

## 先天性中枢性低換気症候群の診断（遺伝子変異の有無についての検討）

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（10ポイント程度）

先天性中枢性低換気症候群(Congenital Central Hypoventilation Syndrome: CCHS)が臨床的に疑われた300症例を対象とし、PHOX2B 遺伝子診断を施行した。変異の有無と1)無呼吸発作または低換気 2)高炭酸ガス血症 3)ヒルシュスプルング病または自律神経症状の有無との関係を検討した。遺伝子変異を認められた症例では98%に、認めなかった症例では79%に無呼吸発作または低換気を認めた。また、高炭酸ガス血症は前者に77%、後者に40%認めた。合併症は変異を認めなかった症例では少ない傾向であった。

臨床症状の詳細な検討により大凡の鑑別診断は可能となるが、25PARM を代表とする軽症型 CCHS との鑑別は困難である。遺伝子検査は早期診断を可能とし、安全な呼吸管理の施行と予後の改善に有用である。

### A.研究目的

先天性中枢性低換気症候群（congenital central hypoventilation syndrome: CCHS）は neurocristopathy 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5～20万人に一人の割合と報告され<sup>1)</sup>、日本では約15万人に1人と推察される<sup>2)</sup>。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<sup>3,4)</sup>。そこで平成28年度はすでに報

告した、25PARMでの調査<sup>2)</sup>に加えて他の遺伝子型と精神発達遅滞につき調査を行い報告した。

近年、CCHSの認知度の向上に伴い、臨床的に疑われる症例の遺伝子検査の依頼が増加している。遺伝子変異が検出されず、他疾患を疑われる症例も多い。一方、症状や合併症からCCHSが疑われる症例において遺伝子変異が検出されない症例も存在する。

平成29年度は、遺伝子解析を施行した症例を対象とし、遺伝子変異の有無と呼吸状態や自律神経系の合併症について比較検討し、鑑別診断の可能性を検討した。

### B.研究方法

臨床的にCCHSが疑われ、2003年以降に当院で遺伝子検査を施行した300症例を対象とした。詳細な臨床経過についてアンケート調査を行い、遺伝子変異の有無と臨床症状について比較検討した。特にCCHSを示唆する1)無呼吸発作または低換気 2)高炭酸ガス血症 3)ヒルシュスプルング病または自律神経症状の有無について検討した。

（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

2003年～2017年に300症例に遺伝子検査を施行した。PHOX2B遺伝子変異を136例に検出し、内訳は25PARM 24例、26PARM 34例、27PARM 50例、28PARM 1例、30PARM 5例、31PARM 3例、32PARM 2例、33PARM 5例、NPARM 12例であった。

残り164例にはPHOX2B遺伝子に変異は認めなかった。

### 1) 無呼吸発作，低換気の有無について

遺伝子変異を有する136例では，無呼吸発作または低換気は133例(98%)に認め，2例(1.5%)には確認出来ず，不明は1例(0.5%)であった。

遺伝子変異を検出出来なかった164例では，無呼吸発作または低換気は130例(79%)に認め，26例(16%)には認めず，不明は8例(5%)であった。

### 2) 高炭酸ガス血症の有無について

遺伝子変異を認めた136例では，高炭酸ガス血症は105例(77%)に認め，2例(1.5%)には認めず，29例(21.5%)は不明であった。

遺伝子変異を認めなかった164例では，高炭酸ガス血症は65例(40%)に認め，38例(23%)には認めず，61例(37%)は不明であった。

### 3) ヒルシュスプルング病または自律神経症状の有無について

遺伝子変異を認めた136例では，ヒルシュスプルング病またはヒルシュスプルング病類縁疾患の合併は45例(33%)，腹部膨満と便秘症は16例(12%)，徐脈・頻脈等は19例(14%)，体温調節障害は2例(1.4%)，瞳孔異常は4例(3%)，胃食道逆流症は4例(3%)に認めた。

ヒルシュスプルング病およびヒルシュスプルング病類縁疾患はすべてPARMでは26PARMおよびNPARMを有する症例にのみ認められた。

遺伝子変異を認めなかった164例では，ヒルシュスプルング病またはヒルシュスプルング病類縁疾患

は5例(3%)，腹部膨満と便秘症は7例(4%)，徐脈・頻脈等は12例(7%)，体温調節障害は9例(5%)，胃食道逆流症は15例(9%)に認めた。

遺伝子変異の有無により症例を比較すると，ヒルシュスプルング病またはヒルシュスプルング病類縁疾患や，腹部膨満，便秘症，徐脈・頻脈等などは遺伝子変異を認めた症例に多く認められた。瞳孔異常は遺伝子変異を認めた症例にのみ認められた。体温調節や胃食道逆流症は遺伝子変異の認めなかった症例に多い傾向を示した。

