

先天性中枢性低換気症候群の診断，呼吸管理と発達予後  
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

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) ヒルシュブ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。臨床症状により大凡の鑑別診断は可能であるが、軽症型 CCHS との鑑別は困難であり、遺伝子検査は早期診断を可能とする有用な方法である。

また、安全な呼吸管理法を検討するため、遺伝子診断を施行した症例を対象に発達予後調査を行った。情報が得られた 83 例で検討し、25PARM では非侵襲的人工呼吸管理が行われている症例に発達遅滞を多く認めた。26PARM と NPARM では生後早期に気管切開を施行し、人工呼吸管理を施行した症例に、また、全体的には日齢 0 から人工呼吸管理を施行した症例に発達良好例が多い傾向を示した。精神発達遅滞を認める症例では適切な呼吸管理が行われていないことが多く、早期に診断し適切な人工呼吸管理を行うことが重要であり、遺伝子検査は早期診断に有用である。適切な人工呼吸管理法を模索するとともに今後ガイドラインを作成していく必要がある。

A. 研究目的

先天性中枢性低換気症候群 (congenital central hypoventilation syndrome: CCHS) は neurocristopathy (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。罹患率は欧米では約 5~20 万出生児あたり 1 人と推定され<sup>1)</sup>、日本においては少なくとも約 15 万出生児あたり 1 人と推定される<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>。一方、国内では、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が、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全症例では、境界域~中等度の発達遅滞を認めたと報告している<sup>5)</sup>。また、私達は 25PARM を有する 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<sup>2)</sup>。25PARM 有する症例では、遺伝子変異としては軽症型であるが、症状が非典型的であることから、診断や治療が速やかに施行されず、低酸素による中枢神経系障害を起こしたものと考察した。これらの解析は、一部の症例に過ぎないことから、国内の CCHS 全体の神経予後について調査する必要性がある。そこで、その他の遺伝子型の症例についても主治医へのアンケート調査および主治医への聞き取りを行い、遺伝子型と発達予後との関連、また呼吸管理法による予後への影響について検討した。

また、近年、CCHS の認知度の増加に伴い、臨床的に疑われた症例の遺伝子検査の依頼が増加してきている。遺伝子変異が検出されない症例も多く、他疾患を疑われる症例も多い。反対に症状や合併症から CCHS が疑われる症例でも遺伝子異常が検出されない症例も存在する。そこで依頼があった症例で、遺伝子異常が検出された症例と検出されなかった症例を比較検討し、呼吸状態や自律神経症状合併の有無を比較し差を明らかにすることで早期の鑑別診断の可能性を検討した。

## B.研究方法

臨床的に CCHS と診断された症例で 2003 年以降に当院で遺伝子検査を行った 300 症例を対象とし、遺伝子異常の有無につき調査した。また、同時に詳細な臨床経過の調査やアンケート調査を行い、遺伝子変異の有無での臨床症状の比較を行った。

特に CCHS の診断の根拠となる 1) 無呼吸発作または低換気の有無 2) 高炭酸ガス血症の有無 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き検討した。

また、発達予後調査は遺伝子変異を認めた症例の主治医にアンケートによる調査を依頼した。一部は、主治医に直接聞き取り調査を行った。回答が得られなかった症例については、遺伝子検索依頼時に得られた臨床情報をもとに解析し、最終的に 83 例を対象とし検討した。遺伝子は既報に従い解析し<sup>6)</sup>、遺伝子型を 25PARM, 26PARM, 27PARM, NPARM に分類して調査した。調査項目としては、呼吸管理方法、気管切開の有無および時期、合併症の有無、発達 (DQ および IQ) について検討した。発達評価では、発達指数 (DQ) 85 以上を正常、70 - 84 を境界、70 未満を遅滞とした。DQ は未施行であっても、主治医により明らかに正常発達と診断された症例は正常、明らかに発達遅滞と評価された症例は遅滞に分類した。

(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. 遺伝子変異の有無と臨床症状

#### 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%)に認められた。

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類縁疾患や、腹部膨満、便秘症、徐脈・頻脈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。

