

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患政策研究事業

先天性中枢性低換気症候群（CCHS）の診断・治療・管理法の確立
に関する研究

平成 26 - 27 年度 総合研究報告書

研究代表者 長谷川 久弥

平成 28（2016）年 5 月

目 次

・総合研究報告

- 先天性中枢性低換気症候群（CCHS）の診断・治療・管理法の確立に関する研究 1
長谷川 久弥

・分担研究報告

- 1．先天性中枢性低換気症候群（CCHS）の遺伝子診断
早坂 清，佐々木 綾子
- 2．先天性中枢性低換気症候群（CCHS）診療の手引き作成のための呼吸中枢障害の評価についての研究
長谷川 久弥、山田 洋輔
- 3．先天性中枢性低換気症候群（CCHS）診療の手引き作成のための呼吸ドック（呼吸器の包括的評価）についての研究
長谷川 久弥、山田 洋輔
- 4．先天性中枢性低換気症候群(CCHS)の診療ガイドライン作成およびCCHS患者における Oxygen Reserve Index の有用性について
鈴木 康之

・研究成果の刊行に関する一覧表

・研究成果の刊行物・別刷

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）

総合報告書

先天性中枢性低換気症候群(CCHS)の診断・治療・管理法の確立に関する研究

研究代表者：長谷川 久弥 東京女子医科大学東医療センター新生児科教授

研究要旨 先天性中枢性低換気症候群（congenital central hypoventilation syndrome: CCHS）は、呼吸中枢の先天的な異常により主に睡眠時に、重症型では覚醒時にも低換気をきたす疾患である。有病率は、5～20 万人に 1 人と推定されている。典型例では新生児期より発症するが、乳児から成人期に発症する非典型例も存在する。CCHS は、国内では診断・治療指針が策定されておらず、統一された治療・管理が行われていない。的確な診断・治療・管理が欠如すると、低酸素脳症を惹起し、神経系に不可逆的なダメージを与え、脳性マヒや発達遅延の原因となる。患者本人および家族にとっても負担となり、福祉支援も必要であり、大きな社会的損失にもなりうる。本研究では CCHS の診断基準、重症度分類、診療ガイドラインを作成する。これにより、速やかな診断が可能となり、統一された治療・管理を行うことにより、低酸素脳症の減少、患者の予後改善が期待される。

研究分担者

早坂 清・山形大学医学部・名誉教授
佐々木綾子・山形大学医学部・准教授
鈴木康之・国立成育医療研究センター集中
治療部・部長
山田洋輔・東京女子医科大学東医療
センター新生児科・助教

Genet 2007 ; J Hum Genet 2010)。しかし、最近、約 25%は変異のモザイクの親からの遺伝であることが報告され (Bachetti et al. J Mol Med 2011)、遺伝子解析は診断の確定に加え、遺伝カウンセリングの面からも重要性が増している。一方、臨床的には、5 アラニン伸長変異では無症状のもの、新生児期の一過性の低換気そして感染症罹患時に再び低換気が顕在化するもの、遅発性のものなど、多様性が認められる (早坂清他 日本小児科学会誌 2011)。また、7 アラニン以上の伸長変異では、不整脈などの合併症が多く認められることが知られており、診断・治療・管理法の確立が必要である。米国では、治療指針が作成されているが、日本国内では様々な診断・治療・管理が行われており、治療指針の作成が求められる (Hasegawa et al. Pediatr Int 2011)。これまで早坂らによる CCHS 研究班により、日本における CCHS の診断、治療、管理のガイドラインの作成、標準的な医療の普及および患者家族の会の支援等が

A. 研究目的

CCHS では、呼吸の化学的調節機構が障害され、主に睡眠時に低換気を呈する。2003 年、Amiel ら (Amiel et al. Nat Genet 2003) 続いて私達 (Sasaki et al. Hum Genet 2003) により *PHOX2B* 変異が病因であることが確認された。*PHOX2B* は、呼吸中枢や自律神経系の形成に重要な役割を有している転写調節因子である。多くは突然変異であり、私達は、精子形成時における不等姉妹染色分体交換が主な発生機構であることを明らかにしてきた (Arai et al. J Hum

行われてきた。しかし、CCHSは遺伝子変異型によっても臨床症状が異なるため、それぞれの症例に合わせた診断・管理・治療法が求められる。本研究では全国からCCHS症例を紹介される主要施設を中心に、遺伝子変異型と臨床的特徴を明らかにし(早坂、佐々木担当)、炭酸ガス換気応答の遺伝子変異型別特徴、年齢的な変化を検討する。同時にCCHSの診断・治療指針のさらなる検討を行う。(長谷川、山田担当)。また、呼吸管理法の実態調査を行い、安全な呼吸管理法を周知し、顔面の変形などの合併症についても検討を行う(鈴木担当)。これらの情報を患者家族会等に提供し、CCHS患者により安全で質の高い医療の提供を目的とする。初年度は各担当分野における情報収集、基礎データの集積を行う。次年度はこれらを基にCCHSの診療の手引き、診断基準、重症度分類の作成を行う。

B. 研究方法

1. 診断について

(1) *PHOX2B* 遺伝子診断法(早坂清、佐々木綾子担当)

CCHSを疑われた国内の殆ど症例に対して、遺伝子診断は山形大学医学部で検索されており、データが集積されている。今回は、病因遺伝子*PHOX2B*変異を有する208症例、検出されなかった104症例について、臨床的特徴を集積・分析し、診断基準・重症度分類を確立する。最初に、*PHOX2B*変異を有する症例と有しない症例の臨床的特徴および、臨床診断に指標となる情報を明らかにする。次に、*PHOX2B*変異を有する症例において、遺伝子変異型と臨床的特徴を明らかにする。さらに、遺伝子解析では、新規の遺伝子変異も検出されており、関連を明らかにする必要がある。

(2) 炭酸ガス換気応答試験による診断(長谷川久弥、山田洋輔担当)

炭酸ガス換気応答試験は炭酸ガスの蓄積に対する分時換気量の増加を測定することにより、呼吸中枢の機能を定量的に評価する

方法である。長谷川らは再呼吸法を用い、正常新生児における炭酸ガス換気応答値の測定を行い、正常値を報告している。CCHSにおいては、この換気応答値の低下が存在することが示されている。病因遺伝子*PHOX2B*変異を有する症例に対して炭酸ガス換気応答試験を施行し、炭酸ガスに対する反応性と遺伝子変異型との関連を調べる。CCHSにおける換気反応の年齢的な変化について知見はなく、年齢の異なる症例を対象とし、経年的な変化について考察する。

(3) CCHS呼吸ドック(包括的呼吸評価)(長谷川久弥、山田洋輔担当)

CCHSにおいては、早期診断と適切な呼吸管理が、生命予後だけでなく神経学的予後にも影響を及ぼすが、希少疾患であり呼吸器の評価法が定まっていない。そのため管理法にも施設間の違いが大きく、呼吸管理に難渋することが多いのが現状である。呼吸器を包括的に評価する方法を考案し、CCHS呼吸ドックと名付けてCCHS患者の精査を行った。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成る。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支鏡、呼吸機能検査を、換気状態の評価は動脈血酸素飽和度、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。

2. 治療および管理について(鈴木康之担当)

人工呼吸方法は、気管切開陽圧人工呼吸管理、気管切開以外では鼻マスク、フェースマスク、横隔膜ペーシングなどが行われているが、症状、年齢に応じた治療指針を策定し、低酸素脳症を回避することが重要である。遺伝子型によっては、巨大結腸症や自律神経症状が多く、また神経芽細胞腫の合併も認められることから、遺伝子型を

考慮した呼吸管理法を検討する。現在、CCHS に対する治療法は呼吸管理が大部分を占める。しかし、国内では、気管切開による安全な呼吸管理法が徹底されておらず、低酸素脳症や顔面骨の変形などの障害が少なからず散見される。実態を調査し、安全な呼吸管理法を周知する。また、在宅でのモニタリング法の開発などにより安全な呼吸法を検討する。

倫理面への配慮

これらの研究について、山形大学医学部および東京女子医科大学の倫理委員会の承認を得ている。また、研究対象者の保護者から文書による承諾を得ている。

C & D. 研究結果及び考察

1. 診断について

1) *PHOX2B* 遺伝子変異

臨床的に CCHS と診断された 230 名のうち、*PHOX2B* 遺伝子変異を認めた 113 名であった。遺伝子変異を認めた症例の内訳は 25PARM (ポリアラニン伸長変異) 21 例, 26PARM 31 例, 27PARM 39 例, 28PARM 1 例, 30PARM 4 例, 31PARM 3 例, 32PARM 2 例, 33PARM 5 例, NPARM (非ポリアラニン伸長変異) 7 例であった。

2) 炭酸ガス換気応答試験

遺伝子診断がなされている CCHS 16 例で炭酸ガス換気応答試験を行った。VR CO₂ はアイビジョン社製呼吸機能測定器を用い、Readらによる 5%CO₂ と 95%O₂ の混合気による再呼吸法にて測定した。全測定の平均は 3.5 mL/kg/min/mmHg であった。正常例との比較では正常新生児 (40.4 ± 14.8) や正常成人と極めて低値であった。無呼吸を呈する疾患として早産児 (24.0 ± 10.0)、成熟児の特発性無呼吸発作 (19.2 ± 9.8) との比較においても低値であった。診断基準への応用としては、CCHS の最高値は 8.0 であり、無呼吸を呈する疾患での最低値は 7.4 で

あったため、本分担研究からは 8.0 以下を cut off 値として、この値以下を重篤な呼吸中枢障害があると考え、CCHS を念頭に遺伝子検査を含めた検査を進めるべきと考えられた。

3) CCHS 呼吸ドック

CCHS 呼吸ドックは 12 例に施行した。これは、国内で遺伝子診断されている症例の約 10% にあたる。中央値 13 か月 (1 か月 ~ 40 か月) 遺伝子変異型は 25PARM が 2 人、26PARM が 4 人、27PARM が 3 人、30、31、33PARM が 1 人ずつであった。呼吸中枢の評価では、CCHS の呼吸中枢障害が重篤であることが明らかとなった。Edi モニタリングはこれまでの呼吸生理学的診断法と比較して簡便、迅速な診断に有用である可能性があった。気道、肺の評価では、気管軟化症の合併を 8 例に認め、そのうち 5 例に気管切開チューブの変更などの呼吸器管理法の変更を行った。肺機能検査では異常所見を認めなかった。換気状態の評価では、覚醒時のモニタリングによって、それまでは指摘されていなかった覚醒時の低換気を 5 例に認め、2 例で覚醒時の人工呼吸管理が開始となった。人工呼吸使用時のモニタリングでは 6 例で過換気傾向を認め、4 例で低換気傾向を認めたため、人工呼吸器の設定を調整した。人工呼吸器を使用しないモニタリング睡眠時においては、全例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 4 例認めた。CCHS 呼吸ドック全体を通して、12 例中 9 例で呼吸管理方法の変更を認めた。

2. 治療および管理について

気管切開についての検討

気管切開患者の方が非侵襲的人工呼吸管理よりも精神発達の予後が良く、気管切開の時期については生後 2 か月という検討がある。(苛原ら、日本小児神経学会 2013)¹⁾

今回の検討でも、アラニン伸長数が多い PARM や non-PARM では気管挿管や気管切開などの侵襲的呼吸管理を行っており、これは新生

児期から重症な呼吸障害を来し、早期から呼吸管理の介入が必要であったことを示している。一方、25PARMではlate-onset CCHS（LO-CCHSの症例も含まれており、73.4%で非侵襲的人工呼吸管理を受けていた。25PARMでは、比較的軽度の低換気を呈していたことを示唆している。

発達評価では非侵襲的呼吸管理率が高いPARMに発達遅滞が多い傾向を示した。特に、25PARMでは症状が非典型的で、低換気も持続しない症例もあり、診断が遅れ、適切に管理されないことが多く認められた。情報の周知とともに、気管切開を行った上での安全な人工呼吸管理が必要であると考えられた。

横隔神経ペーシングについて

CCHSにおける横隔神経ペーシングは海外では普及しているが、我が国では保険適応となっていないため、現在使用患者は2005年に米国で植え込み手術を胸腔鏡下に施行した1例のみである。海外においては1200例以上の横隔神経ペーシングの実績のある治療法である。最近FDA（アメリカ医薬品医療局）が高位脊髄損傷による呼吸不全や筋委縮性側索硬化症(ALS)への適応を認め、我が国においても、2014年よりALS患者での臨床試験が始まっており今後、CCHSにおいても有用性の高い呼吸管理法として期待される。つまりCCHS患者のうち夜間のみ人工呼吸が必要な患者では横隔神経ペーシングで気管切開を抜去できる可能性があり、患者のQOL改善と安全性の観点から有用性である。一方で、夜間の横隔神経ペーシングにおいては睡眠時の上気道閉塞症状により有効性が不十分となる可能性があり、気道閉塞を予防する適切な設定方法や綿密な在宅モニタリングが必要である。

3. 診断基準、重症度分類、診療の手引きの作成

これまでの検討をふまえ、CCHS診断基準案、重症度分類案（後述）診療の手引き案（巻末に添付）を作成した。

E. 結論

CCHS診断基準案、重症度分類案、診療の手引きを作成した。今後、さらなる検討を加え、CCHSの統一された診断、管理がなされ、予後改善に寄与することが期待される。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Simokaze T, et al: Genotype-phenotype relationship in Japanese patients with congenital central hypoventilation syndrome. J Hum Genet 60: 473-477, 2015.
- 2) 早坂 清: 先天性中枢性低換気症候群の臨床と病態. 日本小児呼吸器学会雑誌 26(1): 52-56, 2015.
- 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に横隔膜電氣的活動(Electrical activity of Diaphragm: Edi)モニタリングを行った3症例の検討. 日本小児呼吸器学会雑誌 26: 233-238, 2015.
- 4) 山田洋輔、長谷川久弥: 早産児の呼吸機能の観察ポイント. ネオネイタルケア 28: 1037-1042, 2015.

