

## CCHS の横隔神経ペーシングの有用性と今後の課題

### および成人期患者のトランジションの課題

鈴木康之

国立成育医療研究センター 手術・集中治療部

#### 研究要旨

CCHS の呼吸管理方法の 1 つの横隔神経ペーシングは普及していない。国内の唯一の植え込みを行った患者の経過をまとめた。平成 28 年度は横隔神経ペーシングは海外では 18% に使用されている状況で、Avery 社 Mark 、Atrotech 社 Atrostim、Synaps 社 NeuRX DPS の臨床実績を比較検討した。NeuRX DPS は横隔膜に直接刺激してペーシングするシステムで平成 26 年に国内 ALS 患者で治験が行われ、呼吸不全の適応で現在許認可を申請し、平成 29 年 11 月に認可がおりた。今後の CCHS への横隔神経ペーシングの普及が期待される。さらに平成 29 年度は CCHS の成人期患者の小児施設から成人施設へのトランジションの問題を検討し、課題が浮き彫りになった。

#### A. 研究目的

先天性中枢性低換気症候群（Congenital Central Hypoventilation Syndrome: CCHS）の呼吸管理方法で、横隔神経ペーシング（Diaphragm Pacing：DP）の有用性が多く報告されているが、わが国には報告がほとんどない。海外での CCHS で DP の状況、CCHS 以外の適応状況と日本での導入の今後の可能性を検討する。平成 29 年度は成人期に達した患者が徐々に増加しており、小児施設から成人施設へのトランジションの問題を症例を提示し検討した。

#### B. 研究方法

自験例が 11 歳時に DP を導入して、11 年となった。その経過、現状、問題点をまとめた。自験例以外での海外での横隔神経ペーシングの挿入状況、成績を文献検索し、検討した。また、平成 28 年 7 月に米国 University Hospitals Case Medical Center の Onders 医師が日本呼吸療法医学会での講演および情報交換会議をおこない、検討をお

こなった。平成 29 年度は自験例、日本小児科学会シンポジウム、CCHS 家族会での発表をもとに、思春期後の成人期の問題を調査した（倫理面への配慮）患者データの個人が特定できないように配慮した。

#### C. 研究結果

症例は 23 歳男児、出生直後より無呼吸があり気管挿管人工呼吸管理。日齢 3、Hirshsprug 病の診断で人工肛門造設。4 か月国立小児病院へ転医し、炭酸ガス換気応答検査で CCHS の診断。6 か月気管切開、9 か月 Soave 手術。12 か月在宅人工呼吸管理で退院。2005 年 8 月 3 日 11 歳時に、ロサンゼルス小児病院に渡米し、DP の両側胸腔鏡下植え込み術を施行。9 月 27 日からペーシングを開始し、12 月夜間のフルペーシングとなる。2006 年 1 月 5 日気管切開抜去。以後外来で経過観察。2012 年 5 月夜間のペーシング不良で緊急入院。ペーシング不良の原因は上気道閉塞が最も疑われたが、

その後鼻マスクによる NPPV による呼吸管理を併用または DP のバックアップ器として導入した。以後は日中も体調不良時にはペーシングをおこない、NPPV の併用は行っていない。2016 年 3 月大学を卒業し、2017 年より医療系専門学校に入学している。

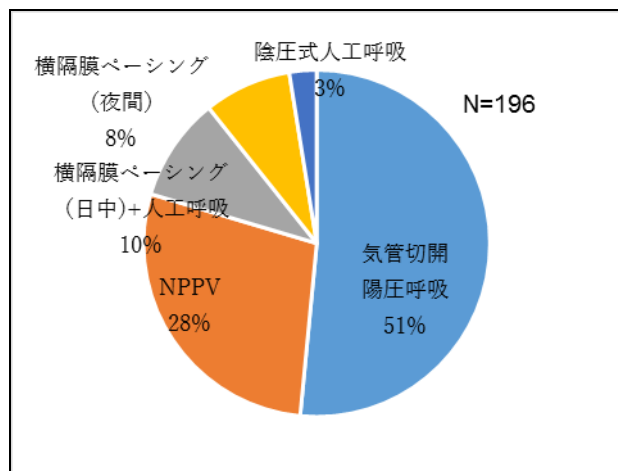


図 1 米国、米、独、仏、伊、英、スペイン、豪、デンマーク、スイスにおける呼吸管理状況<sup>1)</sup>

2002 年の米国、ドイツ、フランス等の海外における 196 例の呼吸管理方法の調査では気管切開陽圧呼吸が 51%、NPPV が 28%、横隔膜ペーシングが 18%、陰圧式人工呼吸器が 3%であった。横隔膜神経ペーシング 18%のうち約半数の 8%が夜間のペーシング、残り 10%が日中ペーシング、夜間陽圧人工呼吸管理をおこなっていた。

