はモザイクの親または軽症例の親からの遺伝例があり常染色体優性遺伝の形式をとる。

3．症状

睡眠時の低換気が病態の主体であるが、覚醒時にも睡眠低換気の影響が及ぶ。日中の覚醒障害/眠気（過眠）、睡眠時低換気に伴う不眠傾向や中途覚醒などの睡眠障害などが現れることがある。CCHSでは自律神経機能異常による諸症状（巨大結腸症、神経堤細胞由来の神経芽細胞種、不整脈、食道蠕動異常、体温調節障害、発汗異常などの多くの自律神経異常による合併症）が出現することがある。呼吸管理が不十分であるため、もしくは神経系の合併症として、CCHSの小児では発達遅滞を呈する症例も少なくない。成長・罹病期間により日中活動性低下に伴う諸症状が進行し、右心不全の徴候（呼吸困難、全身の浮腫など）が出現することもある。

4．治療法

難治性稀少性疾患であり、根治的治療法は確立されていない。CCHSの低換気は有効な治療法がなく、成長によっても改善しない永続性のものである。そのため、適切な呼吸管理により低換気増悪をできる限り避け、全身臓器への影響を最小限にすることが、患児の *quality of life* や予後改善において最も重

要である。新生児期、乳児期発見の CCHS では、早期から気管切開下での呼吸管理を行うことが推奨される。一部の患者では、24 時間人工呼吸から夜間睡眠時のみ、あるいは成長に伴いマスク換気に移行できる場合もある。

低酸素血症に対しては酸素投与されることがあるが、炭酸ガスナルコースに注意が必要である。呼吸器感染症、麻酔時、鎮静剤投与により、肺泡低換気が急激に進行して、呼吸不全の増悪を誘導することがあり、注意が必要である。

CCHS に対する治療としては、気管切開ないしはマスクによる人工呼吸管理、酸素投与、横隔膜ペーシングなどが行われる。2017 年の段階で、CCHS に対する横隔神経ペーシング治療の日本への導入、保険適用が検討されている。

成人の肺泡低換気症候群では、非侵襲的陽圧換気 (noninvasive positive pressure ventilation: NPPV) 療法がほとんどの例で有効であるが、根治的治療法でなく対症療法である。特発性中枢性肺泡低換気症候群、CCHS 以外の病態で、睡眠呼吸障害の主体が睡眠時無呼吸であり、且つ持続陽圧 (continuous positive airway pressure: CPAP) 療法で病態が改善される (PaCO_2 が 50 mmHg 未満になる) 場合は AHS には含めない。重症例では、気管切開による呼吸管理/人工呼吸療法が必要になる。外国では横隔神経ペーシングが行われることがあるが、日本ではまれである。

5. 予後

難治性稀少疾患のため、正確な疫学調査は行われていないが、人工呼吸療法 / 非侵襲的換気療法の継続治療が施行されていない場合、夜間の突然死が多いことが報告されている。長期予後は不良と推定される。

CCHS に関する 2016 年度の全国疫学調査では 123 名の患者が確認されている。2006 年の全国調査では、37 症例中 22 例 (59%) が障害なく生存、8 例 (22%) が障害あり生存、7 例 (19%) が死亡となっている。2017 年の時点において、呼吸管理法の改善や在宅医療機器の進歩により、CCHS 患者の生命予後や QOL は改善傾向にあると推定されている。

< 診断基準 >

肺泡低換気症候群の診断基準 (ICSD-3 睡眠関連低換気障害 1 6 の亜分類により異なることに注意が必要である)

肥満低換気症候群、2) 先天性中枢性低換気症候群 (CCHS)、3) 視床下部機能障害を伴う遅発性中枢性低換気、4) 特発性中枢性肺泡低換気、6) 身体障害による睡眠関連低換気、は、**睡眠時低換気および呼吸調節異常を有しているという点では共通**であるが、表現型 (病態) が異なるため、最初にこれらのどれに属するかの診断が必要である。5) 薬剤や物質による睡眠関連低換気は肺泡低換気症候群には含まれない。

ICSD-3 における睡眠関連低換気障害の診断基準で、覚醒時の肺泡低換気 (動脈血液ガス $\text{PCO}_2 > 45 \text{ mmHg}$) が診断時に要求されているのは、1) の肥満低換気症候群のみである。

1) 肥満低換気症候群

A. 症状/徴候

睡眠低換気に関する症状/徴候（日中の過眠、覚醒維持障害、一過性でない睡眠時低換気・睡眠時無呼吸）。重症化すると浮腫、息切れなどの右心不全症状がでる。

B. 検査所見

以下の1および2を共に満たし、さらに3を満たすことが必要である。

1. 覚醒時の動脈血液ガス；PaCO₂値>45 mmHg、BMI 30 kg/m²
2. 終夜睡眠検査（ポリソムノグラフィー：PSG）が診断上必須であり、睡眠中に肺胞低換気を呈し、睡眠呼吸障害の主たる病態が低換気である。PSGで睡眠時無呼吸が主である場合には、CPAP治療施行後も覚醒時動脈血液ガスPaCO₂値 50 mmHgであることが肺胞低換気症候群の診断に必要である。
3. （除外診断）薬物による肺胞低換気、他の病態による肺胞低換気が否定される