H. 知的財産権の出願・登録状況

特許取得無し

実用新案登録無し

CCHS 診断基準 (案)

A 項目 < 主要症状, 除外診断 >

1. 遷延する睡眠時低換気
2. 他の睡眠時低換気をきたす疾患の否定

B 項目 < 検査所見 1 >

PHOX2B 遺伝子検査: アラニン, 非アラニン伸長変異

C 項目 < 検査所見 2 >

睡眠時血液ガス分析: 高炭酸ガス血症, 低酸素血症

Definite: 上記基準すべてを満たす

Probable: A 項目 2 つ + C 項目

Possible: A 項目 2 つのみ

Probable 以上を CCHS として対応する

- * 遷延: 概ね 2 週間以上
 - * 血液ガス分析は動脈ラインを確保の上行う
 - * 低換気: 動脈ラインからの採血による血液ガス分析で $\text{PaCO}_2 > 45 \text{ mmHg}$.
(EtCO_2 , TcPCO_2 で代用可)
 - * 高炭酸ガス血症: $\text{PaCO}_2 > 45 \text{ mmHg}$.
 - * 低酸素血症: $\text{PaO}_2 < 60 \text{ mmHg}$.
-

CCHS が疑われた場合には、非侵襲的検査 (EtCO_2 , TcPCO_2) を含めて、睡眠時低換気の確認を行う。あらかじめ動脈ラインが確保されている場合は血液ガス分析を行う。これと平行して他の睡眠時低換気をきたす疾患の否定を行う (Possible)。

睡眠時低換気が確認され、他の睡眠時低換気をきたす疾患の否定された場合は、動脈ラインを確保し、睡眠時血液ガス分析を行い、高炭酸ガス血症、低酸素血症の存在を確認する (Probable)。この段階で *PHOX2B* 遺伝子検査を提出する。*PHOX2B* 遺伝子検査は検査に時間がかかる場合もあるので、Probable の状態であれば CCHS 疑いとして、CCHS に準じた対応を行う。*PHOX2B* 遺伝子検査の結果を待って、CCHS 診断確定とする (Definite)。

先天性中枢性低換気症候群(CCHS)重症度分類 (案)

A 項目

<呼吸管理>

人工呼吸の必要度 (横隔膜ペーシング含む)	なし	睡眠時のみ	終日
	0点	1点	2点

B 項目

<合併症>

	なし	あり
ヒルシュスプルング病	0点	1点
神経芽細胞腫	0点	1点
自律神経障害*	0点	1点

* 心拍の呼吸性変動低下，洞結節不全，房室ブロック等の不整脈，便秘，胃食道逆流症，低体温，発汗異常，体温調節障害，痛覚異常，瞳孔異常，涙液分泌異常、食後高血糖など

軽症 : A 項目 0 点

中等症 : A 項目 1 点 B 項目 0 点

重症 : A 項目 2 点 もしくは A 項目 1 点 + B 項目 1 点以上

先天性中枢性低換気症候群の遺伝子検査

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

臨床的に先天性中枢性低換気症候群が疑われた症例 230 例に対し遺伝子解析を施行し、113 例に *PHOX2B* 変異 [ポリアラニン伸長変異 (PARM) 106 例, 非ポリアラニン伸長変異 (non-PARM) 7 例] を検出した。有病率は 148000 出生に 1 人の頻度であった。PARM ではアラニン伸長数に比例して重篤で合併症も多く, non-PARM も重症例が多かった。しかし, 25 PARM では, 約 40% に精神運動発達遅延を認め, 非典型的な症状などから診断が遅れ, 適切な治療が施行されなかったことが考えられた。また, 男性が 3 倍多く, 男性は発症の危険因子である事が示唆された。治療予後の改善のために, CCHS に対する情報を周知し, 早期診断および適切な呼吸管理を推進する必要性がある。

A. 研究目的

先天性中枢性低換気症候群 (Congenital Central Hypoventilation Syndrome: CCHS) は, 主に睡眠時に低換気を呈する疾患で, *PHOX2B* 変異が病因である。ポリアラニン伸長変異 (PARM) が 90% 以上の症例に, 残りには非ポリアラニン伸長変異 (non-PARM) が検出される。PARM の約 75% は突然変異であり, 残り約 25% はモザイク, 未発症, もしくは late-onset CCHS 罹患者の親からの遺伝である。一方, 臨床症状からは CCHS が疑われたが, 遺伝子変異を検出しなかった症例も存在する。遺伝子診断より国内における疫学情報を得る。更に遺伝子型と臨床症状との関係を明らかにし, また, 遺伝子異常を認めなかった症例と比較することにより, CCHS および類似疾患の臨床的特徴を明らかにすることが可能となる。

生命予後については適切な呼吸管理と合併症に対する適切な治療を行えば, 概ね予後は良好である。故に, 神経発達予後について検索することにより, 適切な管理が施行されたか, 推察することが可能である。

当科に遺伝子検索を依頼された症例を対象に, 国内の疫学, 遺伝子型と臨床症状, 神経発達予後と呼吸管理法の関係について比較検討した。

B. 研究方法

2003 年から 2015 年までに臨床的に CCHS が疑われ, 当科で遺伝子検索を施行した 230 症例を対象に, *PHOX2B* 変異を有する症例では遺伝子型と臨床症状の比較, 変異の有無による臨床症状の比較, および CCHS の疫学について検討した。

方法としては, 主治医へのアンケート調査または聞き取り調査を行い検討した。

(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, 遺伝子検索に関しては本人もしくは保護者から書面による承諾を得ており, 公表の際には個人情報は匿名化している。

C. 研究結果

1) *PHOX2B* 変異

臨床的に先天性中枢性低換気症候群を疑われた 230 例に対し, 遺伝子診断を施行した。遺伝子変異を認めた症例は 113 例であった。当科では, 国内のほぼ全例の遺伝子診断を施行していることから, 年間出生数

をもとに有病率を算定した。148000 出生に 1 人の頻度であった。112 例の内訳は、25PARM 21 例、26PARM 31 例、27PARM 39 例、28PARM 1 例、30PARM 4 例、31PARM 3 例、32PARM 2 例、33PARM 5 例、non-PARM 7 例であった。

残り 117 例には *PHOX2B* 変異は認めなかった。

2) 臨床症状の比較

遺伝子変異を検出した 113 例について、25PARM と 26 PARM および non-PARM に分けて検討した。25PARM では、新生児期～成人期に発症し、未発症者も存在した。低換気症状は非典型的で一次的に軽快した症例や、感染症などを契機に顕在化した症例も存在した。但し、巨大結腸症を合併した症例は認めなかった。男女比では、男性が約 3 倍と有意に多数を占めた。

26 PARM および non-PARM では、全て新生児期に発症し、覚醒時にも呼吸管理を要する症例も存在した。合併症の頻度が高く、巨大結腸症は 25 例、腹部膨満や慢性便秘を呈する症例は 21 例であった。循環系の合併症は 7 例、眼科系の合併症は 6 例、痙攣は 6 例、胃食道逆流は 2 例に認められた。男女比は、ほぼ一対一であった。

PHOX2B 変異を検出しなかった 117 例の病名は、ROHHAD 症候群 5 例、コルネリアデラング症候群 1 例、ミラーディンカー症候群 1 例、骨形成不全 型 1 例、Rett 症候群 1 例、キアリ奇形 1 型 1 例、nail-patella 症候群 1 例、Waardenburg 症候群 1 例、ダウン症 1 例、小顎症 1 例、乳幼児突然死症候群 (SIDS) 2 例、脳室拡大 3 例、脳出血 2 例、アデノイド・扁桃肥大が 3 例、百日咳 1 例、不明 82 例であった。また、不明例の中には、乳児突発性危急事態 (ALTE) を呈したものが 5 例含まれている。

合併症としては、巨大結腸症が 3 例、便秘症が 1 例、痙攣が 18 例、胃食道逆流が 10 例に認められた。

3) 治療について

PHOX2B 変異を認めた症例では、人工呼吸管理をしている症例は 102 例、横隔膜ペーシングが 1 例、酸素投与が 3 例、不明なものは 5 例、呼吸管理未施行は 2 例であった。

25PARM 21 例のうち 8 例は非侵襲的人工呼吸管理または酸素投与のみの治療を受けていた。

PHOX2B 変異を検出しなかった 117 例では、人工呼吸管理 46 例、酸素投与 12 例、呼吸管理未施行は 51 例、不明が 8 例であった。

4) 発達予後について

PHOX2B 変異を検出し、かつ情報が得られた 60 例では、正常発達は 28 例 (死亡症例 1 例)、発達遅滞は 16 例 (死亡症例 1 例)、不明 16 例であった。不明の症例には、調査時期が新生児～乳児期早期で、発達評価が困難な 6 例含まれていた。内訳は下の表に示す。特に、25PARM では 19 例中 8 例 (約 40%) に発達遅延を認め、全て非侵襲的人工呼吸管理または酸素投与のみの治療を受けていた。

死亡症例は 5 例で、2 例は非侵襲的人工換気のトラブルで死亡している。気管切開チューブ閉塞による低酸素性虚血性脳症は 2 例であった。

D. 考察

PHOX2B 変異を 113 例に検出した .CCHS の頻度について、欧米の報告では 5-20 万出生に 1 人と報告されているが、日本においては少なくとも約 15 万出生に 1 人と推定されほぼ同様な頻度である。

変異の種類についても、PARM 94%、non-PARM 6%と同様である。

25PARM では、新生児期発症，late-onset CCHS，未発症者も存在し，低換気症状も非典型的な症例が存在する．巨大結腸症を合併した症例は認めなかったが，精神運動発達遅延を起こしている症例が多く，症状が非典型的であることから，診断および適切な治療の遅れが考えられた．CCHS においては，適切に管理されれば，IQ 85 程度に保たれることが報告されており，管理の不十分さが推察される．実際，精神運動発達遅延を伴っている症例では，酸素投与などの不適切な治療を受けている症例が多い．一方，男女比では，男性が約 3 倍と有意に多く，25PARM では不完全浸透を示すことから，発症に対しては PHOX2B 変異に加えて他の遺伝因子および環境因子の関与が考えられる．一方，女性ホルモンは呼吸促進作用を有することが知られており，男性は CCHS 発症の危険因子のひとつと考えられる．

26 PARM および non-PARM では，完全浸透を示し，全て新生児期に発症し，覚醒時にも呼吸管理を要する症例も存在した．合併症の頻度が高く，男女比は，ほぼ一対一であった．自律神経系の合併症の頻度は高いことから，鑑別診断の有用な情報になると考える．これらの遺伝子型では，全て新生児期に発症していることから，適切な呼吸管理の施行が期待された．アンケートの回収率が低く，確認が必要であるが，必ずしも良い予後は得られていない．気管切開を行った上での安全な人工呼吸管理の徹底が求められる．一方，非侵襲的人工換気でのトラブルで死亡している症例が 2 例認められ，気管切開例においてもチューブトラブルによる低酸素性虚血性脳症も 2 例に認められた．在宅人工呼吸管理へ移行する際には，十分な家族への呼吸管理法について十分に訓練することが重要である．

一方，遺伝子変異を認めない症例では，原疾患の診断がつかない症例も多い．けいれんや胃

食道逆流症を認める症例が多く，CCHS 以外の疾患を示唆する所見と考えられる．SIDS や ALTE を呈した

症例についての検索依頼を認めたが，変異は検出されず，CCHS では，SIDS や ALTE のような状態を惹起しないことを示唆している．治療では，約半数が呼吸管理を必要とせず，低換気の症状は軽度で一過性であったことが考えられる．遺伝子異常を認めなかった症例には ROHHAD 症候群が 5 例含まれていた．2015 年，RAI1 遺伝子変異が 1 例に検出されており，確認が求められる．中枢性低換気を示す疾患群の病因が解明されるに従い，鑑別が容易になることが期待される．しかし，臨床症状からは CCHS が否定できない症例も存在し，鑑別診断のためにも遺伝子検査は有用であると考えられる．

E. 結論

臨床症状から CCHS が疑われた 230 例に対し，遺伝子検査を施行した．半数が遺伝子異常を検出したが，遺伝子異常を検出しなかった症例の多くは別の疾患であることが考えられたが，ごく少数は臨床症状から否定できない症例もあり，今後の課題と考えられた．

25PARM では，非侵襲的呼吸管理が施行されている症例が多く，発達障害が多く認められた．CCHS に対する情報を周知し，早期診断および適切な呼吸管理を推進する必要性がある．

F. 健康危険情報

なし

G. 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

- 1) 早坂 清、佐々木綾子：先天性中枢性低換気症候群の現況と展望 日本臨床，72：363-370，2014.

{ 総合研究報告書【H26-27】}

- 2) Simokaze T, et al: Genotype-phenotype relationship in Japanese patients with congenital central hypoventilation syndrome. J Hum Genet 60: 473-477, 2015.
- 3) 早坂 清：先天性中枢性低換気症候群の臨床と病態. 日本小児呼吸器学会雑誌 26(1) : 52-56,2015.