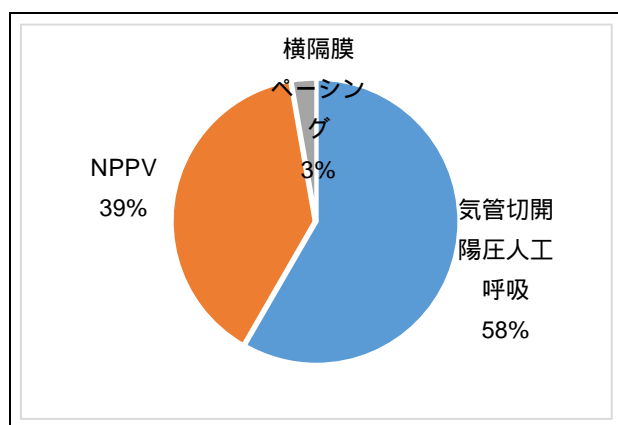


図 2 国内 CCHS 患者の呼吸管理法 (N=35)<sup>2)</sup>

一方我が国の状況は 2006 年に長谷川らがおこなった調査によると症例数が 35 で、気管切開陽圧呼吸が 21 例 (58%)、NPPV 14 例 (39%)、横隔膜ペーシングに関しては 1 例 (3%) のみであった。2016 年 4 におこなわれた我が国の CCHS 患者の実態調査 121 例の中では横隔膜神経ペーシング 1 例のみであり、わが国では未だ普及していない治療と言える。

### CCHS の思春期以降成人期の問題

#### 症例 1

患者は呼吸管理により安定した在宅管理ができていたが、CCHS 患者が最も日常生活で困難感を感じるのは自律神経調整障害である。便秘、夜尿だけでなく、気圧・気温の変化で心拍数の増減、多汗・末梢冷感、排便時の失神などが見られる。特に心拍数の変化が体調不良と関連することが多かった。また、気候の変化により覚醒時も人工呼吸器が必要となることがある。

#### 症例 2

CCHS ファミリー会で患者および家族の発表では CCHS 患者は現在 30 歳となり、週 5 日働いている。中学校でいじめの問題もあった。就職は困難で、小児医療施設から成人の病院にトランジションしたが、神経内科で管理している。呼吸器内科は NPPV をやっていないとの問題があった。

#### 症例 3

現在 25 歳出生直後から気管切開人工呼吸管理を継続、Hirschsprung 病は人工肛門造設後 1 歳時に根治術。呼吸管理は 11 歳時に横隔膜神経ペーシングをロサンゼルスように病院で手術を受け、その後夜間の横隔膜ペーシングで呼吸管理が可能となり、気管切開を抜去。現在 25 歳で整体師の学校に通学しているが、夜間の横隔膜ペーシングが上気道閉塞のために不十分となり、低酸素血症となるため、鼻マスクによる BiPAP における陽圧呼吸を併用する。平成 30 年 2 月頃より徐々に CO<sub>2</sub> が貯留し、日中も低酸素血症が出現するようになった。夜間の低酸素血症が悪化し、救急外来受診するも、小児病院には入院できず、近くの総合病

院に転送される。その総合病院呼吸器科では希少疾患という理由でフォローできずに再度小児病院へ転送される。このような思春期以降成人期を迎え、CCHSの成人患者の成人施設へのトランジション、自立支援、社会支援体制が今後の大きな問題である。

#### D. 考察

横隔神経ペーシングは患者自身の横隔膜を呼吸器として使用する呼吸管理方法である。横隔膜ペーシングで呼吸管理が十分にできると、気管切開を抜去することが可能である。基本的には横隔神経を電氣的刺激により横隔膜を収縮させるため、横隔神経が正常で、横隔膜の筋肉が正常という条件が必要である。先天性中枢性低換気症候群以外の適応疾患として、C1-2レベルの高位頸髄損傷があり。また最近では筋委縮性側索硬化症（ALS）横隔膜機能不全があげられている。