C. 鑑別診断

以下の二次性肺胞低換気症候群を呈する疾患を鑑別し、肥満低換気症候群の診断とする。

1. 主たる病態が先天性の呼吸器・胸郭・神経・筋肉系の器質的疾患

新生児肺低形成、先天性肺疾患などの肺の器質的疾患を鑑別する必要がある。

2. 主たる病態が肺の器質的疾患：COPD（単独）、特発性間質性肺炎、気管支拡張症など

COPD（単独）は閉塞性換気障害（FEV₁/FVC < 70%）で診断される疾患である。

COPD（単独）で夜間睡眠中に無呼吸、低換気を呈することも経験される。軽症～中等症COPD（単独）（%FEV₁ ≥ 50%）でPaCO₂ > 55Torrの場合は、肥満低換気症候群の合併を考慮する。診断には、呼吸機能検査が必須である。

その他の拘束性換気障害を呈する肺の器質的疾患がある場合、%VCが予測値の60%未満の場合、肥満低換気症候群は除外される。

3. 睡眠時無呼吸症候群（SAS）（単独）

睡眠検査で無呼吸低呼吸指数（AHI）≥ 5は睡眠呼吸障害と診断する。AHI ≥ 5で覚醒時の自他覚所見を伴う場合、あるいは症状の有無に係らずAHI ≥ 15の場合、睡眠時無呼吸症候群（SAS）（単独）の診断となる。SAS（単独）でCPAP治療後も覚醒時にPaCO₂ 50 Torr以上を呈する場合は、肥満低換気症候群の合併を考慮する。診断には、睡眠検査および覚醒時の動脈血液ガス分析が必須である。

4. 神経筋疾患：重症筋無力症など

薬剤などによる呼吸中枢抑制や呼吸筋麻痺が否定され、かつ神経筋疾患などの病態が否定される。画像診断および神経学的所見により、呼吸中枢の異常に関連する中枢神経系の器質的病変が否定される。

5. 胸郭拘束性疾患（後側弯症、胸郭変形など）（単独）

%VC が 60%未満であれば AHS は除外される。

6. 薬剤（呼吸中枢抑制，呼吸筋麻痺）、代謝性疾患に伴う二次的な肺胞低換気

<診断のカテゴリー>

A C のすべてを満たす場合に、肥満低換気症候群の診断（Probable）になる。

A. 睡眠低換気に関する症状/徴候が存在し、

B. 検査所見を満たし、

C. 鑑別診断による他疾患の除外が可能

2) 先天性中枢性低換気症候群（CCHS）

A. 症状 / 徴候

睡眠低換気に関する症状/徴候（日中の過眠、覚醒維持障害、一過性でない睡眠時低換気・睡眠時無呼吸）。重症化すると浮腫、息切れなどの右心不全症状がでる。

合併症：巨大結腸症、神経堤細胞由来の神経芽細胞種、不整脈、食道蠕動異常、体温調節障害、発汗異常などの自律神経異常による合併症の存在は、CCHS の存在を疑う根拠となる。

B. 検査所見

以下の 1 を満たすことが必要である。2 および 3 は参考所見である。

1. 睡眠時に動脈ライン確保による採血による動脈血液ガス PCO_2 ないしは呼気終末二酸化炭素分圧（ $EtCO_2$ ）経皮二酸化炭素分圧（ $TcPCO_2$ ）の値が 10 分以上 50mmHg を超える（睡眠中に、動脈血液ガスは 10 分以上の間隔をあけて 2 回測定、 $EtCO_2 \cdot TcPCO_2$ は最低 10 分以上モニタリングを行い 2 回測定する）。診断のための検査は、動脈ライン確保による採血、呼気終末二酸化炭素分圧（ $EtCO_2$ ）、経皮二酸化炭素分圧（ $TcPCO_2$ ）の中のどれか一つで良い。

2. （参考所見）終夜睡眠検査（ポリソムノグラフィー：PSG）は診断上必須でないが、施行した場合には低呼吸が主である。

3. （参考所見）炭酸ガス換気応答試験は、呼吸中枢における炭酸ガスに対する換気応答をみる検査であり、検査が可能な施設において、炭酸ガス換気応答の著明低下を認める場合には、肺胞低換気症候群を疑う強い根拠となる。

C. 鑑別診断

以下の二次性肺胞低換気症候群を呈する疾患を鑑別し、先天性中枢性低換気症候群（CCHS）の診断とする。

1. 主たる病態が先天性の呼吸器・胸郭・神経・筋肉系の器質的疾患

新生児肺低形成、先天性肺疾患などの肺の器質的疾患を鑑別する必要がある。

2. 主たる病態が 肺の器質的疾患：COPD（単独）、特発性間質性肺炎、気管支拡張症など

3. 睡眠時無呼吸症候群（SAS）（単独）

睡眠検査で無呼吸低呼吸指数（AHI） ≥ 5 は睡眠呼吸障害と診断する。AHI ≥ 5 で覚醒時の自覚所見を伴う場合、あるいは症状の有無に係らず AHI ≥ 15 の場合、睡眠時無呼吸症候群（SAS）（単独）の診断となる。SAS（単独）で CPAP 治療後も覚醒時に PaCO₂ 50 Torr 以上を呈する場合は、肺泡低換気症候群の合併を考慮する。診断には、睡眠検査および覚醒時の動脈血液ガス分析が必須である。

