

表題 先天性中枢性低換気症候群(CCHS)における 包括的呼吸評価（呼吸ドック）を用いた重症度評価

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

先天性中枢性低換気症候群(CCHS)は希少疾患であるため、病態、管理方法などについて明らかになっていない部分が多い。そのため、重症度などの評価が適切になされず、不適切な呼吸管理により神経、生命予後に影響を及ぼす可能性が指摘されている。我々は CCHS における呼吸器を包括的に評価するプログラムを考案し、呼吸ドックと名付け、国内の約 20%の症例を精査するに至った。今回は、そのデータから重症度に注目して検討を行った。

呼吸ドックは、呼吸中枢の評価、気道や肺の評価、換気状態の評価から構成されている。呼吸中枢の評価は炭酸ガス換気応答試験、横隔膜電気的活動モニタリングを、気道や肺の評価は喉頭気管気管支鏡、呼吸機能検査を、換気状態の評価は経皮的動脈血酸素飽和度、経皮または呼気二酸化炭素分圧モニタリングを覚醒時、人工呼吸器使用時、人工呼吸器を使用しない睡眠時に行った。

CCHS呼吸ドックは25例に行った。中央値31か月(2か月～12歳1か月)遺伝子変異型は25PARMが2人、26・27PARMが13人、30PARM以上が8人、Non PARMが2人であった。重症度に関与する因子として以下の項目について評価した。呼吸中枢の評価では、炭酸ガス換気応は3.1(0.04-14.85)と最低値と最高値の差があった。気道の評価では、気管軟化症の合併を13例に認め、そのうち9例は啼泣時の重篤な低酸素発作を認めた。換気状態の評価では、覚醒時のモニタリングによって14例は覚醒時にも低換気を認めていた。睡眠時の低換気については、全例で低換気があり血中二酸化炭素分圧は上昇したが、平均 SpO₂ が 90%以上であった症例を7例認め、SpO₂ が低下し続け検査中止になった症例が8例認めた。

CCHS呼吸ドックのデータから、呼吸中枢障害の程度には差があり、主症状である睡眠時の低換気も症例毎に異なっていること、気管軟化症と覚醒時の低換気の合併が重症度評価につながると考えられた。今後は重症度が神経学的予後にどのような影響を及ぼすのかについて検討する方針である。

A.研究目的

・目的

先天性中枢性低換気症候群(CCHS)における重症度に関与する因子について検討すること

・背景

CCHSは希少疾患であり、病態や管理方法につ

いて定められたものはない。重症度などの評価もなされていないため、その結果、不適切な呼吸管理により神経、生命予後に影響があることが指摘されている。

我々は、CCHSにおける呼吸について包括的に評価するプログラムを呼吸ドックと名付けて行っており、国内の約20%の症例を精査するに至

った。そこで、今回はそのデータから重症度に注目した。重症度に影響する因子の検索と、その因子が症例毎にどのように異なっているかについて検討した。

B.研究方法

CCHS 呼吸ドックは呼吸器を包括的に評価するため、以下の3つを主要評価項目としている。CCHS 呼吸ドックのイメージを図1に示した。まずCCHSの本態である、呼吸命令を出す呼吸中枢の評価である。この評価は、炭酸ガス換気応答試験(Ventilatory Response to CO₂: VR_{CO₂})と横隔膜電氣的活動(Electrical Activity of Diaphragm: Edi)モニタリングにて行った。VR CO₂は呼吸中枢の炭酸ガスに対する換気応答能を調べるものである。閉鎖回路内で二酸化炭素を再呼吸させ二酸化炭素を蓄積し、それに応じて分時換気量が増加する反応を定量評価する。Edi モニタリングは呼吸中枢から横隔神経に出力される呼吸命令を調べる検査である。経鼻的に専用のセンサーのついたEdi カテーテルを胃に挿入し、胃食道接合部において横隔膜の電位を測定しモニタリングする。二つ目は、呼吸が行われる気道や肺を評価するもので、喉頭気管支鏡と肺機能を行った。最後の項目は、呼吸が行われた結果、換気状態がどうなっているかを調べるもので、経皮的動脈血酸素飽和度(SpO₂)と経皮または呼気終末二酸化炭素分圧(EtCO₂)または経皮的二酸化炭素分圧(TcPco₂)を連続モニタリングした。この換気状態のモニタリングは、覚醒時、人工呼吸器を使用している睡眠時、人工呼吸器を使用していない睡眠時に行った。覚醒時モニタリングは、覚醒時の低換気がないかどうかを評価した。人工呼吸器を使用している睡眠時は、呼吸器の設定が適切かどうかを確認した。