2.学会発表

H.知的所有権の取得状況（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
ない

	症例数	アンケート 回答数	非侵襲的呼吸 管理症例数 *	発達正常	発達遅延	発達不明 #
25PARAM	21	19	14 (73.4%)	9 (47.3%)	8 (42.1%)	2 (10.5%)
26PARAM	31	15	4 (26.7%)	9 (60%)	4 (26.7%)	2 (13.3%)
27PARAM	39	16	3 (18.8%)	5 (31.2%)	3 (18.8%)	8 (50%)
28PARAM	1	1	0	1 (100%)	0	0
30PARAM	1	1	0	1 (100%)	0	0
31PARAM	3	1	0	0	1 (100%)	0
32PARAM	2	1	0	0	0	1 (100%)
33PARAM	5	4	0	3 (66.7%)	0	1 (33.3%)
NPARAM	7	3	1	0	1 (33.3%)	2 (66.7%)

* 発症初期から数カ月～数年施行していたものも含む

発達不明のものには新生児～乳児期早期のため、発達評価が困難なものも含まれる

先天性中枢性低換気症候群の診療の手引き作成のための 呼吸中枢障害の評価についての研究

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、各主治医の判断による管理が行われている。その結果、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。診療の手引きを作成するために、CCHSの主病態である呼吸中枢障害の評価についての研究を行った。炭酸ガス換気応答試験(Ventilatory Respiratory Response to CO₂: VRCO₂)と横隔膜電気的活動(Electrical activity of diaphragm: Edi)を用い、CCHSの診断、重症度評価について検討した。

VRCO₂はCCHSの呼吸中枢障害の評価、診断基準の設定のために検討した。17例に行い測定時月齢は中央値14か月(1か月~25歳)であった。全測定の平均は2.9 mL/kg/min/mmHgであった。正常例との比較では正常新生児(40.4±14.8)や正常成人と極めて低値であった。無呼吸を呈する疾患として早産児(24.0±10.0)、成熟児の特発性無呼吸発作(19.2±9.8)との比較においても低値であった。診断基準への応用としては、CCHSの最高値は8.0であり、無呼吸を呈する疾患での最低値は7.4であったため、本分担研究からは8.0以下をcut off値として、この値以下を重篤な呼吸中枢障害があると考え、CCHSを念頭に遺伝子検査を含めた検査を進めるべきと考えられた。重症度評価では、全17例のうち乳幼児期に測定した14例を対象に、呼吸中枢障害の重症度に関与する因子を特定するため、VRCO₂低値と関連する因子について検討した。VRCO₂と測定時月齢と覚醒時低換気の有無は有意に負の相関があった(それぞれR=-0.69, R=-0.62)。性別、遺伝子変異型はVRCO₂と相関を認めなかった。CCHSの呼吸中枢障害の重症度は、合併症の罹患率や重症度を反映する遺伝子型には影響されず、覚醒時低換気の有無が関与していた。また、月齢が重篤化の因子であることから、覚醒時低換気によるダメージの蓄積が長期間に及ぶことで、呼吸中枢障害が進行することも示唆された。

Ediモニタリングは新しい診断方法として検討を行った。対象は3例で、自発呼吸下に、覚醒~睡眠時、炭酸ガス負荷時のEdi、呼気終末二酸化炭素分圧(EtCO₂)をモニタリングした。呼吸命令の強さを反映するEdi peakは覚醒時と比較して睡眠時に著明に低下した(15.6±2.7, 4.8±1.9 μV)。睡眠時Edi peakは基準値より有意に低かった(4.8±1.9, 10±4 μV, P<0.001)。炭酸ガス負荷時にはEtCO₂は9.7%まで上昇したが、Edi peakの上昇は軽度で正常児の睡眠時程度であった。EdiモニタリングによりCCHSの呼吸中枢障害を評価ができることが示唆され、既存の呼吸生理学的評価法との比較においても簡便性、迅速性があり、呼吸生理学的診断の新しいアプローチとなりえると考えられた。

VRCO₂とEdiによって、呼吸中枢障害の重篤さ、呼吸生理学的診断の基準や新しい検査法、月齢と覚醒時低換気の有無が重症度に関わる因子であること、などが明らかになった。今後もさらに症例を蓄積し、呼吸中枢障害の評価についてより詳細な検討を行う方針である。

A. 研究目的

・目的

先天性中枢性低換気症候群(CCHS)における診療の手引きを作成するために、呼吸中枢障害を評価し、呼吸生理学的診断、重症度に関わる因子の検討をすること

・背景

CCHS は希少疾患であるため、各主治医の判断による管理が行われている。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。早期診断と低換気による全身へのダメージの蓄積を可能な限り防ぐことが予後改善に重要であり、そのためには客観的なデータを含む診療の手引きの作成が急務である。

我々はこれまで、呼吸中枢が炭酸ガス負荷に対して換気量を増加させる生理的反応を定量評価する炭酸ガス換気応答試験(Ventilatory Respiratory Response to CO₂: VR CO₂)と、呼吸中枢から横隔神経に出力される吸気命令の指標である横隔膜電気的活動(Electrical activity of diaphragm: Edi)によって呼吸中枢の評価を行ってきた。今回はこの2つの検査を用いて、診療の手引きを作成するためにCCHSの呼吸中枢障害の評価、呼吸生理学的診断、重症度に影響する因子について検討した。

B. 研究方法

・VR CO₂

対象は遺伝子検査にてCCHSと診断され、VR CO₂を施行しえた17例(男12例、女5例)であった。測定時の年齢は中央値が14か月(1か月~25歳)であった。乳幼児期の測定が14例で、青年期の測定が3例あり18歳、20歳、25歳であった。PHOX2B遺伝子変異は25PARM(Polyalanine Repeat Expansion Mutation)が6人、26PARMが5

人、27PARMが3人、30PARM、31PARM、33PARMが1人ずつであった。覚醒時低換気を認めるのは5例、認めないのが12例であった。

測定にはアイビジョン社の呼吸機能測定装置を用い、Readらによる再呼吸法にて測定した。延髄の呼吸中枢のみを評価できるよう、大脳の呼吸賦活刺激による影響が生じにくい自然睡眠時に検査を行った。炭酸ガス換気応答試験の測定装置と測定結果の一例を図1、図2に示す。この方法は、閉鎖回路内にて5%二酸化炭素と95%酸素の混合気を連続して再呼吸させるもので、一呼吸ごとの換気量と呼気終末二酸化炭素濃度を記録し、その相関を直線に近似した際の傾きを炭酸ガス換気応答値(VR CO₂)としている。

検査にて得られたVR CO₂の値をもとに、正常例と無呼吸を呈する疾患との比較によって、CCHSを疑い検査をすすめるべきcut off値を検討した。さらに乳幼児期に測定した14例について、呼吸中枢障害の重症度に関わる因子を検討するため、VR CO₂と性別、測定時月齢、遺伝子変異型、覚醒時低換気の有無との相関について検討した。

比較対象としたVR CO₂の基準値は、乳幼児期の測定においては我々が発表した、2012年の正常新生児113例を対象に測定した結果を利用した。無呼吸発作を呈する疾患として当科で測定した早産児33例と、文献検索にて得られた特発性無呼吸発作児19例との比較を行った。疾患との比較においては乳幼児測定を用いて比較した。

・Edi

対象は遺伝子検査にてCCHSの診断となりEdiを測定した乳幼児6例のうち、経皮的動脈血酸素飽和度(SpO₂)と呼気終末二酸化炭素分圧(EtCO₂)を同時に測定しえた3例である。月齢中央値は4か月(2~13か月)で、PHOX2B遺伝子変異は25PARM、26PARM、27PARMが一例ずつであった。

Ediの測定は、専用のEdiカテーテルを用いて行った。Ediカテーテルは先端付近にセンサーがついており、経鼻または経口的に胃内に挿

入することで食道 - 胃接合部における Edi を検知することができる。Edi カテーテルは人工呼吸器 Servo-i (Maquet, Sweden) に接続され、検知された信号がノイズや心筋電位などについてフィルター処理がなされ、Edi として Servo-i のモニタに表示される。Edi 測定のイメージを図 3 に示した。Edi 測定時には、EtCO₂、呼吸数、SpO₂ のモニタリングも行った。

今回の研究では、以下の 2 つの条件で Edi モニタリングを行った。一つめは、安静覚醒時から睡眠時までの連続した 30 分間 (覚醒時 ~ 睡眠時) で、入眠前の 10 分間を安静覚醒時とし、睡眠時は 20 分間モニタリングを行った。二つめは、睡眠時に VR CO₂ を施行し高炭酸ガス負荷がなされた際 (VR CO₂ 測定時) の Edi モニタリングを行った。両条件とも、呼吸中枢の正確な評価を行うために呼吸サポートは行わず自発呼吸下でモニタリングを行った。

結果をもとに、Edi peak の安静覚醒時と睡眠時の基準値との比較、そして Edi peak と EtCO₂ との関係などについて比較検討を行った。比較に用いた Edi peak の基準値は、既存の報告にある安静覚醒時 16±6 μV、睡眠時 10±4 μV を用いた。

(倫理面への配慮)

VRCO₂ と Edi モニタリングは東京女子医科大学倫理委員会の承認を得た。

C. 研究結果

・ VRCO₂

全例で合併症なく測定は終了した。全測定の平均は 2.9 mL/min/kg/mmHg であり、乳幼児期 14 例の平均は 3.5 mL/min/kg/mmHg であった。

正常例との比較では正常新生児の基準値は 40.4 ± 14.8 mL/min/kg/mmHg であり、CCHS では極めて低値であった。無呼吸を呈する疾患との比較では、修正 29 週から 36 週までの早産児 33 例の平均は 24.0 ± 10.0 mL/min/kg/mmHg、特発性無呼吸発作児 19 例の報告例では 19.2 ± 9.8 mL/min/kg/mmHg であり、これらと比較しても

CCHS の VR CO₂ は低値であった。CCHS の乳児期測定、正常新生児と無呼吸発作を呈する疾患のプロットを図 4 に示した。

CCHS を疑い検査をすすめるべき cut off 値を、図 4 をもとに検討した。CCHS と正常例は 1 例もオーバーラップしておらず、CCHS と未熟児もそれぞれ 1 例ずつオーバーラップしているのみであるため、Cut off 値を CCHS の最大値である 8.0 mL/min/kg/mmHg とした。

呼吸中枢障害の重症化に関わる因子の検討を行った乳幼児 14 例は男 10 例、女 4 例で、VRCO₂ 測定時月齢は中央値 13 か月 (1-40)、*PHOX2B* 遺伝子は 25PARM から 33PARM、覚醒時低換気を認めたのは 5 例、認めなかったのが 9 例であった。VRCO₂ の平均は 3.5 mL/min/kg/mmHg であった。測定時月齢が大きくなるにつれ VRCO₂ は低値となり負の相関を認めた (相関係数 R = -0.69、95% 信頼区間 (CI) -0.89 ~ -0.26)。覚醒時低換気を認める症例は認めないものより VRCO₂ が低値であり負の相関を認めた (R = -0.62、95% CI -0.87 ~ -0.13)。VRCO₂ と測定時月齢、覚醒時低換気との関係を図 5、6 に示した。性別は男、女に関わらず VRCO₂ に差はなかった。*PHOX2B* 遺伝子変異型では、PARM が大きくなると VRCO₂ は低下傾向であったが、有意な相関はなく (R = -0.36、95% CI -0.75 ~ -0.21)、偏回帰係数も低値であった。VRCO₂ と *PHOX2B* 遺伝子変異型との関係を図 7 に示した。

・ Edi モニタリング

1. 覚醒時 ~ 睡眠時

Edi モニタリング結果の一例として、症例 I (13 か月、27PARM) の結果を図 8 に示した。図のように、覚醒時の Edi は基準値程度の値がでていたが、入眠前後から速やかに低下した。そして睡眠中に EtCO₂ が上昇しても Edi の上昇は認めなかった。3 症例の Edi モニタリング結果を表 1 に示した。安静覚醒時 Edi peak の平均値は 15.6 ± 2.7 μV、睡眠時の Edi peak の平均値は 4.8 ± 1.9 μV であった。覚醒時は基準値と比較して有意差がなかったが、睡眠時の Edi peak は基準値と比べて有意に低下していた (P 値 < 0.001)。EtCO₂ は 3 症例

で平均6.4%まで上昇したが、症例1、2ではEdiの変化は乏しかった。症例3では症例1、2よりはEdiが上昇したが、基準値の平均である10 μ Vを超えたのは睡眠時20分中の3分間であった。酸素飽和度は3症例とも睡眠時に低下したが、平均最低SpO₂は88%であった。一過性の低酸素血症以外には合併症はなく、検査終了後に覚醒し意識清明になったこと、神経所見などが無いことを確認した。

2. VR CO₂測定時

Ediモニタリング結果の一例として、症例1(13か月、27PARM)の結果を図9に示した。図のように、EtCO₂は9.6%まで上昇したがEdi peakは測定開始時からほぼ変化せず、Edi peakの中央値は7.2(4.3~9.6) μ Vであった。3症例のEdiモニタリング結果を表2に示した。症例3においては睡眠時~覚醒時同様にEdiの軽度上昇がみられたが、最大でもEdi peak 14.3 μ Vであった。検査終了後はただちに人工呼吸管理を再開し、速やかにEtCO₂が低下したこと、睡眠時~覚醒時のモニタリング同様に神経所見などが無いことを確認した。

D. 考察

・VR CO₂

本研究は、国内で遺伝子診断された113例のうち全測定例では約15%が対象となった。そのため、CCHS全体の傾向は示していると考えられた。

CCHSのVR CO₂は乳児期から青年期までの測定いずれにおいても、正常例の基準値と比較し低値であった。平均値において大きな差があり、乳児期測定ではCCHSの最高値でも、正常児の最低値からみて著しく低い値であった。さらに、無呼吸発作を呈するCCHS以外の疾患として修正29週から36週までの早産児、特発性無呼吸発作児との比較を行ったが、CCHSのVR CO₂はこれらの症例に比しても低値であり、呼吸中枢障害が重篤であることあらためて示唆された。

診断基準への応用として、CCHSを疑い検査

をすすめるべきと考えられる cut off 値にはCCHSの最大値である8.0 mL/min/kg/mmHgを採用した。今回の検討は異なる母集団からのVR CO₂を比較しているため、正確な感度、特異度は算出できないが、CCHSと未熟児、特発性無呼吸発作、正常例とのそれぞれの分布はほとんどオーバーラップしていないため、一つの母集団に行った場合でも感度、特異度は高いものとなると考えられた。本報告では平成26年の研究段階よりも症例が増加したが、cut off 値の8.0を超えるCCHS症例はなかった。

乳幼児期測定の解析から、CCHSにおける呼吸中枢障害の重症度に関連する因子は、測定時月齢と覚醒時低換気の有無であった。合併症の罹患率、重症度と関連のある*PHOX2B*遺伝子変異型はVR CO₂とは関連しなかった。

測定時月齢が進むほど、覚醒時低換気がある症例ほどVR CO₂が低値であることは、CCHSの呼吸中枢障害が出生後に進展すること、そしてその原因は覚醒時の低換気によるダメージが蓄積することを示唆していると考えられる。今回の症例は全例が確定診断され呼吸管理が開始されていたにもかかわらずこの結果であったことは、覚醒時の低換気に気が付かれておらず不適切な呼吸管理がなされていることを支持するデータである。実際、本研究班の別項で報告した呼吸状態を包括的に評価するCCHS呼吸ドックにおいても、覚醒時低換気があるにも関わらず、その診断がなされていなかった症例を多く認めた。

*PHOX2B*遺伝子変異型は、PARM数が大きいほどCCHSの合併症であるヒルシュスプルング病や不整脈の頻度が高いことや、覚醒時にも呼吸管理が必要、つまり覚醒時低換気がある症例が増えることが知られている。そのため呼吸中枢障害へ影響する因子として選定したが、PARM数が大きくなるにつれVR CO₂は低値となる傾向はあったが、本研究においては有意な相関は認めなかった。交絡因子を調整するため偏相関係数を求めたがこちらも値は低値であったことは、興味深い結果であった。遺伝子変異による呼吸中枢障害以上に出生後のダメージの影響が大きいということを示唆しているとも考えられた。ただし、図7のように25、