4. 神経筋疾患：重症筋無力症など

薬剤などによる呼吸中枢抑制や呼吸筋麻痺が否定され、かつ神経筋疾患などの病態が否定される。画像診断および神経学的所見により、呼吸中枢の異常に関連する中枢神経系の器質的病変が否定される。

5. 胸郭拘束性疾患（後側弯症、胸郭変形など）（単独）

6. 薬剤（呼吸中枢抑制，呼吸筋麻痺）、代謝性疾患に伴う二次的な肺泡低換気

D. 遺伝学的検査

1. *PHOX2B* 遺伝子の変異

先天性中枢性低換気症候群（CCHS）では *PHOX2B* 変異（アラニン、非アラニン伸長変異）が報告されている。海外では CCHS の診断に *PHOX2B* 変異が必須であるため、日本でも可能な限り実施されるべきである。しかし、日本においては一部の大学などの研究機関で行われており、遺伝子変異検査が商業ベースでは行われていない。そのため現状では、*PHOX2B* 変異検査未施行でも、睡眠時低換気存在確認、鑑別診断による他疾患の除外が可能であれば、CCHS の臨床診断は不可能ではない。

< 診断のカテゴリー >

下記A Dのすべてを満たす場合に、**先天性中枢性低換気症候群（CCHS）の診断（Definite）**になる。

A, B, Cをすべて満たすが、Dの遺伝学的検査が未施行ないしは遺伝学的に変異なしの場合も、**先天性中枢性低換気症候群（CCHS）の診断（Probable）**になる。

A. 睡眠低換気に関する症状/徴候が存在

B. 検査所見を満たす

C. 鑑別診断による他疾患の除外

D. 遺伝学的検査（*PHOX2B*変異あり）

3) 視床下部機能障害を伴う遅発性中枢性低換気

A. 症状/徴候

睡眠低換気に関係する症状/徴候（日中の過眠、覚醒維持障害、一過性でない睡眠時低換気・睡眠時無呼吸）。重症化すると浮腫、息切れなどの右心不全症状がでる。

B. 検査所見

以下の1から3を満たし、さらに4を満たすことが必要である。

1. 睡眠中の低換気は、動脈ライン確保による採血による動脈血液ガス PCO_2 ないしは呼気終末二酸化炭素分圧 (EtCO_2)、経皮二酸化炭素分圧 (TcPCO_2) の値が 50mmHg を超えた場合と定義される。終夜睡眠検査（ポリソムノグラフィー：PSG）は診断上必須でないが、施行した場合には低酸素血症を伴う低呼吸が主である。なお、2-3歳までは中枢性低換気徴候は認められない。診断のための検査は、動脈ライン確保による採血、呼気終末二酸化炭素分圧 (EtCO_2)、経皮二酸化炭素分圧 (TcPCO_2) の中のどれか一つが良い。

2. 下記の4項目の中で最低2項目を満たす必要がある。

- 1) 肥満
- 2) 視床下部に関係する内分泌異常
- 3) 重度の情動/行動障害
- 4) 神経性腫瘍

3. *PHOX2b* の遺伝子変異はない

4. （除外診断）中枢性低換気は、別の睡眠障害、神経学的障害、医原性要因（薬物治療など）では説明できない。

C. 鑑別診断

以下の二次性肺泡低換気症候群を呈する疾患を鑑別し、視床下部機能障害を伴う遅発性中枢性低換気の診断とする。

1. 主たる病態が先天性の呼吸器・胸郭・神経・筋肉系の器質的疾患

新生児肺低形成、先天性肺疾患などの肺の器質的疾患を鑑別する必要がある。

2. 主たる病態が肺の器質的疾患：COPD（単独）、特発性間質性肺炎、気管支拡張症など

3. 睡眠時無呼吸症候群（SAS）（単独）

睡眠検査で無呼吸低呼吸指数（AHI） ≥ 5 は睡眠呼吸障害と診断する。AHI ≥ 5 で覚醒時の自他覚所見を伴う場合、あるいは症状の有無に係らず AHI ≥ 15 の場合、睡眠時無呼吸症候群（SAS）（単独）の診断となる。SAS（単独）で CPAP 治療後も覚醒時に PaCO_2 50 Torr 以上を呈する場合は、肺泡低換気症候群の合併を考慮する。診断には、睡眠検査および覚醒時の動脈血液ガス分析が必須である。

4. 神経筋疾患：重症筋無力症など

薬剤などによる呼吸中枢抑制や呼吸筋麻痺が否定され、かつ神経筋疾患などの病態が否定される。画像診断および神経学的所見により、呼吸中枢の異常に関連する中枢神経系の器質的病変が否定される。

