

表題 先天性中枢性低換気症候群(CCHS)における 低換気の重症度分類

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 は希少疾患であるため、主症状である睡眠時の低換気についても詳細な検討がなされた報告は少ない。今回は睡眠時の低換気をモニタリングし、短期的に身体への影響が出やすい SpO₂ に着目して重症度の評価を行った。

対象は 19 例、月齢中央値は 23 (11-38) か月であった。遺伝子的に軽症の 25PARM が 2 例、中等症の 26、27PARM が 11 例、重症の 30PARM 以上と Non PARM が 6 例であった。睡眠時に SpO₂ と EtCO₂ (TcPCO₂)などを測定し、SpO₂の変動が小さくなり安定する、または EtCO₂ (TcPCO₂)60mmHg 以上が持続するまで行った。SpO₂ が 70% 台から回復しない場合は検査中止とした。平均 SpO₂ が 90% 以上を軽症群、80% 台を中等症群、80% 以下と検査中止例を重症群として、背景、遺伝子変異、呼吸中枢の二酸化炭素への反応性を表す炭酸ガス換気応答試験(VRCO₂)について検討した。

軽症群 5 例、中等症群が 9 例、重症群が 5 例に分類された。背景では軽症群に乳児期の診断例が多い傾向があった。遺伝子変異では、25PARM は 2 例とも軽症群であり、26、27PARM は軽症群 1 例、中等症群 6 例、重症群 4 例、29PARM 以上は軽症群 2 例、中等症群 3 例、重症群 1 例であった。平均 VRCO₂ (基準値 40.4 ± 14.8ml/min/mmHg/kg)は軽症群で 8.5、中等症群で 3.0、重症群で 1.7 であった。

CCHS における低換気の重症度は症例によって大きく異なっており、遺伝子検査と低換気の重症度は必ずしも一致しなかった。VRCO₂ は重症度の指標となる可能性が示唆された。特に 25PARM 以外では、個々の症例で詳細に評価を行うことが重要であると考えられた。

A.研究目的

・目的

CCHS における低換気を詳細に評価し、重症度について検討すること

・背景

CCHS の主症状は睡眠時の低換気である。繰り返す低換気による低酸素・高炭酸ガス血症によって、全身へのダメージが蓄積していくため、その重症度を評価することは、呼吸管理法を検討する、予後について考える上で重要である。そこで本研

究では、CCHS における睡眠時の低換気を SpO₂ と TcPCO₂ (EtCO₂) の連続モニタリングによって評価し、短期的に身体への影響の出やすい SpO₂ に着目して重症度分類を考案し、各群の特徴について検討した。

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 19 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約 40% にあ

たる。遺伝子変異は、25PARM 2 例、26、27PARM 計 11 例、30、31、33PARM、Non PARM 6 例で、年齢中央値 1 歳 11 か月（11 か月～3 歳 2 か月）であった。診断時期は新生児期が 15 例、乳児期以降が 4 例であった。

・方法

睡眠時に人工呼吸器を装着している状態から人工呼吸器を外し、SpO₂ と EtCO₂ (TcPCO₂) を連続モニタリングした。SpO₂ は PalmSAT™、EtCO₂ は CapnoTrue®、TcPCO₂ は TCM TOSCA にて測定した。

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% 未満になる場合、または EtCO₂ (TcPCO₂) が 60mmHg を超える、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。SpO₂ が 90% 台で安定し、EtCO₂ (TcPCO₂) も横ばいとなった場合にも検査終了とした。

平均 SpO₂ が 90% 以上を軽症群、80% 台を中等症群、80% 以下と検査中止例を重症群と分類した。各群の背景、遺伝子変異、呼吸中枢の二酸化炭素への反応性を表す炭酸ガス換気応答試験 (VRCO₂) について検討した。

(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、一過性の低酸素血症、高二酸化炭素血症は起こること、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。また、本研究は東京女子医科大学倫理委員会の承認を得ている。