26、27PARM が多くそれ以上の PARM が少なかったため、今後症例が増えることで相関することが明らかになる可能性があった。

・Edi モニタリング

覚醒時～睡眠時のモニタリングでは、安静覚醒時は正常児と同程度の Edi peak であったが、睡眠時には有意に Edi peak が低下していた。また、睡眠時に Edi が低下し低換気となると EtCO₂は上昇傾向となったが、それに応じた Edi の上昇は認めなかった。さらに VR CO₂測定時に、より高い炭酸ガス負荷を行ったが、Edi の明らかな上昇は認めなかった。以上のように、Edi モニタリングによって睡眠時に呼吸中枢からの吸息命令が低下し、著明な高二酸化炭素血症となっても吸息命令が賦活されないという CCHS の呼吸中枢障害の病態が再現され、Edi モニタリングが CCHS の呼吸生理学的評価に有用であることが示唆された。

現在、国内で行われている呼吸生理学的診断には、小児慢性特定疾病治療研究事業における CCHS 診断の手引きに記載されている、睡眠時の血液ガスによる高炭酸ガス血症、ポリソムノグラフィによる中枢性無呼吸、VR CO₂による呼吸中枢障害を評価する方法がある。睡眠時の血液ガスは簡便であるが、呼吸中枢の評価としては不十分である。ポリソムノグラフィは呼吸中枢の評価が可能であるが、脳波や呼吸フローを測定できるフルスタディ以外の、主に乳幼児で用いられる簡易型の検査では呼吸中枢の評価が血液ガス同様に不十分となる可能性がある。重症例では低換気によって終夜のモニタリングに耐えられない症例が多いことも予想される。VR CO₂は呼吸中枢を直接評価でき、今回の検討のように 5 分前後の短時間で検査ができる点で優れているが、専用の呼吸機能測定装置や検者の習熟度が求められる。

これらの方法と比較して、Edi モニタリングは VR CO₂と同様に呼吸中枢を直接評価することができる上に、覚醒～睡眠時のモニタリングのように炭酸ガス負荷を行わなくても評価で

きるという特徴もある。そして専用の人工呼吸器があれば測定に特別な技術は不要である。CCHS が疑われる症例では気管挿管されることが多く、その際には Edi カテーテルが栄養カテーテルの役割も担うことができるため、患児に余分な負担が増えるということもない。Edi モニタリングができる人工呼吸器は現状では servo シリーズのみであるが、VR CO₂の測定装置と比較すれば普及率は高く、NAVA の有用性からも今後も普及は続くと推測できる。安全面については、今回の検討では睡眠時の最低 SpO₂は 85%であり、低値ではあるが診断的価値を考慮すると許容できる範囲と思われた。以上から、Edi モニタリングは十分に臨床応用が可能であり、より簡便で迅速な CCHS 診断の一助になりえると考えられた。

E. 結論

CCHS 診療の手引き作成のために、呼吸中枢障害について VR CO₂、Edi モニタリングを用いて検討を行った。

CCHS における VR CO₂は正常児や他の無呼吸発作を呈する疾患と比較して極めて低値であり、CCHS の最高値でも無呼吸を呈する疾患の最低値とほぼ同等であった。その結果から、CCHS を疑い検査をすすめるべき cut off 値として、CCHS の最高値である 8.0 を採用した。呼吸中枢障害の重症度は、合併症の罹患率や重症度を反映する遺伝子型には影響されず、覚醒時低換気の有無が関与していた。覚醒時低換気がある症例は重症例であるため、より慎重な呼吸状態の評価、呼吸管理が必要になると考えられた。また、月齢が重篤化の因子であることから、覚醒時低換気によるダメージの蓄積が長期間に及ぶことで重症度が進行することも示唆された。

新たな呼吸生理学的診断法として注目した Edi モニタリングは、睡眠時に吸息命令が低下すること、その際に血中二酸化炭素濃度が上昇しても吸息命令は賦活されないという CCHS の病態を再現していた。また、既存の呼吸生理学的評価法との比較においても簡便性、迅速性があり新しいアプローチとなりえることが示

唆された。これまでより多くの方がより早く診断できるということは、早期から適切な呼吸管理の開始が可能となり、低換気の蓄積を予防することにつながると考えられた。

今後も症例を蓄積し、より詳細な呼吸中枢障害の評価を行い、呼吸管理の向上を目指す方針である。

F.健康危険情報

特になし

G.研究発表

1. 論文発表

1) 山田洋輔、長谷川久弥：鼻呼吸障害および口呼吸の治療 小児科医の立場から .JOHNS .30: 447-451; 2014

2) 山田洋輔、長谷川久弥、邊見伸英、他：喉頭軟化症に対する Yttrium-Aluminum-Garnet (YAG)レーザー喉頭形成術施行例における Breathing Intolerance Index (BITI)の検討. 日本小児呼吸器学会雑誌 . 25: 93-99; 2014

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に横隔膜電気的活動 (Electrical activity of Diaphragm: Edi)モニタリングを行った 3 症例の検討 .日本小児呼吸器学会雑誌 26: 233-238, 2015.

4) 山田洋輔、長谷川久弥：早産児の呼吸機能の観察ポイント . ネオネイタルケア 28: 1037-1042, 2015.

2. 学会発表

1) 山田洋輔、長谷川久弥、邊見伸英、他：ここまでわかる新生児・小児呼吸機能検査：一歩進んだ特殊な呼吸機能検査 - 中枢性呼吸機能検査、呼吸耐力検査 - . 第 16 回新生児呼吸療法・モニタリングフォーラム、長野、2014.2.

2) Y Yamada, H Hasegawa, N Henmi, et al: Quantitative evaluation of the respiratory center in infants. 2nd International Joint Symposium. Tokyo. 2014.5.

3) Y Yamada, H Hasegawa, N Henmi, et al:

Quantitative evaluation of the ventilatory response to CO₂ in preterm infants. 13th International Congress of Pediatric Pulmunology. Belgium . 2014.6.

4) 山田洋輔、長谷川久弥、邊見伸英、他：臨床に役立つ新生児の呼吸機能検査 第 4 回東京女子医科大学新生児入門セミナー、東京、2014.8.

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)における包括的呼吸器評価への取り組み . 第 27 回慢性肺疾患研究会、大阪、2014.10 .

6) 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における横隔膜電気的活動(Electrical activity of Diaphragm: Edi)モニタリング 呼吸生理学的診断への新しいアプローチ . 第 47 回日本小児呼吸器学会、東京、2014.10 .

7) 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)呼吸ドック 神経学的予後の改善につながる適切な呼吸管理を目指して - . 第 15 回東京小児呼吸ケア HOT シンポジウム、東京、2015.2 .

8) 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における包括的呼吸器評価(CCHS 呼吸ドック)の取り組み . 第 118 回日本小児科学会学術集会、大阪、2015.4.

9) Yamada Y, Hasegawa H, Henmi N, et al. Electrical activity of the diaphragm monitoring as a useful tool in making physiological diagnosis of Congenital Central Hypoventilation Syndrome. The 14th International Congress of Pediatric Pulmonology, Krakow, Poland, June, 2015.

10) 山田洋輔、長谷川久弥、邊見伸英、他 . 新
し
い呼吸パラメータとしての横隔膜電気的活動
(Electrical activity of the diaphragm: Edi)モ
ニ
タリング .NAVA ユーザーズミーティング、盛

岡、
岩手 2015.11 .

H.知的所有権の取得状況（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

先天性中枢性低換気症候群の診療の手引き作成のための 呼吸ドック（呼吸器の包括的評価）についての研究

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、各主治医の判断による管理が行われている。その結果、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。診療の手引きを作成するために、CCHSにおける呼吸器を包括的に評価する呼吸ドックを考案し、病態に関する理解を深め、標準的な呼吸管理法を検討することについての研究を行った。

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12例に施行した。これは、国内で遺伝子診断されている症例の約10%にあたる。中央値13か月（1か月～40か月） 遺伝子変異型は25PARMが2人、26PARMが4人、27PARMが3人、30、31、33PARMが1人ずつであった。呼吸中枢の評価では、CCHSの呼吸中枢障害が重篤であることが明らかとなった。Ediモニタリングはこれまでの呼吸生理学的診断法と比較して簡便、迅速な診断に有用である可能性があった。気道、肺の評価では、気管軟化症の合併を8例に認め、そのうち5例に気管切開チューブの変更などの呼吸器管理法の変更を行った。肺機能検査では異常所見を認めなかった。換気状態の評価では、覚醒時のモニタリングによって、それまでは指摘されていなかった覚醒時の低換気を5例に認め、2例で覚醒時の人工呼吸管理が開始となった。人工呼吸器使用時のモニタリングでは6例で過換気傾向を認め、4例で低換気傾向を認めたため、人工呼吸器の設定を調整した。人工呼吸器を使用しないモニタリング睡眠時においては、全例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4例認めた。CCHS呼吸ドック全体を通して、12例中9例で呼吸管理方法の変更を認めた。

A.研究目的

・目的

先天性中枢性低換気症候群(CCHS)における診療の手引きを作成するために、呼吸状態を包

括的に評価する呼吸ドックを考案し、病態の理解を深め標準的な呼吸管理法を検討すること

・背景

CCHSは希少疾患であるため、各主治医の判断による管理が行われている。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。早期診断と低換気による全身へのダメージの蓄積を可能な限り防ぐことが予後改善に重要であり、そのためには客観的なデータを含む診療の手引きの作成が急務である。

そのため病態に対する理解を深めること、標準的な呼吸管理法を作成するために、CCHSの呼吸器について包括的に評価するCCHS呼吸ドックを考案した。

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た。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)と横隔膜電気的活動(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。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。これらの検査については分担研究の別項にて詳細に報告した。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 12例であり、中央値13か月(1か月~40か月)、遺伝子変異型は25PARMが2人、26PARMが4人、27PARMが3人、30、31、33PARMが1人ずつであった。この症例数は、国内で遺伝子診断されている症例の約10%にあたる。9例が気管切開を受けており、2例は経口または経鼻気管挿管、1例は非侵襲的陽圧換気療法が行われていた。

(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。

C.研究結果

全症例において、呼吸ドックにおいける合併症は認めず、検査は終了した。

・呼吸中枢評価(詳細は別項目の研究報告書参照)

VR CO₂は12例の平均は3.0mL//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。Ediモニタリングは6例に行った。全例とも、覚醒時から睡眠時にかけてEdi peakが低下し低換気が出現した。その結果EtCO₂またはTcPco₂が上昇したが、それに対してもEdiは増加しなかった。

・気道、肺の評価(図2)

気管支鏡は12例に施行した。気道の先天異常を有する症例は認めなかった。気管切開チューブ上の気管肉芽を12例全例で認めた。そのうち1例は上部気管を完全に閉塞しており、レーザー焼灼術を施行した。気管切開チューブ下の肉芽は認めなかった。気管・気管支軟化症を8例に認めた。そのうち3例は所見が重度であったため24時間、覚醒時も呼吸器を装着しhigh PEEPによる管理に変更した。

肺機能は2例に施行した。コンプライアンスや呼吸抵抗は2例とも基準範囲内であった。呼吸耐力(Breathing Intolerance Index: BITI)を1例に測定し基準範囲であった。

・換気状態の評価（図3）

12例すべてに3種類のモニタリングを行った。

覚醒時のモニタリングでは、5例にそれまで指摘されていなかった覚醒時の低換気があることが判明した。絵本やテレビをみるなどの意識が集中している時に低換気が出現していた。2例は覚醒時の人工呼吸管理が開始となった。

人工呼吸器を使用した睡眠時のモニタリングは、6例でEtCO₂またはTcPco₂の低下を認め過換気であり、その一方で4例は低換気でEtCO₂が60mmHgまで上昇するような症例も認めた。人工呼吸器設定を変更し、モニタリングを再度行い適正範囲の換気ができていることを確認した。

人工呼吸器を使用しない睡眠時のモニタリングでは、SpO₂は入眠とともに数分で80%前半まで低下し、その後90%程度まで上昇し、そのまま推移するという形式が多かった。EtCO₂は入眠後からゆるやかに上昇を続ける例が多かった。低換気が軽症とされる25PARMでは、2症例とも平均SpO₂90%以上が維持された。

D. 考察

呼吸中枢の評価からは、CCHSの呼吸中枢障害の重篤さが定量評価できた。また、Ediモニタリングは、VR CO₂の様に専用の呼吸機能検査装置や習熟した検者は不要であり、CCHSの診断がより早期に簡便にできることが示唆された。

気道、肺の評価からは、これまでCCHSには少ないとされてきた気道病変を多く認めた。その中でも気管軟化症に関しては、前医では泣き入りひきつけと診断され経過観察となっていた症例が多かった。泣き入りひきつけと異なり、気管軟化症のdying spellは生命、神経予後に関わるため、啼泣時の低酸素発作を認める症例では鑑別が必要であると思われる。本検討の対象児は気管切開からの人工呼吸管理をうけているものが中心で、発達に影響するような口呼吸をする症例は認めなかった。気管切開チューブ上の肉芽が大きかった1例では、発声練習や計

画外抜管時の窒息を予防するためにレーザー焼灼を行った。発声練習はQuality of Lifeに大きくかわるため、気管切開チューブ上の肉芽は定期的に評価することが大切であると考えられた。

換気状態の評価では、CCHSにおいては定期的にこの評価を行う重要性があらためて明らかになった。覚醒時のモニタリングではそれまでわからなかった覚醒時の低換気を疑わせる症例を12例中5例の42%に認めた。覚醒時の低換気に対して人工呼吸が行われないと、低換気によるダメージが蓄積し長期予後に大きな悪影響を及ぼす。ワンポイントの血液ガスなどだけで評価するのではなく、長時間のモニタリングを行う必要があると考えられた。人工呼吸管理下での睡眠時のモニタリングでは、過換気の症例と低換気の症例を認めた。成長に伴い必要な換気量は変化するため、定期的に呼吸器条件の見直しが必須であると考えられた。人工呼吸器を使用しない睡眠時のモニタリングでは低換気が軽症な症例を認め、その症例は遺伝子的にも軽症である25PARMが多かった。また、このモニタリングは家族同席で行うことで、呼吸管理のコンプライアンスを向上させる効果があった。低換気を客観的に見たことで、睡眠時に迅速、確実に呼吸器をつける必要があることを再認識したという発言が多かった。

CCHS呼吸ドック全体を通じて、12症例中9例の75%において何らかの呼吸管理の変更を行った。このことは、CCHS呼吸ドックにより呼吸器を詳細に評価できることに加えて、その評価を定期的に行うことの重要性を示していると考えられた。図3にCCHS呼吸ドックの効果についてまとめた。

E. 結論

CCHS診療の手引き作成のために、病態の理解を深めること、標準的な呼吸管理法を検討するため呼吸ドックを考案した。

多くの症例で病態の詳細な把握が可能であり、呼吸ドックによって長期予後に影響しうる

気道病変や覚醒時低換気を認める症例を発見できた。覚醒時低換気については、有症状率が高いため特に注意が必要である。さらに、呼吸ドック時点での最適な呼吸管理に変更することができた。変更を行った症例が多く、定期的に呼吸管理を見直す必要があることを示していると考えられた。今後はCCHS呼吸ドックによって長期的な神経予後などにどのような影響があるかを検討する方針である。

F.健康危険情報

特になし

G.研究発表

1.論文発表

1) 山田洋輔、長谷川久弥：鼻呼吸障害および口呼吸の治療 小児科医の立場から .JOHNS .30: 447-451; 2014

2) 山田洋輔、長谷川久弥、邊見伸英、他：喉頭軟化症に対する Yttrium-Aluminum-Garnet (YAG)レーザー喉頭形成術施行例における Breathing Intolerance Index (BITI)の検討. 日本小児呼吸器学会雑誌 . 25: 93-99; 2014

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に横隔膜電気的活動 (Electrical activity of Diaphragm: Edi)モニタリングを行った3症例の検討 .日本小児呼吸器学会雑誌 26: 233-238, 2015.