対象は、遺伝子診断されたCCHS 25例であり、中央値 31 か月(2 か月~12 歳 1 か月) 遺伝子変異型は 25PARM が 2 人、26・27PARM が 13 人、30PARM 以上が 8 人、Non PARM が 2 人であった。16 例が気管切開からの人工呼吸管理を受けていた(表1)。

(倫理面への配慮)

本研究は保護者に検査内容と検査による合併症について書面にて説明し、書面にて同意を得て行われた。また、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

全症例において、呼吸ドックにおける合併症は認めず検査は終了した。今回は重症度に影響する因子として以下を挙げた。CCHSの本態である呼吸中枢障害として炭酸ガス換気応答試験と、重篤な低酸素発作を生じうる気管軟化症の合併、睡眠時だけでなく覚醒時の低換気を合併、そしてCCHSの主症状である睡眠時の低換気について検討した。

・呼吸中枢評価

VR_{CO₂}は25例の平均は3.1mL//min/mmHg/kg(基準値: 40.4 ± 14.8)と基準値より極めて低値であった。25例の最低値は0.04、最高値は14.85と差があった。

・気道、肺の評価

気管軟化症を13例に認め、全体の52%に上った。そのうち9例に啼泣時に重篤な低酸素発作を認め、多くの症例で強い啼泣時には用手換気を必要としていた(図2)。

・換気状態の評価

覚醒時のモニタリングでは、14例に低換気を認めた。そのうち11例は呼吸ドックで精査するまで覚醒時の低換気は指摘されていなかった(図3)。

睡眠時の低換気については、全例で低換気を認めたが、SpO₂の推移は症例によって異なっていた。7例はモニタリング中のSpO₂は90%台で、10例が80%台で推移した。8例は検査開始後に速やかにSpO₂が低下したため検査終了となった(図4)。

D.考察

CCHSの重症度を評価するため、CCHSの本態である呼吸中枢障害と主症状の睡眠時低換気、重症な低酸素発作をきたしうる気管軟化症、慢性的な低換気にさらされる覚醒時の低換気に着目した。

呼吸中枢障害の評価では、CCHSの平均としては基準値よりきわめて低値であったが、最低値と最高値には大きな差があり、300倍程度異なっ

いた。この最高値の 14.85 は、これまでの報告によると平均修正週数 33 の 30 例の検討での 27.8 ± 13.8 の範囲に入る値である。CCHS の呼吸中枢障害は、炭酸ガスにまったく反応しない程度から、未熟児無呼吸発作と同じ程度までと幅広いことが明らかになった。

CCHS の主症状である睡眠時の低換気は SpO_2 の推移に特徴を認めた。モニタリング中の SpO_2 が 90% で推移するものから、70% を下回り検査が継続できない症例まで呼吸中枢障害と同様幅広かった。血中二酸化炭素濃度については、全例で 45mmHg 以上になったが、 SpO_2 の推移に準じて上昇した。 SpO_2 が 90% で推移した群は、血中二酸化炭素濃度の上昇は緩やかで検査中にプラトーに達するのに対し、 SpO_2 が 80% 台で推移した群では、血中二酸化炭素は上昇し続け検査終了となった症例が多かった。

気管軟化症は半数以上に認め、その多くで重篤な低酸素発作を引き起こし、低換気によるもの以外に低酸素による影響が加わっている症例が多いことが明らかになった。覚醒時の低換気は 56% に認めた。そのうちのほとんどが呼吸ドックによって明らかになったもので、覚醒時も人工呼吸管理を受けていた症例は、覚醒時低換気を認めた症例全体で 2 例のみであった。CCHS における覚醒時低換気は、本人に呼吸苦がないこと、 SpO_2 が 80% 後半程度で推移する場合には顔色だけではわかりにくいこと、そしてそもそも覚醒時低換気が少なくないことが認知されてないことから気が付かれていない症例が多い。この認知されていないことは気管軟化症についても同様のことがいえ、このこともまた予後については悪影響を与えうると考えられた。

E. 結論

CCHS における重症度を評価するために、呼吸ドックのデータをもとに、予後に影響しうる因子について検討した。

呼吸中枢障害の程度は幅広く、主症状である睡眠時低換気も症例によって大きく異なっていた。合併症の中では、気管軟化症と覚醒時低換気の有無が、主症状に加えて体への負荷をきたしうるため、重症度評価につながると考えられた。

今後は、各因子のさらなる詳細な検討と神経学的予後などにどのような影響があるのかについて検討する方針である。

F. 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. 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.

3) 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.