横隔神経ペーシングの歴史は1948年にSarnoffがポリオの患者に使用されたのが1966年Glennらにより高周波誘導型DPが開発され、米国Avery社が40年間に2000例以上の実績がある。また、FinlandのAtrotech社が200例の実績がある。

Avery社は左右の横隔神経に電極の植え込み手術を胸腔鏡下でおこなう<sup>3)</sup>。体外式のトランスミッター本体は重量540gで携帯性に優れ（図1）、9Vの電池によるバッテリー駆動で、左右1個電池を使用し、通常使用で電池交換は1か月である。トランスミッター本体からの左右の出力刺激を円形コイル状のアンテナ（図2）を通して腹部皮下に植え込んだレシーバーを刺激する。左右胸腔内の横隔神経に装着した電極はリード線で500円玉大のレシーバーと接続し、レシーバーは左右の上腹部皮下に植え込みをおこなう（図3）。

ペーシング手術後、ペーシング開始時期は術後6~8週後に初期ペーシング1~2時間をおこない、1週間に30~60分毎徐々にペーシング時間を延長し、18から24週後に夜間フルペーシングとな

る。

ロサンゼルス小児病院において、1980年よりCCHS患者にDP植え込み手術をおこなっており、1988年までは両側開胸手術だったが、それ以降は胸腔鏡下に手術を18例おこなった。Diepらはそのうちフォローしている患者18例（男児10例、女児8例）の解析をおこなった。植え込み手術は9か月から23.5歳でおこない、平均年齢が9.6±6.4歳、最長34年間継続している患者は36歳である。18例中14例が継続使用しており、1名がBMI39の肥満のため、ペーシング不良となりNPPVに移行している。気管切開を抜去できた症例は18例中13例(72.2%)である。



図1 Avery社 transmitter

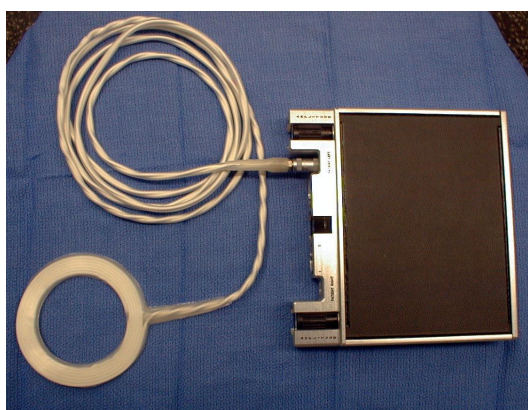


図2 Transmitter 本体およびリング状アンテナ





図3 胸腔内横隔神経に装着する電極および腹部皮下に植え込むレシーバー

Arotech 社の Atrstim PNS V2.0 (図4) は横隔神経を全周をとりまくように刺激電極を装着し (図5) 神経の周囲4箇所を順次ペーシングすることにより、電極刺激による感度低下によるペーシング不良を防ぎ、24時間使用可能なシステムとなっている。1990年より使用されていて、まだ臨床例は少ないが、CCHS および頸髄損傷患者で多く使用されている。

近年、米国 Synaps 社が NeuRX DPS を開発し、米国 FDA の認可を受け、頸髄損傷患者 323 例、ALS 患者 181 例で毎月 20 から 30 症例を植え込み術が行われている (図6)。NeuRX DPS は腹腔鏡下で手術をおこなう。両側横隔膜にマッピングをおこない、刺激ポイントを探し、左右の横隔膜のその部分に2本ずつ電極を植え込む手術である (図7)。本体は体外式で、24時間ペーシングが可能である。