C. 研究結果

検査は予想された一過性の低酸素血症、高二酸化炭素血症以外の有害事象は認めず終了した。検査終了後には、換気状態が正常になっていることを全例で確認した。重症度分類では軽症群 5 例、

中等症群が 9 例、重症群が 5 例に分類された。

各群における検査時月齢、診断時期、検査時間は図 1 の通りであった。遺伝子変異では、遺伝子変異上の軽症である 25PARM は 2 例とも軽症群であり、遺伝子的に中等症である 26、27PARM は軽症群 1 例、中等症群 6 例、重症群 4 例、遺伝子的に重症である 29PARM 以上は軽症群 2 例、中等症群 3 例、重症群 1 例であった (図 2)。遺伝子学的に中等症以上では、低換気の重症度はそれぞれ異なっていた。最高 EtCO₂ (TcPCO₂) については、軽症群でも全例が 45mmHg 以上となったが、50mmHg 台が最も多かった。中等症群では、全例が 50mmHg 以上まで上昇し、5 例が 60mmHg を超え検査終了となった (図 3)。重症例は平均検査時間が 3 分と短期間であり、高二酸化炭素血症になる前に検査終了となっていた。平均 VRCO₂ (基準値 40.4 ± 14.8ml/min/mmHg/kg) は軽症群で 8.5、中等症群で 3.0、重症群で 1.7 であり、軽症であるほど呼吸中枢の炭酸ガスへの反応が保たれていた。(図 4)。

D. 考察

今回の分類では、中等症群が最も多く、軽症群、重症群にも症例が分布しており、重症度分類としては偏りがなく分類できた。重症例は検査開始直後、呼吸器をはずすとすぐに SpO₂ の著明な低下を認める症例ばかりで、安定して 90% 台が持続する軽症例と比べると重症度の違いが大きかった。検査時月齢、診断時期などについては明らかな傾向はなく、検査前に重症度を予想することは難しく、実際にモニタリングを行うことが必要であると考えられた。

CCHS では遺伝子変異型によって重症度がある一定の傾向で示されるとされている。PHOX2B 遺伝子のポリアラニン鎖伸長 (PARM) が長いほど重症であるとされ、25PARM が軽症、26、27PARM が中等症、29PARM 以上が重症である。ポリアラニン鎖の伸長変異以外の変異がある Non PARM も重症であるとされている。しかし、今回の研究

では、遺伝子的に中等症であっても、低換気の重症度は3群すべてにわたり、重症群の割合は最も高かった。同様に遺伝的に重症である場合でも、低換気の症状は軽症となる例もあり、睡眠時の低換気については遺伝的な重症度と一致しない可能性とが示唆された。

軽症例は、定義上 SpO₂ は 90% 台であり、SpO₂ の低下は目立たないが、検査中 1 例を除いて最高 EtCO₂ は 50mmHg を超えた。中等症においては全例が 50mmHg を超え、半数以上が 60mmHg を超え検査終了となった。CCHS における低換気は SpO₂ の低下は軽度でも、高炭酸ガスを伴っているため、睡眠時の人工呼吸は必須である。

炭酸ガス換気応答試験は、呼吸中枢の高二酸化炭素に対する換気応答を定量評価するものである。以前の本研究班の研究で、CCHS では正常に比してきわめて低値であることを報告した（基準値：40.4 ± 14.8ml/min/mmHg/kg、CCHS：4.1ml/min/mmHg/kg）。今回の重症度分類では、重症であるほど、この VRCO₂ が低値であった。遺伝子変異の重症度より、CCHS の病態の本態である VRCO₂ の方が、低換気の重症度を反映していると考えられた。

E. 結論

CCHS における低換気の重症度は症例によって大きく異なっており、遺伝子検査と低換気の重症度は必ずしも一致しなかった。VRCO₂ は重症度の指標となる可能性が示唆された。特に 25PARM 以外では、個々の症例で詳細に評価を行うことが重要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) 兵頭勇紀、竹内章人、山田洋輔、他．先天性中枢性低換気症候群（CCHS）を合併した

macrocephaly capillary malformation（M-CM）症候群の 1 例．日本新生児成育医学会雑誌．30: 73-78; 2018.