## 2. 発達予後について

### 1) 対象例の遺伝子型および臨床像について

発達予後の調査では対象となった83例の遺伝子変異の内訳は、25PARM 19例、26PARM 24例、27PARM 35例、NPARM 5例であった。全体では男女差を認めなかったが、25PARMでは男女比は14:5と有意に男性が多かった。出生状況に関しては、83例中中期産70例、早産5例、不明8例であり、また、出生体重は83例中、低出生体重児は13例、不明は10例であり、また遺伝子型との関連は認めなかった。症状発現時期は25PARMでは新生児期発症が12例、新生児期以降発症が7例であったが、26PARMとNPARMでは不明な症例9例を除いてすべて新生児期発症であった。ヒルシュスプルング病の合併は25PARMには認めず、26PARMでは5例、27PARMでは18例、NPARMでは4例に認められた。不整脈や徐脈の合併は25PARMには認めず、26PARMで2例、27PARMで7例、NPARMで1例に認められた。肺高血圧は25PARMで2例、26PARMで1例、27PARMで1例、NPARMで1例に認められた。てんかんは27PARMで2例に認められた。

2) 遺伝子型と非侵襲的人工呼吸管理および発達予後との関連

非侵襲的人工呼吸管理を行っていた症例は、25PARMで12例(63%)、26PARMで6例(25%)、27PARMで7例(20%)、NPARMで1例(20%)、全体で26例(31%)であり、25PARMに多い傾向を認めた。発達遅滞は25PARM 8例(42.1%)、26PARM 6例(25%)、27PARM 9例(25.7%)、NPARM 2例(40%)に認められた。遺伝子型における発達予後に統計学的に有意差は認めなかったが、25PARMに発達遅滞が多い傾向が認められた。

### 3) 気管切開の有無と発達予後との関連

気管切開を施行された48例中、正常発達は19例(40%)、境界は10例(21%)、遅滞は15例(31%)、不明は4例(8%)であった。気管切開を施行していない35例中、正常発達は9例(26%)、境界は3例(8%)、遅滞は9例(26%)、不明は14例(40%)であった。気管切開の有無と発達予後との関連は認められなかった。

### 4) 気管切開および人工呼吸管理開始の時期について

生後6か月未満に施行した症例では発達正常は13例、境界は7例、遅滞は6例、不明は4例であった。生後6か月以降で施行した症例では発達正常が4例、境界が3例、遅滞が7例、不明が0例であった。気管切開の時期についても差は認められなかった。

人工呼吸管理を開始した時期を日齢0、日齢1以降に分類して比較を行った。時期が不明な症例は8例であった。人工呼吸管理を日齢0で行った症例は50例で発達正常は21例、発達境界は9例、発達遅滞は6例、発達不明は14例であった。日齢1以降から行った症例は25例で、発達正常は6例、発達境界は4例、発達遅滞は10例、発達不明は5例であった。日齢0から呼吸管理を開始した症例に発達正常が多い傾向を認めた。

## 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。

ヒルシュスプルング病やヒルシュスプルング病類縁疾患および自律神経症状は遺伝子変異を認め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>。PHOX2B 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、またヒルシュスプルン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ュスプルング病・ヒルシュスプルング類縁疾患の合併は 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。

発達予後については、発達遅延を示す症例が約 30% 存在し、必ずしも良い成績とは言えない結果であった。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確実な人工呼吸管理を推奨している。新生児～乳児期のマスクによる非侵襲的人工呼吸管理は気道確保が不確実であることや、顔面骨の成長障害・変形を来すため、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、6～8 歳以降を推奨している<sup>7)</sup>。米国からの報告では、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  $84.9 \pm 23.6$  (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<sup>1)</sup>。更に 2015 年、乳幼児 31 症例(平均月齢  $25.0 \pm 8.5$  か月、6-40 か月)が解析され、Bayley 発達検査では、心的尺度  $83.35 \pm 24.75$ 、運動尺度  $73.33 \pm 20.48$  と報告されている。これらのことから、CCHS の発達においては、疾患自体に基づく軽度の中枢神経系の障害が推定される。しかし、今回の検索からは、国内の治療成績は欧米の成績に比し有意に低く、疾患自体による障害を越える発達障害(低酸素脳症?)が確認され、原因の究明と対策の立案が必要である。

症状発現時期は 25PARM においては、新生児期以降に発症する症例を認め、26PARM および NPARM の症例では不明を除き、すべて新生児期に発症していた。また、ヒルシュスプルング病、不整脈徐脈やてんかんは 26PARM 以上と NPARM に認められ、25PARM には認められなかった。肺高血圧は 25PARM にも認められたが、肺高血圧は長期間の低換気による結果と考え