4) 山田洋輔、長谷川久弥：早産児の呼吸機能の観察ポイント . ネオネイタルケア 28: 1037-1042, 2015.

2.学会発表

1) 山田洋輔、長谷川久弥、邊見伸英、他：ここまでわかる新生児・小児呼吸機能検査：一歩進んだ特殊な呼吸機能検査 - 中枢性呼吸機能検査、呼吸耐力検査 - . 第16回新生児呼吸療法・モニタリングフォーラム、長野、2014.2.

2) Y Yamada, H Hasegawa, N Henmi, et al: Quantitative evaluation of the respiratory center in infants. 2nd International Joint Symposium. Tokyo. 2014.5.

3) Y Yamada, H Hasegawa, N Henmi, et al: Quantitative evaluation of the ventilatory response to CO₂ in preterm infants. 13th International Congress of Pediatric Pulmunology. Belgium . 2014.6.

4) 山田洋輔、長谷川久弥、邊見伸英、他：臨床に役立つ新生児の呼吸機能検査 第4回東京女子医科大学新生児入門セミナー、東京、2014.8.

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)における包括的呼吸器評価への取り組み . 第27回慢性肺疾患研究会、大阪、2014.10 .

6) 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における横隔膜電気的活動(Electrical activity of Diaphragm: Edi)モニタリング 呼吸生理学的診断への新しいアプローチ . 第47回日本小児呼吸器学会、東京、2014.10 .

7) 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)呼吸ドック 神経学的予後の改善につながる適切な呼吸管理を目指して - . 第15回東京小児呼吸ケアHOTシンポジウム、東京、2015.2 .

8) 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における包括的呼吸器評価(CCHS呼吸ドック)の取り組み . 第118回日本小児科学会学術集会、大阪、2015.4.

9) Yamada Y, Hasegawa H, Henmi N, et al. Electrical activity of the diaphragm monitoring as a useful tool in making physiological diagnosis of Congenital Central Hypoventilation Syndrome. The 14th International Congress of Pediatric Pulmonology, Krakow, Poland, June, 2015.

10) 山田洋輔、長谷川久弥、邊見伸英、他 . 新し

い呼吸パラメータとしての横隔膜電気的活動 (Electrical activity of the diaphragm: Edi)モ

二

タリング .NAVA ユーザーズミーティング、盛岡、岩手 2015.11 .

H.知的所有権の取得状況（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

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等克服研究事業（難治性疾患克服研究事業）

先天性中枢性低換気症候群（CCHS）の診断・治療・管理法の確立 （総合）研究報告書

先天性中枢性低換気症候群(CCHS)の診療ガイドライン作成およびCCHS患者における Oxygen Reserve Index の有用性について

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

平成 26 年度は先天性中枢性低換気症候群の診療ガイドライン作成にあたり、気管切開時期、非侵襲的呼吸管理の開始時期の検討を文献、他国のガイドラインを参考にした。また横隔神経ペーシングの国内の現状を調査した。気管切開時期は診断後生後 2 か月頃におこない、非侵襲的人工呼吸管理は 6~7 歳から開始するのが妥当と考えられた。また我が国における CCHS への横隔神経ペーシングはまだ経験が少ないが、今後患者 QOL の向上に役立つと考えられた。平成 27 年度は Masimo 社が開発した、Oxygen Reserve Index を測定ができるパルスオキシメータを小児手術患者の全身麻酔中に用い、その有用性を検討した。CCHS の呼吸管理に有用な可能性があるが、今後の更なる検討が必要である。

A. 研究目的

平成 26 年度は先天性中枢性低換気症候群（CCHS）の診療ガイドライン（治療・管理法の確立）を作成する。早期に確実な診断をおこない、安全な呼吸管理方法やその他の合併症の発症の検討をおこない、病状にあわせた適切な人工呼吸管理や合併症治療のガイドラインを作成する。

平成 27 年度は Masimo 社が Oxygen Reserve Index (ORI) という PaO₂ が 80~200mmHg に相当する酸素化の指標を測定することが可能なパルスオキシメータを開発し、本邦でも臨床使用が可能となったが、海外を含めて小児での臨床経験がほとんどない。そこで CCHS 患者での有用性を検討にあたり、全身麻酔の患者に装着し、その精度および有用性を検討した。

B. 研究方法

1. 気管切開時期についての検討
米国胸部学会のガイドライン 1) や国内外の文献を網羅的に調査し、検討した。
2. 非侵襲的呼吸管理の開始時期についての検討
米国胸部学会のガイドラインや国内外の文献

4. ORI の有用性の検討をおこなった。対象は 2016 年 1 月より 2 月の 2 か月間に手術が予定されている全身麻酔患者。

Masimo 社 Root モニターおよび専用のセンサー(R125L)を装着した患者 37 名を対象とした。

方法は手術室入室後、従来のパルスオキシメータ、心電図、非観血的血圧、麻酔ガスモニター等通常のモニターを装着し、全身麻酔の導入、維持、覚醒をおこなった。ORI 測定用の R125L の装着は麻酔導入前または導入後患者の安定した時期

に行った。従来型パルスオキシメータのセンサーを上肢の母指、ORI 測定用の R125L センサーを下肢の拇趾に装着した。ORI が正確に測定できない場合には、拇趾から従来型パルスオキシメータセンサーを装着している上肢の示指等母指以外の指に装着し、R125L は外界光の干渉を受けないように遮光をおこなった。

(倫理面への配慮)

平成 26 年 9 月の CCHS 家族会の講演会で使用した写真等は本人および家族への同意を得ている。

C. 研究結果

1. 気管切開時期についての検討：苛原らは CCHS 患者で気管切開せずに最初から非侵襲的人工呼吸管理のみの患者と気管切開患者との精神発達面の予後を検討した調査した。その結果、気管切開群の方が非侵襲的人工呼吸管理よりも精神発達の予後が良く、気管切開の時期については平均生後 2 か月という結果だった。

2)

2. 非侵襲的呼吸管理の開始時期についての検討：米国胸部学会のガイドライン¹⁾では 6 から 7 歳が目安となっているが、いつが安全というエビデンスは今のところない。

3. 国内の横隔膜ペーシングの実情の調査結果
平らの脊髄神経刺激装置を利用した症例報告
および亀井らが筋委縮性側索硬化症 (Amyotrophic Lateral Sclerosis: ALS) に対する Synaps 社の装置を医師主導治験が施行された。

4. 37 名の患者に Root モニターを装着し、その患者の年齢、体重、身長を表 1 に示した。そのうち 3 名の患者で ORI が測定できなかった。Root モニターの ORI は多波長 (8 波長) により ORI を測定しているため、測定部位を変更しても ORI 測定ができなかった症例が 3 例に見られた。その 3 例においては通常の 2 波長のパルスオキシメータとして機能するため、経皮酸素飽和度としての測定に問題はなく、従来型のパルスオキシメータとの値の差はなかった。

最初に装着した場所で ORI 測定が不能だった症例でも、センサーの位置を拇趾から他の足の指に変更または上肢の示指等に変更することにより測定が可能となった症例もあった。体重では 1.6kg の超低出生体重児から 73kg、BMI 37.2 の患者において、測定が可能であった。図 1 に BMI 37.2 の患者の導入時にプロポフォル投与直後に無呼吸となり、マスク換気困難のため、ORI が急に低下しその後に酸素飽和度が低下した症例を提示した。また、導入後もしばらく ORI の変動がみられ、酸素化予備能が大きく変動していることが明らかとなった。また、麻酔からの覚醒後、体動が多くなると、測定値が変動するため、実際に酸素化が変動している可能性もあり、今後の詳細な検討が必要と思われた。表 2 に動脈血液ガスとの比較をお

こなった。ORI は酸素化予備能の指標であり、ORI と PaO₂ との間の正の相関は見られなかった。

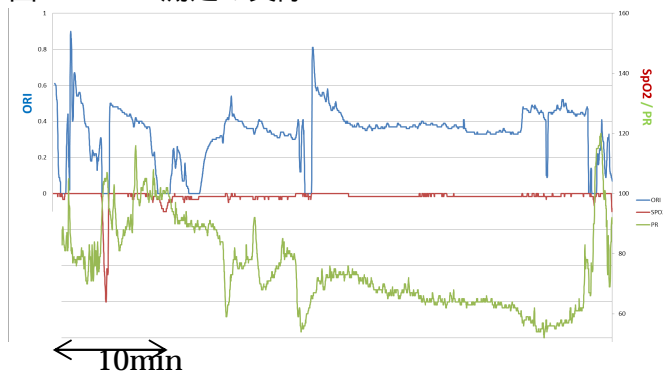
表 1 患者の内訳

	年齢	身長 cm	体重 kg
最低値	日齢 25	42.2	1.6
最高値	20 歳 7 ヶ月	161.2	73
中央値	2 歳 11 ヶ月	89	13.5

表 2 ORI と PaO₂ 値

FiO ₂	ORI	PaO ₂ (mmHg)
0.52	0.57	292
0.92	0.64	442
0.46	0.76	280
0.55	0.92	272

図 1 ORI 測定の実際



青線：ORI 値、緑線：心拍数、赤線 SpO₂ 値
麻酔導入時に ORI が低下し、SpO₂ も低下するが
すぐに回復、その後赤線の SpO₂ は 100 で安定しているが、青線の ORI 値は心拍と同様に変動している。

D. 考察

非侵襲的人工呼吸管理に関しては、インターフェイスであるマスクや人工呼吸器本体の進歩などにより、他の疾患において乳児での成功例も散見されるが、低年齢時は気道確保が不確実な鼻マスク、鼻口マスクによる非侵襲的人工呼吸管理は、解剖学的に気道が狭く、軟弱な小児においては一定した換気の維持が困難であり、安全性の面で問題があると考えられる。本邦の調査では低換気の軽症例と思われる症例において、早期より非侵襲的人工呼吸管理を施行し

ている症例も存在するが、遺伝子検査や生理学的検査の診断症例を重ねて今後検討が必要である。

また、遅発型の症例においては低換気の発症が出生直後ではないため、気管切開時期が遅れる症例も存在する。また、遅発型においては精神発達遅滞や自閉傾向を合併することが多いが、非侵襲的呼吸管理(マスク BiPAP)が行われている症例が存在する。このような症例においてはマスク装着が困難であり、本人の安全性および家族の QOL が損なわれている可能性がある。今後発達障害児においても気管切開による人工呼吸管理が適切な方法であることを示し、医療従事者および家族への教育活動が重要である。

気管切開管理の安全性と発達への影響

気管切開の利点として確実な気道確保による安定した人工呼吸管理が可能であるが、気管切開管理における DOPE (Displacement, Obstruction, Pneumothorax, Equipment failure) や気管腕頭動脈瘻の合併症に関して医療従事者および在宅医療の現場での啓蒙活動をおこなう。同時に、小児気管切開による合併症として発達の遅れ、発声異常、言語発達の遅れ、誤嚥などの間違った認識が医療従事者の間でもあるため、早期気管切開による在宅管理の早期導入が発達予後に関係する可能性も検討していく。

CCHS における横隔神経ペーシングは海外では普及しているが、我が国では保険適応となっていないため、現在使用患者は 2005 年に米国で植え込み手術を胸腔鏡下に施行した 1 例のみである。海外においては 1200 例以上の横隔神経ペーシングの実績のある治療法である。最近 FDA (アメリカ医薬品食品医薬局) が高位脊髄損傷による呼吸不全や ALS への適応を認め、我が国においても、2014 年より ALS 患者での医師主導型臨床試験が始まっており今後、CCHS においても有用性の高い呼吸管理法として期待される。CCHS 患者のうち夜間のみ人工呼吸が必要な患者では横隔神経ペーシングで気管切開を抜去できる可能性があり、患者の QOL 改善と安全性の観点から有用性である。ロサンゼルス小児病院のグループは 2000 年～2012 年の間に CCHS 患者に対して胸腔鏡下の横隔神経ペーシング植え込み術を 18 例で行い、7 例で気

管切開抜去に成功している³⁾。一方で、夜間の横隔神経ペーシングにおいては睡眠時の上気道閉塞症状により有効性が不十分となる可能性があり、気道閉塞を予防する適切な設定方法や綿密な在宅モニタリングが必要である。

平成 27 年度に検討をおこなった ORI は酸素化の指標として CCHS の呼吸管理に有用性を検討するため、手術室の全身麻酔下の患者で ORI 測定をおこなったため、37 例中 34 例に測定が可能であった。麻酔からの覚醒時に大きく変動することから、意識下で体動の多い小児患者での有用性に関しては、今後データを蓄積して、検討していく必要があると推測された。ORI 測定には多波長(7～8 波長)を使用し計算しているため、体の動きやセンサーのずれにより精度が落ちる可能性がある。その検討が今後必要と思われる、体動時の精度に関しては技術的に更なる進歩が必要となる可能性がある。