5. 胸郭拘束性疾患（後側弯症、胸郭変形など）(単独)

6. 薬剤（呼吸中枢抑制，呼吸筋麻痺）、代謝性疾患に伴う二次的な肺胞低換気

<診断のカテゴリー>

下記 A C のすべてを満たす場合に、**視床下部機能障害を伴う遅発性中枢性低換気の診断(Probable)**になる。

- A. 睡眠低換気に関する症状/徴候が存在
- B. 検査所見を満たす
- C. 鑑別診断による他疾患の除外が可能

4) 特発性中枢性肺胞低換気

A. 症状 / 徴候

睡眠低換気に関する症状/徴候（日中の過眠、覚醒維持障害、一過性でない睡眠時低換気・睡眠時無呼吸）。重症化すると浮腫、息切れなどの右心不全症状がでる。

B. 検査所見

睡眠時に動脈ライン確保による採血による動脈血液ガス PCO_2 ないしは経皮二酸化炭素分圧 ($TcPCO_2$)、呼気終末二酸化炭素分圧 ($EtCO_2$) の値が

- a) 10 分以上 55mmHg を超える、ないしは
- b) 10 分以上覚醒仰臥位における値と比較して 10mmHg 以上の上昇を認め、その値が 50mmHg を超える（睡眠中に、動脈血液ガスは 10 分以上の間隔をあけて 2 回測定、 $TcPCO_2$ 、 $EtCO_2$ は最低 10 分以上モニタリングを行い 2 回測定する）

診断のための検査は、動脈ライン確保による採血、呼気終末二酸化炭素分圧 ($EtCO_2$)、経皮二酸化炭素分圧 ($TcPCO_2$) の中のどれか一つで良い。

C. 鑑別診断

以下の二次性肺胞低換気症候群を呈する疾患を鑑別し、特発性中枢性肺胞低換気の診断とする。

1. 主たる病態が先天性の呼吸器・胸郭・神経・筋肉系の器質的疾患

新生児肺低形成、先天性肺疾患などの肺の器質的疾患を鑑別する必要がある。

2. 主たる病態が 肺の器質的疾患：COPD（単独）、特発性間質性肺炎、気管支拡張症など

3. 睡眠時無呼吸症候群（SAS）（単独）

睡眠検査で無呼吸低呼吸指数（AHI） ≥ 5 は睡眠呼吸障害と診断する。AHI ≥ 5 で覚醒時の自覚所見を伴う場合、あるいは症状の有無に係らず AHI ≥ 15 の場合、睡眠時無呼吸症候群（SAS）（単独）の診断となる。SAS（単独）で CPAP 治療後も覚醒時に PaCO₂ 50 Torr 以上を呈する場合は、肺胞低換気症候群の合併を考慮する。診断には、睡眠検査および覚醒時の動脈血液ガス分析が必須である。

4. 神経筋疾患：重症筋無力症など

薬剤などによる呼吸中枢抑制や呼吸筋麻痺が否定され、かつ神経筋疾患などの病態が否定される。画像診断および神経学的所見により、呼吸中枢の異常に関連する中枢神経系の器質的病変が否定される。

5. 胸郭拘束性疾患（後側弯症、胸郭変形など）（単独）

6. 薬剤（呼吸中枢抑制、呼吸筋麻痺）、代謝性疾患に伴う二次的な肺胞低換気

< 診断のカテゴリー >

下記 A C のすべてを満たす場合に、**特発性中枢性肺胞低換気の診断（Probable）**になる。

- A. 睡眠低換気に関する症状/徴候が存在
- B. 検査所見を満たす
- C. 鑑別診断による他疾患の除外が可能

6) **身体障害による睡眠関連低換気**

A. **症状 / 徴候**

睡眠低換気に関する症状/徴候（日中の過眠、覚醒維持障害、一過性でない睡眠時低換気・睡眠時無呼吸）。重症化すると浮腫、息切れなどの右心不全症状がでる。

B. **検査所見**

以下の 1 3 すべてを満たすことが必要である。

- 1. 終夜睡眠検査（ポリソムノグラフィー：PSG）が診断上必須であり、睡眠中に肺胞低換気を呈し、睡眠呼吸障害の主たる病態が低換気である。
- 2. PSG で睡眠時無呼吸が主である場合、CPAP 治療施行後も PaCO₂ 値が 50 mmHg 以上である。
- 3. 鑑別診断の項目で挙げた疾患を除外する。

C. 鑑別診断

以下の二次性肺胞低換気症候群を呈する疾患を鑑別し、身体障害による睡眠関連低換気の診断とする。

1. 主たる病態が先天性の呼吸器・胸郭・神経・筋肉系の器質的疾患

新生児肺低形成、先天性肺疾患などの肺の器質的疾患を鑑別する必要がある。

2. 主たる病態が肺の器質的疾患：COPD（単独）、特発性間質性肺炎、気管支拡張症など

COPD（単独）は閉塞性換気障害（ $FEV_1/FVC < 70\%$ ）で診断される疾患である。

COPD（単独）で夜間睡眠中に無呼吸、低換気を呈することも経験される。軽症～中等症 COPD（単独）（ $\%FEV_1 \geq 50\%$ ）で $PaCO_2 > 55\text{Torr}$ の場合は、肥満低換気症候群の合併を考慮する。診断には、呼吸機能検査が必須である。