られた。また、遺伝子型と発達予後との関係であるが、25PARMでは、最も高頻度に発達遅延を示す症例が多く認められた。この遺伝子型では、非侵襲的人工呼吸管理を受けた症例（63%）が他の遺伝子型の症例よりも多く存在する。遺伝子型からの観点では軽症型の変異であり、症状は非典型的であり、合併症も少なく、遅発性（late onset CCHS）の症例も認められる。これらのことから、診断が遅れたり、適切な呼吸管理（侵襲的人工呼吸管理）が施行されなかったりしたことが関与しているものと考えられる。一方、米国においては、25PARMの症例は正常発達を遂げており、むしろ他の遺伝子型において神経学的評価スコアが低いという結果が報告されている<sup>4)</sup>

出生後数年間は気管切開による確実な人工呼吸管理を推奨されていることから、気管切開有無と発達予後について検討したところ、25PARMでは、気管切開した症例では、発達遅滞が認められなかった。全体をみると、気管切開を施行している症例では、正常に発達している症例が19例（40%）、発達遅滞が15例（30%）であり、気管切開未施行例では、正常に発達している症例が9例（26%）、発達遅滞が9例（26%）と、統計学的有意差は認めなかった。茅原らは、学齢期以上の17例に後方視的に調査を行い、気管切開施行例では正常発達から重度発達遅滞まで認め、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<sup>5)</sup>。

気管切開の有無による発達予後に、有意差を認めなかったことから、次に気管切開の時期について検討した。生後5か月までに切開した症例では、約50%が正常発達となっており、約25%に発達遅延を認めている。生後6か月以降に切開した症例では、正常発達例が少なく、発達遅延例が多い。有意差は認めなかったが、早期の気管切開の施行が勧められるデータと考える。

さらに、呼吸管理を開始した時期を検討したところ、日齢0から開始していた症例では正常発達が42%で、遅滞は12%であり、日齢1以降に開始した症例では正常発達が24%で、遅滞が40%であった。早期介入された症例で正常発達が早い傾向を示すことより、睡眠時無呼吸を呈していた場合、できるだ

け早期に介入し、ためらわずに侵襲的人工呼吸管理を行うことが神経学的予後の改善につながると考えられる。

## E. 結論

遺伝子診断を施行した300例を対象に、遺伝子変異の有無と臨床像との関係を解析した。遺伝子変異を認めなかった症例では変異を認め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困難であり、遺伝子解析は早期診断に有用な方法である。

また、神経発達予後について83例を対象に検討した。適切な呼吸管理により、神経発達予後の改善が期待され、早期診断が重要である。臨床的には、鑑別が困難な症例も存在し、簡便な遺伝子検査は有用である。確定診断のもと、早期に気管切開を施行し、人工呼吸管理を行うことが重要である。疾患の周知とガイドラインの作成が求められる。

## < 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) 苛原香ら: 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* 47:343-347, 2015
- 6) Straus C, et al: chemosensitivity recovery in Ondines' curse syndrome under treatment with desogestrel. *Respir Physiol*

Neurobiol. 171: 171-174, 2010

- 7) 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
- 8) Weeze-Mayer DE, Berry-Kravis EM, Ceccherini I et al : An official ATS clinical policy statement: congenital central hypoventilation syndrome. Am J Respir Crit Care Med 181: 626-644, 2010.

## **F.研究発表**

### **1. 論文発表**

早坂 清 先天性中枢性低換気症候群 79 : 179-179 . 2016 .

### **2.学会発表**

- 1.早坂清,下風朋章,佐々木綾子,目黒亨,長谷川久弥,平工由香,吉川哲史:日本における先天性中枢性低換気症候群について:疫学および遺伝子型と臨床型の関係.第119回日本小児科学会学術集会,札幌:2016年5月13日~15日
- 2.佐々木綾子,下風朋章,三井哲夫,早坂 清.先天性中枢性低換気症候群における神経学的予後について.第61回日本新生児成育医学会・学術集会,大阪,2016年12月
- 3.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

## **G.知的所有権の取得状況**

### **1.特許取得**

なし

### **2. 実用新案登録**

なし

### **3. その他**

なし