非侵襲的モニターで、酸素化を従来のパルスオキシメータで評価できなかったレベルの PaO₂ で 80mmHg 以上、SpO₂ で 100%以上のレベルを評価できるため、CCHS をはじめとして、呼吸不全患者の検査機器そしてモニタリング機器として有用と思われる。

平、光山らは脊髄神経刺激装置を使用して、上位頸髄損傷による中枢性呼吸不全患者らに横隔膜ペーシングの植え込み手術を 5 例におこない、終日もしくは夜間の人工呼吸器からの離脱に成功している^{4), 5)}。脊髄神経刺激装置は Medtronic 社 Itrel 3, model 7425, Medtronic 社 X-trel, Model3470 を使用している。また亀井らは ALS 患者に横隔膜ペースメーカーの植え込み手術を医師主導治験でおこない、その臨床効果を検討しているところである。この手術は Synaps 社の横隔膜ペースメーカーを腹腔鏡下に左右に 2 本ずる電極を植え込み、ALS 患者の呼吸筋麻痺の進行を抑え、人工呼吸器装着時期を先送りし、生存期間の延長をはかる目的で使用している。現在その長期効果を観察中である。

E. 結論

CCHS 診療ガイドライン案を作成した。CCHS の呼吸管理のうち横隔膜ペーシングの国内での経験がきわめて少ないが、患者の QOL を改善する呼吸管理の 1 つの方法として期待される。

{ 総合研究報告書【H26-27】 }

Masimo 社の開発した ORI は酸素化の新しい指標として CCHS の呼吸不全患者のモニタリング機器として有用な可能性がある。

- 1.特許取得
なし
- 2.実用新案登録
なし

文献

- 1) Weese-Mayer D, et al. An official ATS Clinical Policy Statement: Congenital central hypoventilation syndrome. Am J Respir Crit Care Med 2010; 181: 626-644.
- 2) 苛原香, 他 : 本邦における先天性中枢性低換気症候群の発達予後と呼吸管理 . 第55回日本小児神経学会 2013年5月
- 3) Nicholson K, et al: Thoracoscopic placement of phrenic nerve pacers for diaphragm pacing in congenial central hypoventilation syndrome: J Pediatr Surg 50: 78-81, 2015
- 4) 光山哲滝, 他 : 脊髄神経刺激装置を利用した横隔膜ペーシングの試み : 臨床脳神経外科 31:1179-1183, 2003
- 5) Taira, et al : Phrenic nerve stimulation for diaphragm pacing with a spinal cord stimulator, technical note, Surg Neurol 59 : 128-132, 2003

F.健康危険情報

特になし

G.研究発表

1. 論文発表

鈴木康之 : 気管切開管理・呼吸器管理中の子どもの観察と評価 . フィジカルアセスメントと救急対応 及川郁子 (監修) 中山書店 東京 2014 年 84-85

2. 学会発表

1) 鈴木康之 : ワークショップ より快適な呼吸管理を目指して 横隔膜ペーシング 第 47 回日本小児呼吸器学会 平成 26 年 10 月 25 日 東京

2) 鈴木康之 : 小児患者での ORI 測定の実際と有用性 . 非侵襲モニタリング臨床使用検討会, 東京, 2016.3.4

H.知的所有権の取得状況

. 研究成果の刊行に関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
鈴木康之	気管切開管理・呼吸器管理中の子ども の観察と評価.	及川郁子 (監修),西海真理,伊藤龍子(編集)	フィジカルアセスメントと救急対応	中山書店	東京	2014	84-85
長谷川久弥	気道系の先天異常	吉原重美	小児の咳嗽診療ガイドライン	診断と治療社	東京	2014	
鈴木康之	フェノバルビタール	川真田樹人	麻酔科医のための周術期の薬物使用法	中山書店	東京都	2015	306 - 308
鈴木康之	小児救急医療における鎮静	水口雅、市橋光、崎山弘	今日の小児治療指針	医学書院	東京都	2015	2 - 3

雑誌

発表者名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Amimoto Y, Okada K, Nakano H, Sasaki A, Hayasaka K, Odajima H.	A case of congenital central hypoventilation syndrome with a novel mutation of the PHOX2B gene presenting as central sleep apnea.	J Clin Sleep Med.	10	327-9	2014
早坂 清、 佐々木綾子	先天性中枢性低換気症候群の現況と展望	日本臨床	72	363-370	2014
Hasegawa H, Henmi N, Tsuruta S, Miyoshi Y, Yamada Y, Muto J, Wasa M.	Breathing intolerance index in healthy infants.	Pediatr Int.	56	227-9	2014
Hasegawa H, Nagase Y, Sakai M, Henmi N, Tsuruta S.	Tracheoplasty using the thymus against tracheo-esophageal fistula due to necrotizing tracheobronchitis in a very low birth weight infant.	Pediatr Pulmonol.	49	E135-9	2014
Matsui H, Hiroma T, Hasegawa H, Ogiso Y.	Decreased granulomatous reaction by polyurethane-coated stent in the trachea.	Pediatr Int.	56	819-21	2014

Matsui J, Nakahara S, Kikuoka N, Tsutsui H, Furukawa O, Kitamura S, Yanagi T, Koshida S, Hasegawa H.	Efficacy of bronchial fiberscope in esophageal fistula caused by necrotizing bronchitis.	Pediatr Int.	56	105-107	2014
長谷川久弥	超低出生体重児の長期予後 - 新生児・乳幼児期肺機能障害の将来的影響 -	日本未熟児新生児学会雑誌	26	36-43	2014
山田洋輔 長谷川久弥	喉頭軟化症に対する Yttrium-Aluminum-Garnet (YAG)レーザー喉頭形成術施行例における Breathing Intolerance Index (BITI)の検討.	小児呼吸器学会雑誌	25	93 - 99	2014
山田洋輔 長谷川久弥	鼻呼吸障害と口呼吸 鼻呼吸障害および口呼吸の治療 小児科医の立場から	JOHNS	30	447 - 451	2014
長谷川久弥	細径気管支鏡開発の歴史と小児気道病変の診断と治療	日本小児呼吸器学会雑誌	26	35-51	2015
長谷川久弥	乳幼児の内視鏡 - 上気道病変 -	呼吸	34	56-64	2015
長谷川久弥	乳幼児の内視鏡 - 気管・気管支病変 -	呼吸	34	172-179	2015
Shimokaze T, Sasaki A, Meguro T, Hasegawa H, Hiraku Y, Yoshikawa T, Kishikawa Y, Hayasaka K	Genotype-phenotype relationship in Japanese patients with congenital central hypoventilation syndrome.	J Hum Genet	60	473-477	2015
早坂 清	先天性中枢性低換気症候群の臨床と病態.	日本小児呼吸器学会雑誌	26	52-56	2015
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に横隔膜電氣的活動 (Electrical activity of Diaphragm: Edi) モニタリングを行った 3 症例の検討 .	日本小児呼吸器学会雑誌	26	233-238	2015
山田洋輔、長谷川久弥	早産児の呼吸機能の観察ポイント .	ネオネイタルケア	28	1037-1042	2015

<p>金本匡史，鈴木康之，田村高子，伊東祐之，糟谷周吾，馬場千晶，大杉浩一，蜷川純，小暮泰大，齋藤繁</p>	<p>重症大動脈弁逆流症を合併した酵素補充療法中のHunter症候群に対して大動脈弁置換術を施行した一症例</p>	<p>日小児麻酔会誌</p>	<p>21</p>	<p>186 - 189</p>	<p>2015</p>
<p>馬場千晶，田村高子，小暮泰大，糟谷周吾，伊東祐之，鈴木康之</p>	<p>診断から腫瘍摘出まで7か月連続してフェンタニルのintravenous patient controlled analgesia (IVPCA)で鎮痛管理を行った小児肝悪性ラブドイド腫瘍の1例．</p>	<p>日小児麻酔会誌</p>	<p>21</p>	<p>190-194</p>	<p>2015</p>

. 研究成果の刊行物・別刷

先天性中枢性低換気症候群(CCHS)診療手引き(案)

厚生労働省 C C H S 研究班

代表研究者 長谷川久弥（東京女子医科大学東医療センター新生児科）
分担研究者 早坂清（山形大学小児科）
分担研究者 佐々木綾子（山形大学小児科）
分担研究者 鈴木康之（国立成育医療研究センター集中治療部）
分担研究者 山田洋輔（東京女子医科大学東医療センター新生児科）

目次

第1章 概念

- A 概念 (早坂清, 佐々木綾子)
- B 疫学 (早坂清, 佐々木綾子)
- C 病態 (早坂清, 佐々木綾子)

第2章 症状

- A 呼吸中枢障害 (山田洋輔, 長谷川久弥)
- B 呼吸中枢障害以外の合併症 (山田洋輔, 長谷川久弥)

第3章 診断

- A 総論 (早坂清, 佐々木綾子)
- B 遺伝子検査 (早坂清, 佐々木綾子)
- C 呼吸生理学的検査 (山田洋輔, 長谷川久弥)

第4章 治療

- A 総論 (山田洋輔, 長谷川久弥)
- B 呼吸管理法
 - 1 気管切開による人工換気療法 (鈴木康之)
 - 2 非侵襲的人工呼吸療法 (鈴木康之)
 - 3 横隔膜ペーシング (鈴木康之)
 - 4 呼吸管理法の定期的な見直し (山田洋輔, 長谷川久弥)
- C 薬物療法 (鈴木康之)

第5章 予後

- A 発達予後 (早坂清, 佐々木綾子)
- B 生命予後 (早坂清, 佐々木綾子)

(執筆担当者, 敬称略)

第1章

A 概念

Key point

- ・先天性中枢性低換気症候群 (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．
- ・呼吸の化学的調節機構の障害により睡眠時低換気を呈する．
- ・Hirschsprung 病，神経芽細胞腫，自律神経障害を合併することがある．
- ・*PHOX2B* 遺伝子変異による優性遺伝性疾患で，多くは de novo の変異である．

【概念】

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．呼吸の調節は，覚醒時には血中の炭酸ガスや酸素濃度および pH などに対応した化学的な調節機構，肺伸展受容器を介する調節機構，および大脳を含む上位構造からの調節機構により制御され，Non-REM (Non-rapid eye movement) 睡眠時には，主として化学的調節機構により制御される．CCHS は，1970 年に Mellins らによつてはじめて報告され¹⁾，呼吸の化学的調節機構の遺伝的な障害により肺泡低換気を呈する疾患である．睡眠時の低換気もしくは無呼吸を特徴とし，循環・呼吸器疾患，神経筋疾患，代謝性疾患，先天奇形などが除外される．新生児期に睡眠時低換気で気付かれることが最も多いが，換気障害に気付かれず，肺高血圧や心不全で気付かれたり，apparent life threatening event (ALTE)を呈する例も存在する．多くは新生児期に発症するが，乳児期～成人期に発症する遅発性 (later-onset CCHS: LO-CCHS) の症例も存在する²⁻⁴⁾．

神経堤細胞の分化異常から Hirschsprung 病 (約 20%)，神経芽細胞腫 (約 6%)，自律神経系の異常などの合併症を伴う場合があり，自律神経系の異常としては，心拍の呼吸性変動低下，洞結節不全，房室ブロック等の不整脈，便秘，胃食道逆流症，低体温，発汗異常，体温調節障害，痛覚異常，瞳孔異常，涙液分泌異常などがある²⁻⁴⁾．また，低血糖や食後高血糖などの報告もあり，前者は高インスリン血症，後者は自律神経障害による血糖調節機構の障害が考えられている⁵⁾．

PHOX2B 遺伝子変異による優性遺伝の疾患であり，多くは de novo の変異である．2003 年，Amiel らにより神経堤細胞の分化・誘導および RET 遺伝子の発現に関わる調節因子，*PHOX2B* 遺伝子の変異が報告された⁶⁾．同年，Sasaki ら⁷⁾ および Amiel ら⁸⁾により，同遺伝子の変異であることが確認された．当初，検査法の問題から変異が検出されない症例も存在したが，約 90%の症例には *PHOX2B* 遺伝子のポリアラニン伸長変異，約 10%には frameshift 変異や点変異などの非ポリアラニン伸長変異が検出される．

診断は呼吸機能検査を用いた炭酸ガス換気応答試験もしくは遺伝子解析に基づく．

治療は，睡眠時もしくは覚醒時も含めた呼吸管理が基本である．合併症には個別に対応する．呼吸管理が適切に行われれば，生命発達予後は概ね良好である．

(文献)

1)Mellins RB, et al: Failure of automatic control of ventilation (Ondines' curse): report of an infant born with this syndrome and review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 1970; 49: 487-504.

2)Weese-Mayer DE, et al: An official ATS clinical policy statement: Congenital central hypoventilation syndrome Genetic basis, diagnosis, and management. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 181: 626-644.

3)Weese-Mayer DE, et al: Congenital central hypoventilation syndrome. *Genereviews* <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1427/>

4)Rand CM, et al: Congenital central hypoventilation syndrome: a neurocristopathy with disordered respiratory control and autonomic regulation. *Clin Chest Med.* 2014; 35: 535-545.

- 5) Gelwane G, et al: Intermittent hyperglycemia due to autonomic nervous system dysfunction: a new feature in patients with congenital central hypoventilation syndrome. *J Pediatr* 2013; 162: 171-176.
- 6) Amiel J, et al: Polyalanine expansion and frameshift mutations of the paired-like homeobox gene *PHOX2B* in congenital central hypoventilation syndrome. *Nat Genet* 2003; 33: 459-461.
- 7) Sasaki A, et al: Molecular analysis of congenital central hypoventilation syndrome. *Hum Genet* 2003; 114: 22-26.
- 8) Weese-Mayer DE, et al: Idiopathic congenital central hypoventilation syndrome: analysis of genes pertinent to early autonomic nervous system embryologic development and identification of mutations in *PHOX2B*. *Am J Med Genet A* 2003; 123: 267-278.