その他の拘束性換気障害を呈する肺の器質的疾患がある場合、 $\%VC$ が予測値の 60%未満の場合、肥満低換気症候群は除外される。

3. 睡眠時無呼吸症候群（SAS）（単独）

睡眠検査で無呼吸低呼吸指数（AHI） ≥ 5 は睡眠呼吸障害と診断する。AHI ≥ 5 で覚醒時の自覚所見を伴う場合、あるいは症状の有無に係らず AHI ≥ 15 の場合、睡眠時無呼吸症候群（SAS）（単独）の診断となる。SAS（単独）で CPAP 治療後も覚醒時に $PaCO_2$ 50 Torr 以上を呈する場合は、肥満低換気症候群の合併を考慮する。診断には、睡眠検査および覚醒時の動脈血液ガス分析が必須である。

4. 神経筋疾患：重症筋無力症など

薬剤などによる呼吸中枢抑制や呼吸筋麻痺が否定され、かつ神経筋疾患などの病態が否定される。画像診断および神経学的所見により、呼吸中枢の異常に関連する中枢神経系の器質的病変が否定される。

5. 胸郭拘束性疾患（後側弯症、胸郭変形など）（単独）

$\%VC$ が 60%未満であれば AHS は除外される。

6. 薬剤（呼吸中枢抑制、呼吸筋麻痺）、代謝性疾患に伴う二次的な肺胞低換気

< 診断のカテゴリー >

下記 A C のすべてを満たす場合に、**身体障害による睡眠関連低換気の診断（Probable）**になる。

A. 睡眠低換気に関係する症状/徴候が存在

B. 検査所見を満たす

C. 鑑別診断による他疾患の除外が可能

<重症度分類>

重症度 2 以上を医療費助成の対象とする

動脈血液ガス分析の、 は、 肥満低換気症候群以外、 肥満低換気症候群である。

重症度	症状/徴候	動脈血液ガス分析（覚醒時、睡眠時）		治療状況
	睡眠低換気に関係する症状/徴候	PaCO ₂	覚醒時 PaO ₂ 睡眠時 SpO ₂	人工呼吸療法 / NPPV/ CPAP/HOT
1	なし	睡眠時の低換気 覚醒時 PaCO ₂ >45Torr	覚醒時 PaO ₂ >70Torr	治療の必要なし
2	あり	睡眠時の低換気 覚醒時 PaCO ₂ >50Torr	PaO ₂ （睡眠時 SpO ₂ ）の値によらず	治療必要
3	あり	睡眠時の低換気 覚醒時 PaCO ₂ >55Torr	睡眠時 SpO ₂ ≤ 90% PaO ₂ の値によらず	治療必要
4	あり	睡眠時の低換気 覚醒時 PaCO ₂ >55Torr	睡眠時 SpO ₂ ≤ 80% 覚醒時 PaO ₂ ≤ 60Torr	治療必要

「睡眠時の低換気」診断のための検査は、動脈ライン確保による採血、呼気終末二酸化炭素分圧 (EtCO₂)、経皮二酸化炭素分圧 (TcPCO₂) の中のどれか一つで良い。睡眠時の低換気の診断に関しては、診断基準の中に記載した。症状/徴候、動脈血液ガス分析（覚醒時、睡眠時）、治療状況の項目すべてを満たす最も高い重症度を選択する。 肥満低換気症候群の覚醒時 PaCO₂ 値に関して、睡眠時無呼吸型の場合は、覚醒時 PaCO₂ 値は CPAP 治療後の PaCO₂ 値である。睡眠時低呼吸型の場合は、治療前の PaCO₂ 値である。 睡眠時の SpO₂ の値は、経皮的酸素飽和度モニターにて、一過性でも低下が認められた場合の値である。

治療としては、人工呼吸療法 / NPPV/ CPAP/HOT、さらには横隔膜ペーシングが含まれる。

肺胞低換気の程度が軽度な場合は、睡眠時のみの治療でも対処可能である。しかし、重度の場合には、睡眠時・覚醒時共に治療が必要である。

なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

横隔神経電気刺激装置 適正使用指針（最終案）

横隔神経電気刺激装置（NeuRx 横隔膜ペーシングシステム）について

脊髄損傷（以下、SCI）及び中枢性低換気症候群（以下、CHS）で発生する横隔膜機能不全は、脊髄損傷では C5 以上での損傷、CHS では延髄の呼吸中枢の機能障害により発生し、人工呼吸器による呼吸補助が必要とされる場合がある。

NeuRx 横隔膜ペーシングシステム（以下、NeuRx）は、人工呼吸器に依存する SCI 及び CHS の患者を対象とし、横隔神経の電気刺激により横隔膜収縮を惹起することで、人工呼吸器の代替となりうる呼吸補助を行う横隔神経電気刺激装置である。