図6 Synaps 社 NeuRX

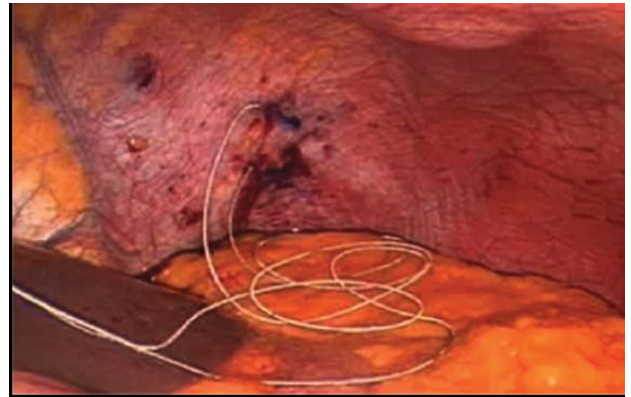


図7 腹腔鏡下に横隔膜マッピング後電極装着

また、横隔膜筋電図をモニタリングすることにより、術後横隔神経麻痺等の患者における横隔膜筋力回復を経時的に測定することも可能である。本システムは既に我が国で2014年にALS患者で医師主導治験が行われ、5名に植え込み手術をこなった。2016年7月に日本呼吸療法医学会で Ondars 医師が講演をおこなった。その後海外での Synaps 社の NeuRX®の臨床実績をもとに、現在薬事認可の申請中であり、2017年11月に薬事承認をうけ、今後の我が国における臨床実績積み重ねと普及が期待される。

DPの問題点を以下に列挙する。 植え込み手術にともない横隔神経を損傷する可能性がある。しかし、今のところその報告はない。 Avery のシステムでは長時間のペーシングは同一刺激による刺激閾値の上昇や横隔膜筋の疲労により、換気量が低下する可能性がある。 ペーシングにより横隔膜が強く収縮することにより、胸腔内圧が強い陰圧となり、気管の虚脱をおこすことがある。

ペーシング時期が早いと成長により、ペーシング不良を起こす可能性があるため5歳以上の導入が望ましい。

平成29年度は更に成人期患者の小児施設からのトランジション問題について検討した。思春期以降成人期を迎え、CCHSの成人患者の成人施設へのトランジションは容易ではなく、成人施設での受け入れがスムーズにいかない現状があ

る。成人期患者のフォローアップ管理の体制、また自立支援、社会支援体制が今後の大きな課題である。

## E. 結論

CCHS の呼吸管理法の横隔神経ペーシングが本邦で許認可され、今後の普及により患者の QOL の向上が望まれる。また、思春期から成人期へのトランジションの問題が浮き彫りになった。

## F. 研究発表

(発表雑誌名巻号・頁・発行年なども記入)

### 1. 論文発表

### 2. 学会発表

1) 鈴木康之：在宅呼吸管理 - 安全で快適な小児在宅・人工呼吸管理を目指して . 呼吸・モニタリングセミナー - 新生児・小児～成人まで：基礎と実践 - . 東京，2016.11.26

2) 鈴木康之座長 . Onders RP: Diaphragm pacing - 横隔膜ペーシングによる新たな呼吸療法 . 第 38 回日本呼吸療法医学会 . 愛知 2016.7.17

3) 鈴木康之：CCHS の呼吸管理法 先天性中枢性低換気症候群(CCHS)最近の知見～診断と治療を考える～ 第 120 回日本小児科学会総会 . 東京 2017.4.15

4) 鈴木康之：CCHS と横隔膜ペーシング . 全国「先天性中枢性低換気症候群」医療カンファレンス . 東京 . 2017.4.30

5) 鈴木康之：在宅呼吸管理 安全で快適な小児在宅・人工呼吸を目指して - . 呼吸・モニタリングセミナー - 新生児・小児～成人まで：基礎と実践 . 東京 . 2017.12.2

## G. 知的所有権の取得状況

### 1. 特許取得

特になし

### 2. 実用新案登録

特になし

## 3. その他

### 参考文献

- 1) Vanderlaan M, Holbrook CR, Wng M, et al. Epidemiologic survey of 196 patients with congenital central hypoventilation syndrome. *Pediatr Pulmomol* 2002;37:217-29.
- 2) 長谷川久弥，川崎一輝，井上壽茂、等 先天性中枢性肺胞低換気症候群（オンディーヌの呪い）の全国アンケート調査 . 日本小児呼吸器疾患学会雑誌 2008 ; 19;80-84.
- 3) Shaul D, Danielson PD, McComb J, et al. Thoracoscopic placement of phrenic nerve electrodes for diaphragmatic pacing in children. *J Pediatr Surg* 2002; 37: 974-8..
- 4) Diep B, Wang A, Kun S, et al. Diaphragm pacing without tracheostomy in congenital central hyperventilation syndrome patients. *Respiration* 2015; 89:534-8.
- 5) Nicholson K, Nosanov LB, Bowen KA, et al. Thoracoscopic placement of phrenic nerve pacer for diaphragm pacing in congenital hypoventilation syndrome. *J Pediatr Surg* 2015;50: 78-81.