B 疫学

Key point

- ・欧米では約 5～20 万出生児当たり一人
- ・我が国では少なくとも約 15 万出生児当たり一人

【疫学】

欧米の報告によると，罹患率は約 5～20 万出生児当たり一人と推定されている¹⁾．日本における罹患率は少なくとも約 15 万出生児当たり一人と推定される²⁾．遅発性など診断されない症例も存在し，罹患率はより高いと考える．民族間の差はないと考える．

(文献)

1)Vanderlaan M, et al: Epidemiologic survey of 196 patients with congenital central hyperventilation syndrome. *Pediatr Pulmonol* 2004; 37: 217-229.

2)Shimokaze T et al: Genotype-phenotype relationship in Japanese patients with congenital central hypoventilation syndrome. *J Hum Genet* 2015; 60: 473-477.

C 病態

Key point

- ・ CCHS の病態は *PHOX2B* 遺伝子変異により，呼吸中枢と自律神経系が障害される．
- ・ ポリアラニン伸長変異 (PARM) が約 90% に，非ポリアラニン伸長変異 (NPARM) が約 10% に検出される．
- ・ PARM では伸長数に比例し重症となり，NPARM の殆どは重症である．

【病態】

覚醒時の呼吸は，血中の炭酸ガスや酸素濃度および pH などに対応した化学的な調節機構，肺伸展受容器を介する調節機構および大脳を含む上位構造からの調節機構により制御されるが，Non-REM 睡眠時には，主として化学的調節機構により制御される．本症の基本的な病態は，呼吸中枢における血中の炭酸ガス，酸素濃度および pH の情報の統合および換気応答の障害と考えられる¹⁾．

病因は，染色体 4p12 に位置する *PHOX2B* 遺伝子 (MIM 603851) 変異である²⁾．この遺伝子は約 5Kb の大きさで，3 つのエクソンから構成され，9 個と 20 個のアラニンからなる 2 つのポリアラニン鎖および homeobox を一個有する転写調節因子をコードしている．この遺伝子は RET 遺伝子の発現調節および後脳の形成，特に呼吸中枢を含めた自律神経系の分化や発達において重要な役割を担っている．中枢神経系では呼吸の化学的調節に関与する脳幹部のニューロン (最後野や孤束核)，ノルアドレナリン神経系，第 VI, XI 神経を除く脳運動神経など，末梢神経系では第 1, 2, 3 脳神経の遠位感覚神経節，自律神経系 (交換神経，副交感神経，内臓神経) の神経節 (血中酸素分圧をモニタする頸動脈小体を含む) などに発現している．本症例の MRI 検査では，視床下部，後部視床と中脳，尾部縫線と青斑核，外側延髄，傍小脳脚核橋と小脳，島皮質と帯状回皮質など，それぞれ呼吸や自律神経系の調節に連携して作用する部位の変化が報告されている³⁾．

症例の約 90% には *PHOX2B* 遺伝子の 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 mutation: PARM) が検出される．残り約 10% には frameshift 変異や点変異の非ポリアラニン伸長変異 (non-polyalanine repeat mutation: NPARM) が検出される．症例は，変異のヘテロ接合体であり，優性遺伝形式をとる．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 も概ね重篤であり，これらの変異は完全浸透を示す．重篤な症例では，新生児期に発症し，巨大結腸症および不整脈などの自律神経系の障害を合併する頻度も高く，覚醒時にも呼吸管理を要することがある．一方，24PARM (4 個のアラニン伸長変異)，25PARM (5 個のアラニン伸長変異) および一部の NPARM では，不完全浸透浸透を示し，即ち変異を有していても必ずしも発症しない．また，新生児期以降に発症する (LO-CCHS) 症例もある^{1, 2)}．

PARM の多くは de novo の変異であるが，約 25% はモザイクの親からの遺伝である^{4, 5)}．de novo 変異の殆どは父親由来であり，精子形成時の不等姉妹染色体分体交換によると考えられてきた⁶⁾．しかし，一部の變異およびモザイクは単なる組み換えでは説明されず，ポリアラニンをコードする反復配列が二次構造をとり，複製時や修復時に複製フォークの停止，異なる部位からの再開という生成機構が推測される⁷⁾．

病因が判明し，分子病態が明らかにされて来ている．27PARM 導入マウスでは，自律呼吸に重要な役割を果たしている延髄腹側における *PHOX2B* 陽性グルタミン酸作動性ニューロンの脱落が認められる⁸⁾．また，PARM の in vitro の発現実験では伸長した *PHOX2B* の転写因子としての作用の低下，凝集，核内移行の障害，野生型 *PHOX2B* に対する dominant-negative な作用が認められる⁹⁾．*PHOX2B* 遺伝子変異により，機能的な呼吸中枢の形成が障害されるものと考えられる．

(文献)

- 1)Weese-Mayer DE, et al: An official ATS clinical policy statement: Congenital central hypoventilation syndrome Genetic basis, diagnosis, and management. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 181: 626-644.
- 2)Amiel J, et al: Polyalanine expansion and frameshift mutations of the paired-like homeobox gene PHOX2B in congenital central hypoventilation syndrome. *Nat Genet* 2003; 33: 459-461.
- 3)Patwari PP, et al: Congenital central hypoventilation syndrome and the PHOX2B gene: a model of respiratory and autonomic dysregulation. *Respir Physiol Neurobiol* 2010; 173: 322-335.
- 4)Bechtti T, et al: Low amounts of PHOX2B expanded alleles in asymptomatic parents suggest unsuspected recurrence risk in congenital central hypoventilation syndrome. *J Mol Med (Berl)* 2011; 89 505-513: 505-513.
- 5)Meguro T, et al: Inheritance of polyalanine expansion mutation of PHOX2B in congenital central hypoventilation syndrome. *J Hum Genet* 2012; 57: 335-337.
- 6)Arai H, et al: De novo polyalanine expansion of PHOX2B in congenital central hypoventilation syndrome: unequal sister chromatid exchange during paternal gametogenesis. *J Hum Genet* 2007; 52: 921-925.
- 7)Mirkin SM: Expandable DNA repeats and human disease. *Nature* 2007; 447: 932-940.
- 8)Dubreuil V, et al: A human mutation in Phox2b causes lack of CO2 chemosensitivity, fatal central apnea, and specific loss of parafacial neurons. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008; 105: 1067-1072.
- 9)Trochet D, et al: Molecular consequences of PHOX2B missense, frameshift and alanine expansion mutations leading to autonomic dysfunction. *Hum Mol.Genet* 2005; 14: 3697-3708.

第2章 症状

A 呼吸中枢障害

Key point

- ・ CCHS の低換気は、延髄の呼吸中枢における先天的な障害によるものである。呼吸の化学性調節が障害されているため、低換気が生じていても呼吸困難は認めず、呼吸賦活は起こらない。
- ・ 低換気は軽症例では睡眠時のみであるが、重症例では覚醒時にも認める症例がある。特に 26PARM 以上の遺伝子変異型を有する患児では、覚醒時低換気がないか詳細な評価が必要である。
- ・ 低換気の重症度を正確に把握し適切な換気サポートが得られなければ、低換気によるダメージが蓄積し、神経・生命予後に大きな影響を与える。

【CCHS における低換気の特徴】

CCHS の低換気は延髄の呼吸中枢における先天障害、主に呼吸の化学性調節の障害が原因である。低換気は呼吸中枢が呼吸調節のメインとなる睡眠時に認めることが多く、覚醒時は呼吸中枢以外にも大脳などの上位中枢が働くために低換気が生じにくい。化学性調節の障害であり、高炭酸ガス血症、低酸素血症となっても CCHS には呼吸困難がなく、さらに呼吸賦活も生じないため、ひとたび低換気が生じると自力では回復できず進行し続ける症例も多い。

CCHS の低換気は、成長や全身状態によって変化する。典型例は新生児期発症であり、重篤な無呼吸発作のために気管挿管され、その後抜管困難となり疑われる。急性期は無呼吸発作となるが、新生児期をすぎ乳児期に入ると無呼吸は認めなくなり、一回換気量の低下する低換気へと症状が変化する。幼児期になると、テレビやゲームなど意識が集中する際に低換気を生じる症例を認める。また、運動時や呼吸器疾患罹患時にはより多くの換気量が必要になるが、CCHS ではその換気量を増やすことができないため、覚醒時でも低換気となることや睡眠時の低換気が重症になる。



高CO₂血症などによるfeedbackがかからず、呼吸苦は感じないまま低換気が進行し続ける

図 CCHS における低換気の特徴

【低換気の重症度と評価法】

低換気の重症度は、低換気による換気状態の程度と低換気がいつ起きているか、を評価することが重要である。双方ともに、遺伝子変異型に影響を受け、PARM を有する症例では数が大きいほど、PARM よりも NPARM の方が重症度が高いことがわかっている。

換気状態の評価には SpO₂ や TcPCO₂、EtCO₂ の時間単位での連続モニタリングが有用である。ごく短時間のモニタ装着やワンポイントの血液ガス分析では、全体の状態を把握することはできない。SpO₂ は睡眠時でも 90%台で推移する軽症から、80%台で推移する

症例，SpO₂ の低下が止まらず呼吸管理を速やかに開始する必要がある重症例がある．TcPCO₂ や EtCO₂ のモニタリングでは，軽症例であっても低換気となつてからは CO₂ が上昇し続ける症例がほとんどである．

低換気がいつ起きているかについては，軽症例では低換気は睡眠時のみに起こるが，重症例は覚醒時にも低換気を認める．CCHS では呼吸困難がないため，覚醒時の低換気があるかどうかの判定は困難である．換気状態同様に連続モニタリングが重要である．CCHS10 例の覚醒時モニタリングを行ったところ，それまではないとされていた覚醒時の低換気を 4 例に認めたと報告もある．26PARM 以上の症例では，覚醒時低換気の有無について慎重な評価が必要である．

【低換気による全身への影響】

低換気時の換気状態と低換気がおきるタイミングを把握し，適切な呼吸管理を行うことができれば，低換気の影響を最小限にとどめることができる．しかしそうでない場合には，低換気の蓄積により全身への影響がでる．詳細は後の項にも記載するが，不適切な呼吸管理のために低酸素血症による直接的な障害や高炭酸ガス血症による慢性的なアシドーシスによる全身の臓器障害が進む．その結果，成長発達障害や，特に肺高血圧からの心不全は生命予後に大きく影響する．呼吸管理が向上した現在は全身への影響は緩やかに進行することが多く，近年では青年期に肺高血圧を発症する症例が散見されている．

(文献)

- 1) Weese-Mayer DE, et al: An official ATS clinical policy statement: Congenital central hypoventilation syndrome. Am J Respir Crit Care Med 2010; 181: 626-644.
- 2) 早坂清，他：先天性中枢性低換気症候群における PHOX2B 遺伝子異常について．日本小児科学会雑誌 2011; 115, 769-776.
- 3) 長谷川久弥，他：先天性中枢性低換気症候群診療ガイドラインにおける呼吸ドックに関する研究．厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患政策研究事業「先天性中枢性低換気症候群の診断・治療・管理法の確立」に関する研究．平成 26 年度総括研究報告書．PP23-28.

B.呼吸中枢障害以外の合併症

Key point

- ・ CCHS では、*PHOX2B* 遺伝子が自律神経の分化・誘導に与するため自律神経障害を合併することがある。
- ・ 合併症としては Hirschsprung 病，神経堤由来の腫瘍，不整脈などがある。合併率は大きい PARM 数，NPARM の方が高いことが明らかになっている。
- ・ 国内ではこれまで憤怒痙攣の合併が多いとされていたが，その中に気管軟化症であり積極的な呼吸器管理を必要とする症例があることがわかってきた。
- ・ CCHS の診断時には合併症を疑わせる症状がなくとも検索を行うべきであり，重要な合併症については定期的に検査を行う必要がある。

【Hirschsprung 病】

海外のデータでは約 20% が合併するとされ，PARM より NPARM の方が罹患率が高く報告によっては 87 から 100% とされている。国内では，2007 年の全国調査においては，全体で 35% の合併率であった。PARM の中では 25PARM には Hirschsprung 病の合併はなく，26PARM でわずかに認め，27PARM 以上では合併率が高くなっている。Hirschsprung 病の合併やその重症度によって，頻回の手術，在宅中心静脈栄養，発達への影響などの CCHS の予後や QOL (quality of life) が左右されている。また，Hirschsprung 病の診断には至らなくとも，便秘は多くの CCHS に認める症状である。

【神経芽細胞腫】

神経堤由来の腫瘍である神経芽細胞腫などを合併する。PARM では 1% の合併率であるのに対して NPARM では 50% でという報告がある。NPARM と PARM の中では 28PARM 以上で合併の報告があるため，そういった症例では胸腹部の画像検索が必要である。

【不整脈】

洞停止の合併があり，3 秒以上の洞停止は注意が必要である。26PARM で 25%，27PARM では 67% の合併率となっている。海外ではペースメーカーの挿入が多く，27PARM では 67% に挿入されているという報告がある。国内では報告例は少ない。突然死の原因となるため，注意すべき合併症である。ホルター心電図では 72 時間の検査が推奨されている。

【その他の自律神経障害】

瞳孔異常などの眼科的合併症，体温調節異常，発汗障害などがある。低血糖や甲状腺異常などの内分泌異常の報告もある。

【気道病変】

これまで国内では，啼泣時の低酸素発作，失神発作が憤怒痙攣であると診断された症例が多く対症療法がおこなわれてきた。しかし，CCHS10 例に対して気管支鏡を行ったところ，6 例に気管軟化症を認め，そのうち 3 例は high PEEP 療法などの積極的な呼吸管理を必要とした。6 例のうち 3 例は憤怒痙攣と診断されており，啼泣時の低酸素発作などがある症例では鑑別するべき疾患である。

(文献)

- 1) Weese-Mayer DE, et al: An official ATS clinical policy statement: Congenital central hypoventilation syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 181: 626-644.
- 2) Hasegawa H, et al: Epidemiologic survey of patients with congenital central hypoventilation syndrome in Japan. *Pediatrics Int* 2012; 54, 123-126.
- 3) 長谷川久弥，他：先天性中枢性低換気症候群診療ガイドラインにおける呼吸ドックに関する研究。厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患政策研究事業「先天性中枢性低換気症候群の診断・治療・管理法の確立」に関する研究。平成 26 年度総括研究報告書。PP23-28.