NeuRx は、患者キット、クリニカルステーションキット、電極デリバリーツール、サージカルキット及びストレインリリーフブーツキットから構成され、適応が決定した後、腹腔鏡手技により横隔膜上の横隔神経周囲に電極を植え込み、体外式パルス発生器から発生される電気刺激によって横隔膜を収縮させる。

NeuRx の導入、使用に際しては、SCI 及び CHS の原疾患を診療、管理する脊椎外科医、脳神経外科医、小児科・新生児科医ならびに救急救命医に加え、植えこみ手術に際しては腹腔鏡手術を担当する消化器外科医、小児外科医、術後管理に呼吸器科医、リハビリテーション医と、多岐にわたる施設、診療科からのアプローチが不可欠となる。運用に際してはこれらの各施設、診療科間の緊密な連携、情報共有の円滑化が最重要であり、本適正使用指針は以下に示す項目を必須条件として網羅した。

1) 適応基準、2) 使用機器及び使用方法、3) 実施施設及び実施医の基準、4) 講習及びトレーニング、5) 不具合発生時の対応、6) 登録制度ならびにフォローアップ

1) 適応基準

横隔神経の電気刺激により横隔膜の収縮が可能な、人工呼吸器に依存する以下の疾患の患者に対する呼吸補助を行うために使用する。

- ・脊髄（頸髄）損傷
- ・中枢性低換気症候群

< 適応疾患 >

- ・脊髄損傷（SCI）（外傷性・非外傷性の別を問わない）
- ・中枢性低換気症候群（CHS）

- 1 上記に挙げた疾患に限定して使用すること。
- 2 いずれも、横隔神経の電気刺激により横隔膜収縮が可能であること、及び人工呼吸器に依存していることが条件となる。
- 3 特に CHS に関しては、中枢性低換気症候群のうち、指定難病「中枢性肺胞低換気症候群」または先天性中枢性低換気症候群（CCHS）であれば「小児慢性特定疾病」の診断基準を満たすもの。
- 4 腫瘍や血管障害に伴う延髄損傷による呼吸不全に関しては、SCI に準じた適応とする。

< 患者の要件 >

- ・ NeuRx の使用により QOL の向上が期待できる、意識があり、成人においては明確な意思決定とコミュニケーションが可能な患者。
- ・ 患者が未成年の場合には、保護者の同意と意思決定をもって適応とする。
- ・ 小児の患者においては、幼児期以降で、パーマネント電極の体表にでている部位、コネクタホルダーなどを触って破損してしまう恐れの高い患者。
- ・ 適応の判断にあたっては、横隔神経伝導検査ならびに X 線透視による横隔膜運動が観察可能であることを必須とする。
- ・ 患者の年齢、状態などについては、上記の要件を満たさずとも、実際の運用に携わる医師の評価、判断により適応と判断される患者。

< 治療上の位置づけ >

- ・ 人工呼吸器の完全な代替ではなく、NeuRx 使用時の一時的な人工呼吸器からの離脱を可能とする位置づけであり、必ずしも 24 時間連続使用を目的とするものではない。

2) 使用機器及び使用方法

本療法には、原則として NeuRx 横隔膜ペーシングシステムを使用する。

NeuRx の適応判断として、術前に横隔神経の電気刺激による横隔膜収縮が可能であることを確認するために、横隔神経伝導検査及び X 線透視による横隔膜運動の観察等を行う。本検査の施行にあたっては、事前にトレーニングを受けた医師により行われることを必須とする。

横隔膜に電極を植え込む手術は、腹腔鏡下で行われる。

患者を仰臥位にした後、全身麻酔を行い、ドレーピングを行う。本手術では術中に横隔膜の収縮を確認する必要があるため、神経筋弛緩薬は使用しない。植込み術は以下の 4 つステップで行われる。

腹腔鏡ポートの設置及び展開

腹腔内に4つのポート(光源用:1つ、腹腔鏡器具及びマッピングプローブ用:2つ、電極植込み器具用:1つ)を設置し、横隔膜に到達するまで展開を進める。この時、横隔膜の視野確保と電極引き出し操作を容易にするため、鎌状靭帯を切離す。

横隔膜マッピング

マッピングは、電気刺激により横隔膜が最も収縮する点を特定するために行う。マッピングの準備として、大腿部に不関電極を設置し、クリニカルステーションに接続する。送気ポートに接続したチューブをクリニカルステーションの圧力センサーに接続し、マッピング中の腹腔内圧を測定する準備をする。マッピングによる刺激はクリニカルステーションから単一もしくはバーストモードで加えられ、この刺激によって腹腔内圧の変化と横隔膜収縮の二つの情報が得られる。マッピングでは、最大収縮が得られる点を記録し、電極を植え込むポイントを左右二つずつ決定する。

電極の挿入と植込み

マッピングで決定した電極植込み位置に電極デリバリーツールを用いて電極を植え込む。電極は、電極デリバリーツールを用いて横隔膜表面と平行な位置を保ちながら、横隔膜内に挿入する。挿入後、電極に対する横隔膜の収縮反応を確認する。このステップを残り全ての電極に対して繰り返す。植込み後の収縮反応が不十分であった場合、一旦電極を抜去し、別の電極を植え込む。