遺伝子変異を認めなかった症例には，ROHHAD症候群 7例，染色体異常 2例，Rett症候群 1例，Waardenberg症候群 1例，ミラーディンカー症候群 1例，ダンディーウォーカー症候群 1例，骨形成異常症1型 1例，髄膜瘤+水頭症 1例，類上皮腫+水頭症 1例が含まれていた。また，先行感染を15例に認めた。

## D.考察

今回の調査では，臨床的にCCHSが疑われた症例の約半数には遺伝子変異が検出されなかった。このことはCCHSの臨床的特徴が十分に周知されていないことが示唆される。

CCHSは睡眠時，重症例では覚醒時にも無呼吸または低換気を来す疾患であり，明らかな循環器・呼吸器疾患・神経・筋疾患，代謝疾患，先天奇形などが除外される<sup>5)</sup>。そのため，CCHSを臨床的に疑う重要な症状としては，無呼吸発作や低換気であるが，遺伝子変異を認めた症例では98%と高率に認められ，遺伝子変異を認めなかった症例では79%に認められ，残りの症例では無呼吸を認めなかった。SpO<sub>2</sub>の低下を認めたことから低換気が疑われたものと推察される。

高炭酸ガス血症については，変異を認めた症例では77%に認められたが，変異を認めなかった症例には40%のみに認められた。CCHSは高炭酸ガス血症にもかかわらず，呼吸ドライブがかからない病態であることから，CO<sub>2</sub>の上昇がCCHSを疑う重要な検査所

見の一つと考える。

ヒルシウスブルグ病やヒルシウスブルグ病類縁疾患および自律神経症状は遺伝子変異を認められた症例に多く認められた。反対に遺伝子変異を認めなかった症例では胃食道逆流症が多く認められた。胃食道逆流症自体が無呼吸・低換気の原因になりうることも考えられる。

鑑別すべき疾患としては、ROHHAD 症候群が比較的高頻度に認められた。ROHHAD 症候群は中枢性低換気の他に視床下部障害、肥満、自律神経障害などの症状を呈する<sup>6)7)</sup>。PHOX

2B 遺伝子変異は認めず、また、視床下部障害や肥満等は鑑別に有用な所見である。他には先天奇形や中枢神経疾患と鑑別が必要である。

無呼吸発作・低換気、高炭酸ガス血症、またヒルシウスブルグ病や自律神経症状の有無をチェックすることで、ある程度の鑑別は可能である。しかし、遺伝子変異症例のうち、25PARM は一般的に軽症であり、無呼吸発作が新生児期ではなく、乳幼児期や成人になってから発症する症例もあり、合併症も少ない。今回の検討でもヒルシウスブルグ病・ヒルシウスブルグ病類縁疾患の合併は 25PARM には認められなかった。また、感染や麻酔を契機に発症することが知られている。今回、変異を認めなかった症例では先行感染が 15 例で認められ、臨床症状や経過からは鑑別は困難と考えられる。そのため、遺伝子診断を施行し、鑑別診断を進めることが重要と考える。

また、少数ではあるが、遺伝子変異を認めなかった症例には、明らかに CO<sub>2</sub> 応答換気反応が低下していた症例もあり、今後検討していく課題と考えられた。

## E. 結論

遺伝子変異を認めなかった症例では変異を認められた症例に比べて無呼吸・低換気症状が少なく、高二酸化炭素血症が少ない傾向であった。しかし 25PARM の軽症例とは鑑別が難しいため、早期診断のためには遺伝子検査を施行するべきと考えられた。

## < 参考文献 >

- 1) Vanderlaan M, et al: Epidemiologic survey of 196 patients with congenital central hyperventilation syndrome. *Pediatr Pulmonol* 37: 217-229, 2004.
- 2) Shimokaze 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) Weese-Mayer DE, et al: Idiopathic congenital central hypoventilation syndrome: diagnosis and management. *American Thoracic Society. Am J Respir Crit Care Med* 160: 368-373, 1999
- 6) Fishman LS, et al: Primary alveolar hypoventilation syndrome(Ondine 's curse). *Am J Dis Child* 110:155-161, 1965
- 7) Rand CM, et al: Rapid-onset obesity with hypothalamic dysfunction, hypoventilation, autonomic dysregulation: analysis of hypothalamic and autonomic candidate genes. *Pediatr Res* 70: 375-378, 2011

## F.健康危険情報

特になし

## G.研究発表

### 1. 論文発表

### 2.学会発表

佐々木綾子, 下風朋章, 三井哲夫, 早坂 清. 日本

における先天性中枢性低換気症候群の発達予後について. 第62回日本新生児成育医学会・学術集会, 埼玉, 2017年10月

#### H.知的所有権の出願・登録状況(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

なし