2) Hunt KA, Yamada Y, et al. Detection of exhaled carbon dioxide following intubation during resuscitation at delivery. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. Epub ahead of print; 2018

2. 学会発表

1) Yamada Y, Hasegawa H, Henmi N, et al. A study of hypoventilation during awake state in Congenital Central Hypoventilation Syndrome (CCHS). The 16th International Congress of Pediatric Pulmonology, Lisbon, Portugal, June, 2017.

2) 山田洋輔．先天性中枢性低換気症候群(CCHS)の包括的呼吸評価と管理－CCHS 呼吸ドクター．第 120 回日本小児科学会学術集会．2017.4.

3) 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)における低換気の重症度評価．第 53 回日本周産期・新生児医学会学術集会．2017.7.

H. 知的所有権の出願・登録状況（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

表1 対象

症例数 (n)	19*
検査時月齢中央値	23か月 (11か月-38か月)
遺伝子変異 (n)	25PARM**： 2 26, 27PARM： 11 30, 31, 33PARM, Non PARM： 6
診断時期 新生児期/乳児期 (n)	15 / 4

*国内の遺伝子診断を受けた未就学児48例の40%

**PARM: polyalanine repeat expansion mutation

図1 各群の特徴

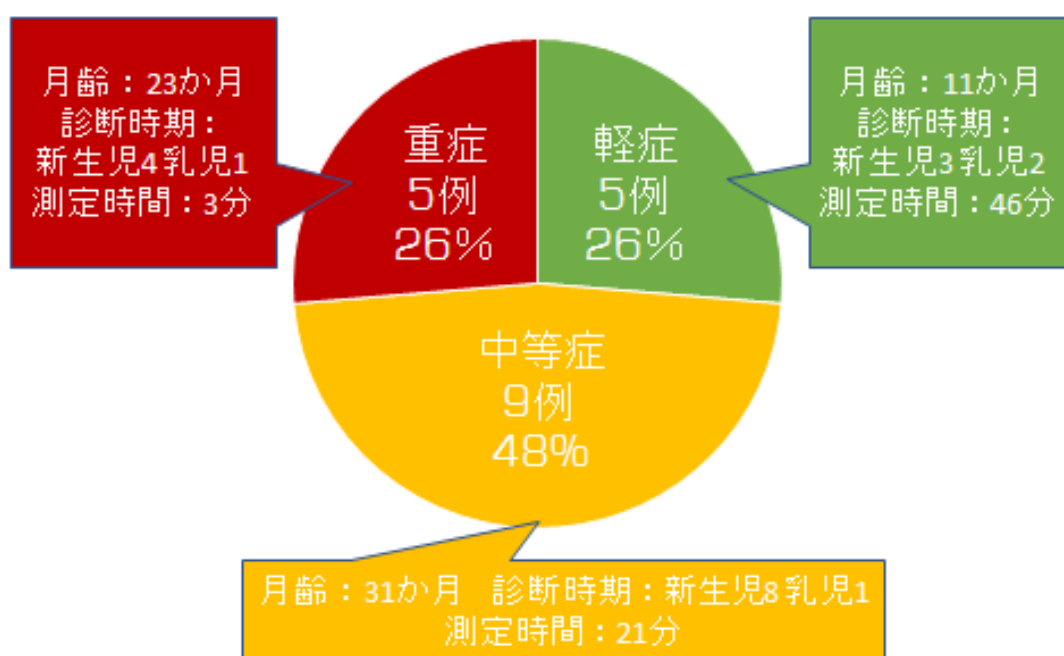


図2 PHOX2B 遺伝子変異別低換気の重症度

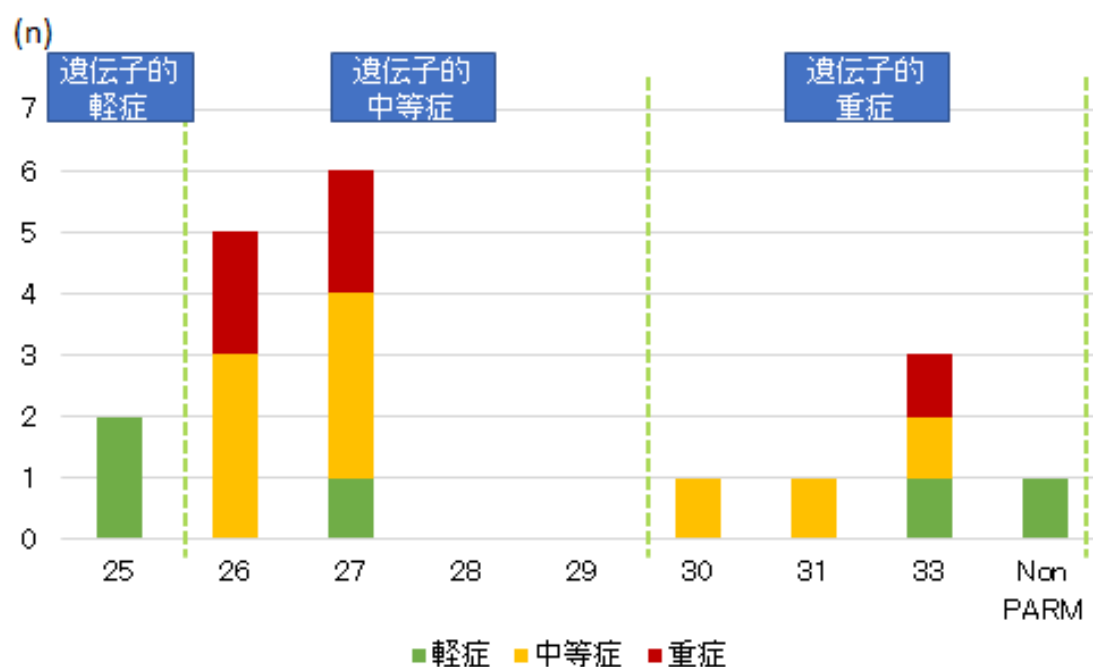


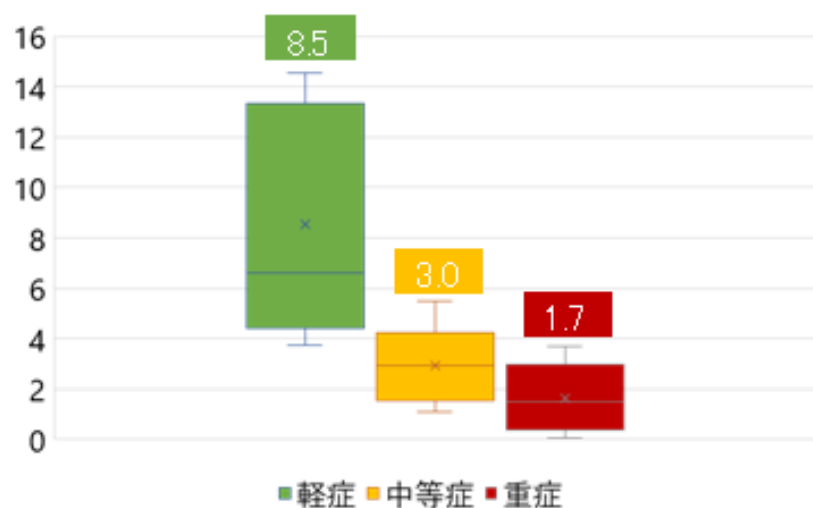
図3 各群における最高EtCO₂ (TcPco₂)

最高EtCO ₂ (TcPco ₂)	軽症 n (%)	中等症 n (%)	重症 n (%)
>45mmHg	1 (10%)	0 (0%)	—*
>50mmHg	3 (60%)	4 (44%)	—*
>60mmHg	1 (20%)	5 (56%)	—*

*モニタリング時間が短期間のため評価せず

図4 各群におけるVRCO₂

(ml/min/mmHg/kg)



参考
基準値 40.4±14.8 早産児 (平均修正週数33週) 27.8±13.4