電極の植込み終了後、胸部X線、CT等により二酸化炭素気胸の有無を確認する。二酸化炭素気胸が確認された場合、必要に応じて胸腔穿刺等の適切な処置を行う。

電極ルーティング

植込んだ電極導線は皮下トンネルを通じて体外へと取り出す。不関電極は皮下トンネル出口から皮下トンネル内に留置する。この後、電極は導線の接続が適切に行われているか確認され、また全ての電極をアクティブにした時に心臓に影響がないことを確認するために心電図検査を行う。皮下トンネルの出口部分は傷口用絆創膏等で保護する。

電極の植え込み手術後、各電極をクリニカルステーションに接続し、刺激パラメータの評価を行う。この時の一回換気量をスパイロメータ、酸素飽和度をパルスオキシメータにて測定する。

また、心臓刺激が生じないことを確認するため、最大の刺激パラメータで心電図を記録する。

最初のコンディショニングは、入院のうえ実施し、コンディショニング中の状態確認と患者及び介護者の理解度の確認を行う。

脊髄損傷の患者におけるコンディショニングは、初めは1回につき15分～30分を目安に人工呼吸器を取り外し、酸素飽和度の低下や呼吸苦の有無を確認しながら、NeuRxによる刺激を行う。

この1回の訓練をセッションと呼び、1日に3～5回、各セッションの間は60分の休憩時間を設ける。各セッションの長さは週ごとに徐々に延長し、目標とする連続刺激時間を達成するまで継続する。目標とする連続刺激時間は、患者の希望に応じて4時間から最大24時間の間で設定するが、厳密に最低4時間を目標とする必要はなく、患者の状態に応じ、適時継続時間の短縮・延長を図ってもよいものとする。

尚、コンディショニング期間における各セッション中の飲食は原則禁止とし、セッション終了後は人工呼吸器を使用すること。

中枢性低換気症候群の患者においては、以下のステップでコンディショニングを行う。但し、患者の状態等により、使用時間やセッション回数、次のセッションへの移行は担当医師等の判断によって行う。

日中に1時間を単位として4セッション行う（セッション間隔は休憩60分以上）。

日中に2時間を単位として3セッション行う（セッション間隔は休憩60分以上）。

日中に4時間を単位として2セッション行う（セッション間隔は休憩60分以上）。

日中に8時間を単位として1セッション、4時間を単位として1セッション行う（セッション間隔は休憩60分以上）。

日中に8時間を単位として1セッション、睡眠時に8時間を単位として1セッション行う（セッション間隔は休憩60分以上）。NPPV、TPPVとの併用も可能である。

フルタイムでのペーシングを行う。NPPV、TPPVとの併用も可能である。

尚、フォローアップ時にNeuRxの設定が変更された場合、上記いずれかもしくは全てのステップを行うこととする。SCIにおけるコンディショニング同様、コンディショニング期間における各セッション中の飲食は原則禁止とする。セッション時間の延長に伴い、必要に応じペーシング下状態での経口摂取訓練を並行して行う。

コンディショニング継続・中断の判定について

コンディショニングを継続しても十分なセッションの時間、回数を得られない場合、あるいは十分な換気が得られない場合のコンディショニング継続、中断の判断に関しては、実施医の判断を最優先とし、本指針では継続・中断の明確な基準は設定しない。

3) 実施施設及び実施医の基準

<実施施設要件>

各々以下の要件を満たす施設。なお、CHS に関してはその疾患の希少性から、適応判断含め、本療法の導入初期には実施施設を限定して行うことが望ましい。

植え込み施設、コンディショニング施設、フォローアップ施設は異なってもよい。ただし、その際には本療法の基幹となる施設が、コンディショニング施設、植え込み施設などの連繫施設を選定し依頼すること。

また、本療法が本邦におけるまったく新しい治療法であることに鑑み、基幹施設において本療法を導入するにあたっては、事前に施設内での承認のもと行うことが望ましい。

< 植え込み～初期コンディショニング施設 >

電極の植込み術で使用する腹腔鏡下手術の設備が整っており、腹腔鏡手術の実施に十分な経験を有する医師が常勤医として所属している医療機関であること。

電極の植込み術に伴う合併症に対する緊急時の体制が整っている医療機関であること。

フォローアップ時の合併症に対する緊急時の体制が整っており、呼吸リハビリテーションに十分な経験を有する医師が常勤医として所属している医療機関であること。NeuRx の不具合発生時に修理の対応が可能であること。

上記①を原則とするが、コンディショニング～フォローアップを行う施設での条件が整えば、同施設に植え込み担当医師を招聘して植え込み術を行うことも可能である。

< コンディショニング～退院後フォローアップ施設 >

フォローアップ時の合併症に対する緊急時の体制が整っており、呼吸リハビリテーションに十分な経験を有する医師が常勤医として所属している医療機関であること。NeuRx の不具合発生時に修理の対応が可能であること。