4) 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 呼吸ドック－．第 120 回日本小児科学会学術集会．2017.4.

5) 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.

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

図1 呼吸ドックのイメージ

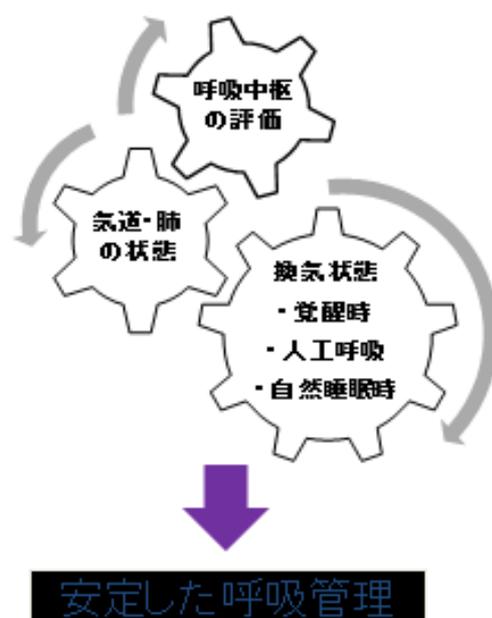


表1 対象

症例数 (n)	25
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: 13 30, 31, 33PARM, Non PARM: 10
気管切開	16

*PARM: polyalanine repeat expansion mutation

図2 気管軟化症の合併

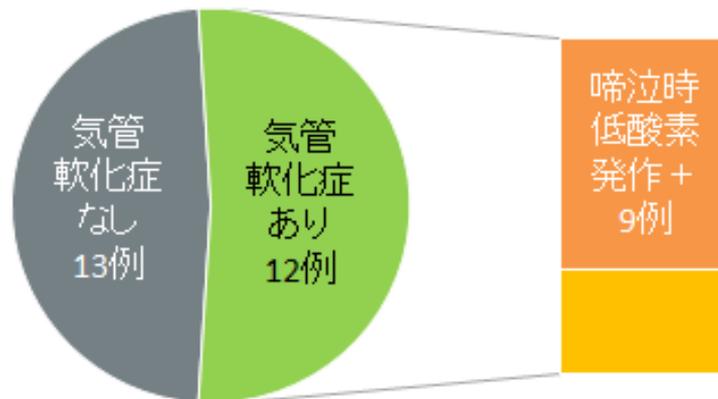


図3 覚醒時低換気の合併

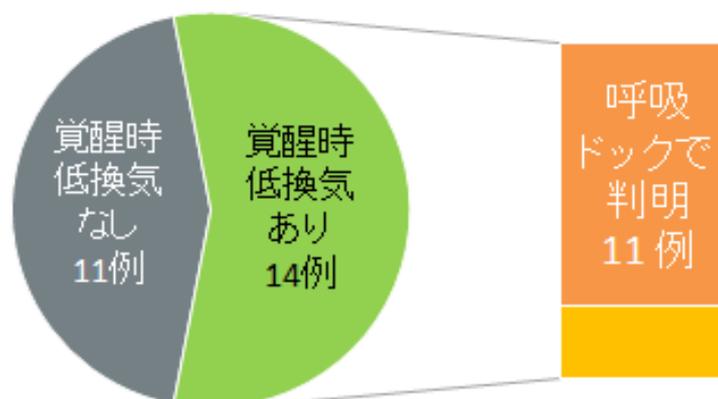


表2 睡眠時低換気

	SpO ₂ 90%台	SpO ₂ 80%台	検査中止 (SpO ₂ 低下)
全症例数	7例	10例	8例
EtCO ₂ (TcPco ₂) >50mmHg	4例	4例	—*
EtCO ₂ (TcPco ₂) >60mmHg	1例	5例	—*

*モニタリング時間が短期間のため評価せず