< 実施医師要件 >

本療法における適応判断

- ・ SCI ならびに CHS の病態、管理につき十分な知識・経験を有し、本療法の実施に関し必要とされる講習ならびにトレーニングを受講していること。特に CHS については、小児科専門医資格を有し、CHS の呼吸ケアに精通していること。CHS の呼吸ケアに精通している医師とは CHS の診療経験が自施設で 10 例以上ある医師とする。
- ・ 本療法の適応判断における横隔神経機能の診断は、横隔神経伝導検査に必要な講習・トレーニングを受講した医師により行われること。
- ・ SCI において、既に心臓ペースメーカーを使用している症例においては、循環器科等の専門医との連携のもと適応を検討すること。

本療法における電極の植込み

- ・ 電極の植込みを実施する医師は、日本内視鏡外科学会の技術認定のうち、消化器・一般外科領域または小児外科領域の認定を有し、NeuRx についての研修プログラムを受講していること。

- ・小児の患者については、原則として小児腹腔鏡認定医が複数所属する施設にて行うこと。
- ・電極の植込みを実施する医師は、胃や食道、胆道等の上部消化器に対する腹腔鏡下手術の十分な知識と経験を有すること。
- ・初めて電極の植込みを行う際から2例目までの植え込みの際には、指導医の立会いのもとで植込みを実施すること。また、3例目以降の植え込みに際しても、全例メーカーの立ち会いを必要とする。
- ・指導医は、本手技に熟練した医師であり、NeuRxの植込み経験を少なくとも3症例有する医師とする。

本療法におけるコンディショニング及びフォローアップ

- ・NeuRxを用いた横隔膜のコンディショニング及び本品のフォローアップを行う医師は、SCIまたはCHSに伴う呼吸不全・呼吸療法についての十分な知識・経験を有した医師であり、かつNeuRxについての研修プログラムを受講していること。
- ・CHSについては、小児科専門医資格を有し、CHSの呼吸ケアに精通していること。CHSの呼吸ケアに精通している医師とはCHSの診療経験が自施設で10例以上ある医師とする。複数施設で管理する場合には、本療法基幹施設にCHSの呼吸ケアに精通している医師が所属し、フォローアップ施設と連携できる環境にあること。
- ・本療法のフォローアップを行う医師は、在宅での管理について、患者、家族及び介護者に対する十分な教育ならびにトレーニングを行うこと。また、不具合発生時の対応について必要な研修プログラムを受講していること。

4) 講習及びトレーニング

NeuRxの使用とフォローアップについて、以下のような講習とトレーニングの受講が必要である。以下の項目はすべてを網羅する必要はなく、各段階での必要性ならびに担当医師の専門性に応じたものを適宜取得する。各項目に関しては各々メーカーによる認定制度を設け、認定が下された時点で当該医師ならびに所属医療機関と機器使用に関する契約を締結する。

< 植え込み判定医 >

- ・横隔神経伝導検査についてのトレーニング及び講習

< 植え込み実施外科医 >

- ・電極植込み手技についてのトレーニング及び講習
- ・コンディショニングの実施についての講習
- ・不具合発生時の対応についてのトレーニング及び講習

< 植え込み後初期対応、コンディショニング、フォローアップ対応医師 >

- ・コンディショニングの実施についての講習
- ・家族や介護者の教育に関するトレーニング及び講習
- ・不具合発生時の対応についてのトレーニング及び講習

5) 不具合発生時の対応

<在宅管理の体制について>

- ・不具合発生時にかかりつけの施設へ迅速な連絡が可能な体制を整備すること。
- ・不具合発生時の対処について、家族、介護者の講習内容に含めること。

<呼吸補助のバックアップ体制について>

- ・自宅ではバッグバルブマスクに加え、本療法導入以前に使用していた人工呼吸器を用意すること。
- ・外出時はバッグバルブマスクなどの呼吸補助手段を用意すること。また、体外式パルス発生器の故障に備え、バックアップ用にもう一台の体外式パルス発生器を用意すること。本療法導入前の低換気が重篤な症例に関しては、外出時にも人工呼吸器を用意しておくことが望ましい。

<日常生活における注意点について>

- ・NeuRx 植込み後、体外に留置する部位の破損の恐れがあることから、ケーブル類の固定には十分留意すること。また、破損の原因となり得るような過度の運動は控えること。

6) 登録制度ならびにフォローアップ

- ・専用レジストリーでの全例登録
(管理主体：日本脊髄障害医学会　管理運用：USCI ジャパン(株))
- ・登録期間：市販後調査の実施体制に準じて、市場発売後2年間、その後1年間をフォローアップ期間とするが、実症例数の登録状況に応じ適宜期間を延長することも検討する。

【付記】

本適正使用指針策定時(平成30年3月現在)において、横隔神経電気刺激装置はNeuRx1種類のみであり、本指針の使用機器及び使用方法に関してはNeuRxを対象として限定している。

今後、本邦の市場に同様の機器の新規参入があった場合も含め、本適正使用指針は市場の実情に照らし、適宜変更・訂正されうるものとする。

また、本指針の内容に関しては、登録期間終了後に見直しを行うものとする。