第3章 診断

A 総論

Key point

- ・ 新生児期の呼吸障害の鑑別疾患として念頭に置く．
- ・ neurocristopathy としての合併症も参考となる．
- ・ 診断は遺伝子検査と呼吸機能検査に基づく．

【総論】

CCHS の殆どは新生児期に発症することから，新生児期の呼吸障害の鑑別疾患として念頭に置くことが大切である¹⁾．睡眠時に低換気およびチアノーゼを認める症例や高炭酸ガス血症を認めるにもかかわらず，呼吸努力が認められない症例では，最初に循環器疾患，呼吸器疾患，神経・筋疾患，代謝性疾患，感染症，先天奇形を除外する．鑑別のために，血液ガス，X線検査，超音波検査，頭部MRI，脳波，聴性脳幹反応，アミノ酸分析，有機酸分析等の検査を行う．

乳児期以降に発症する LO-CCHS では，1) 全身麻酔または中枢神経の抑制後，2) 重篤な肺感染症の罹患，3) 閉塞性無呼吸発作などを契機として睡眠時低換気が顕症化することがある．

呼吸障害の特徴として，覚醒時には呼吸状態は安定し，血中炭酸ガス分圧も正常である．しかし，睡眠時には低換気となり，血中炭酸ガス分圧が上昇するが，換気応答（呼吸促進反応）が認められない．睡眠時低換気は REM 期に軽減する．重症例では，覚醒時にも低換気が持続する．

CCHS は neurocristopathy のひとつであり，Hirschsprung 病は約 20% に合併が認められ，神経芽細胞腫などの神経堤細胞由来の腫瘍，喉頭軟化症，胃食道逆流症，対光反射消失，斜視・輻輳障害などの眼症状，不整脈などの自律神経系の障害を合併する．

確定診断は遺伝子検査もしくは呼吸機能検査に基づく．遺伝子診断では，*PHOX2B* 遺伝子変異を確認し，呼吸機能検査では，標準的な検査に加え，炭酸ガス換気応答試験を行い呼吸中枢の炭酸ガス負荷に対して換気量が増加する反応の異常を確認する．遺伝子検索では，変異により重症度が推定される．

(文献)

1) Weese-Mayer DE, Berry-Kravis EM, Zhou L, et al: Idiopathic congenital central hypoventilation syndrome: analysis of genes pertinent to early autonomic nervous system embryologic development and identification of mutations in *PHOX2B*. *Am J Med Genet A* 2003; 123: 267-278.

B 遺伝子検査

Key point

- ・ CCHS の遺伝子診断では *PHOX2B* 遺伝子変異の有無を検索する。
- ・ ポリアラニン伸長変異が約 90% , 非ポリアラニン伸長変異が約 10% を占める。
- ・ 遺伝子変異型により , 重症度が推定される。

【遺伝子検査】

病因遺伝子 *PHOX2B* の変異の有無について検索する。約 90% の症例にはポリアラニン伸長変異 (PARM) , 約 10% には frameshift 変異 (欠失や挿入) , ミスセンス変異 , ナンセンス変異などの非ポリアラニン伸長変異 (NPARM) が検出される。遺伝子診断は , 検査機関があれば検体 (血液) を郵送することで解析されるために簡便な方法である。現時点では , 国内では山形大学医学部小児科学教室にて行われている。

検査手順としては , 事前に依頼し , 本人ないし保護者から書面にて遺伝子解析の承諾を得て , サマリーとともに EDTA 血液約 2 ml を 4℃ で郵送する。解析には約 2~3 週間を要する。

現在行われている解析では , *PHOX2B* の 3 つのエクソン部分を PCR で増幅し , 各エクソンの塩基配列を決定する。解析波形より PARM および NPARM が明らかにされる。症例は変異のヘテロ接合体であり , 複雑な変異では判読が困難となり , PCR で増幅した DNA 断片をプラスミッドにサブクローンし , 塩基配列を決定する。

PARM では , 4~13 ポリアラニン伸長変異 (24~33PARM) が検出され , 中でも 25~27 PARM が多い変異である^{1,2)}。国内では 24PARM は検出されていない。遺伝子型と臨床型との関係では , 伸長数が長いものほど重症で合併症も多く , 完全浸透を示す。26PARM では , Hirschprung 病の合併頻度が高く , 覚醒時にも呼吸管理を必要とする症例も存在する。生命予後に関わるものとして不整脈の合併頻度も高くホルター心電図などによる検査が必要である。一方 , 25PARM では , Hirschprung 病の合併は認めず , 自律神経障害も稀である。但し , 症状が非典型的なことがあり , 新生児期に発症しても経過中 , 睡眠時低換気が改善したり , 遅発性 (LO-CCHS) の症例も存在し , 適切な治療が行われず精神運動発達の障害を呈する症例も多い。不完全浸透を示し無症状の保因者も存在することもあり , 家族内検索が求められる。

NPARM では , frameshift 変異が約 8 割を占め , 残りはミスセンス変異 , ナンセンス変異が報告されている²⁾。少数の例外を除き重症型で , 覚醒時にも呼吸管理を必要とする症例や神経芽細胞腫の合併例も多い。

変異の由来について , PARM 変異の約 75% が de novo の変異で , 約 25% はモザイクや保因者の無症状の親もしくは罹患した親からの遺伝である。モザイクに関して , 末梢血 (体細胞) のゲノム DNA を用いて , 鋭敏なフラグメント解析で検出されるが , 完全な性腺モザイクの一報告があり³⁾ , 体細胞を使った解析では性腺モザイクの可能性は否定できない。

(文献)

1) Weese-Mayer DE, et al: An official ATS clinical policy statement: Congenital central hypoventilation syndrome Genetic basis, diagnosis, and management. Am J Respir Crit Care Med 2010; 181: 626-644.

2) Rand CM, et al: Congenital central hypoventilation syndrome: A neurocrestopathy with disordered respiratory control and autonomic regulation. Clin Chest Med 2014; 35: 535-545.

3) Rand CM, et al: Germline mosaicism of *PHOX2B* mutation accounts for familial recurrence of congenital central hypoventilation syndrome (CCHS). Am J Med Genet A

2012; 158A: 2297-2301.

C 呼吸生理学的検査

Key point

- ・適切な呼吸管理を行うためには遺伝子診断だけでなく、呼吸生理学的評価を行うことが重要である。診断だけでなく低換気の重症度評価につながり、呼吸管理に有用な情報が得られる。
- ・ポリソムノグラフィーなどのスリープスタディ、炭酸ガス換気応答試験などがあるが、低換気の重症度やそれぞれの検査の特徴に合わせて、検査法を選択する必要がある。

【呼吸生理学的評価の必要性】

現在の CCHS 診断のほとんどは簡便な遺伝子検査で行われる。遺伝子型によって臨床的な重症度も推定できるため、詳細な呼吸生理学的評価がなされていない症例もある。しかし、実際の重症度は症例ごとに大きくことなり、不適切な管理が行われていることも少なくないため、呼吸管理の決定には呼吸生理学的評価が必須である。実際に呼吸生理学的評価を行うことにより、呼吸管理が変更となる症例が報告されている。現状では、専用の検査機器や経験のある検者が必要な検査が多いが、専門施設と連携して可能な限り検査を行うことが望ましい。

【ポリソムノグラフィー(polysomnography: PSG)】

睡眠障害を調べる検査装置であり、酸素飽和度、脳波、眼電図、頤筋電図、口鼻の気流、胸腹部の呼吸運動、心電図などを同時に連続モニタリングすることにより、睡眠ステージ、呼吸状態の評価が可能である。呼吸イベント（無呼吸、低呼吸）の判定および、各イベントの原因（中枢性、閉塞性）が解析可能であり、EtCO₂ の同時測定もできるため、CCHS の評価にも有用な検査装置である。多くの CCHS では入眠直後から重度な低換気がみられ、酸素飽和度は 70%～80% 台まで低下するため正確な入眠時間の判定が重要となるが、PSG では脳波、眼電図、頤筋電図により睡眠段階におけるレム睡眠、ノンレム睡眠（N1-N3）を判定するため、入眠開始時間を正確に判定可能である。しかし PSG は装着する電極やセンサー数が多いため、新生児や乳児における検査が容易ではない。新生児、乳児期には、上記の full PSG ではなく SpO₂ と EtCO₂ にチャンネル数の少ない脳波などを加えた簡易型での実施が考慮される。国内では診断に用いた報告は少なく、比較的軽症で検査に協力できる症例の経過観察にはよい適応であると考えられる。また、CCHS の低換気は重篤であることが多いため、モニタする時間の検討や医師による観察下で行うことなどに留意する。

【炭酸ガス換気応答試験 (Ventilatory Response to CO₂: VRCO₂)】

呼吸中枢の炭酸ガスに対して換気量を増加させる反応性を評価する検査である。閉鎖回路内で炭酸ガスを再呼吸させ体内に蓄積させた際に、どの程度換気量が増加するかを測定し、両者の関係を一次直線に近似した際の傾きから定量評価することができる。CCHS では、正常新生児と比較してこの反応が極めて不良であり、さらに定量的に呼吸中枢を評価できるため、診断や重症度評価に有用と考えられている。CCHS 10 例の平均は 3.8 mL/min/kg/mmHg であり、正常児の基準値である 40.4 ± 14.8 mL/min/kg/mmHg と比較して有意に低値であった。さらに、CCHS の炭酸ガス換気応答は経年的に低下する可能性が示されており、経過観察のためにも定期的に行う意義がある。

検査時間は睡眠時の 10 分程度で完了することや、再呼吸時に 5% 炭酸ガスと 95% 酸素を用いることで SpO₂ 低下がおきにくいいため、新生児や重症の CCHS にも検査可能である。有用な検査ではあるが、炭酸ガス換気応答試験ができる呼吸機能検査装置は少ないため、専門施設に依頼して行うことが多い。これまでに、国内症例の約 20% が検査を受け、診断基準や呼吸管理法に反映するためのデータの蓄積が行われている。

$$VR CO_2 = \Delta MV / \Delta EtCO_2 / kg$$

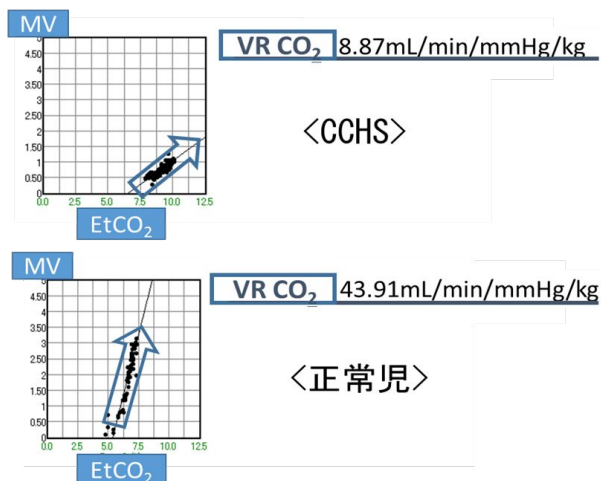


図 CCHSと正常児の炭酸ガス換気応答試験

上段がCCHSのVRCO₂であり、下段の正常児と比較してEtCO₂(横軸)の増加に対するMV(縦軸)の増加が緩やかであり、VRCO₂が低値となっている。

(正常児の基準値:40.4±14.8 mL/min/kg/mmHg)

【横隔膜電気的活動 (Edi) モニタリング】

まだ診断において確立された検査ではないが、CCHSの新しい呼吸中枢の検査法である。神経調節性の人工呼吸モードであるNAVA(Neurally Adjusted Ventilatory Assist)モードで使用される横隔膜電気的活動(Electrical activity of diaphragm)をモニタする検査である。Ediは呼吸中枢から横隔神経を通じて横隔膜に出る電気信号であり、呼吸の頻度(呼吸数)や呼吸の強さ(換気量)を反映しており、高炭酸ガスや低酸素のような呼吸困難がある際には信号が増強する。その一方で過換気状態や、麻酔による呼吸中枢抑制、CCHSなどでは信号が減弱する。先端に電極のついた専用の経鼻胃管を挿入して、電位を測定する。CCHSで覚醒時から睡眠時に連続的にEdiをモニタリングすると、入眠後にEdiが下がり低換気が生じる。その後、低換気によって血中炭酸ガス分圧が上昇するが、それに応じたEdiの上昇は認めない。CCHSの病態が再現され呼吸中枢の評価に有用である。

Ediモニタリングは新生児期でも気管挿管中でも行うことができるが、現在は人工呼吸器Servo®シリーズのみで測定可能である。Servo-i®までのシリーズではオプションとしてNAVAモードが搭載可能であり、Servo-U®, Servo-n®シリーズではNAVAが標準装備されている。炭酸ガス換気応答試験同様、専門施設に依頼して行っているのが現状であるが、NAVAモードはNICU領域を中心に普及が始まっており、遺伝子検査と並行して行うことでより早期の診断に結びつく可能性がある。

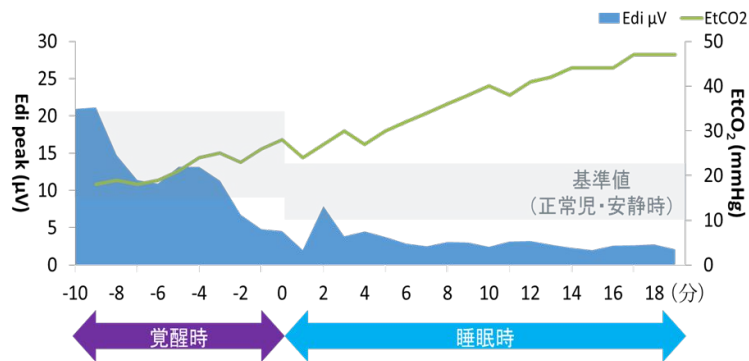


図 CCHSのEdiモニタリング結果

横軸が時間で、0分が入眠したと判断した時点、それより前の10分を覚醒時、後の20分を睡眠時とした。睡眠時にEdiが低下(自発呼吸の減弱)し低換気となり、その後EtCO2が上昇してもEdiの上昇(呼吸努力)を認めない、というCCHSの病態と一致した。(灰色のエリア: 正常児の覚醒時と睡眠時の基準値)

(文献)

- 1)山田洋輔, 他: 先天性中枢性肺胞低換気症候群における炭酸ガス換気応答試験の検討. 日本小児呼吸器学会雑誌 2013; 24: 125-131.
- 2)長谷川久弥, 他: 先天性中枢性低換気症候群における炭酸ガス換気応答試験の診断基準, 重症度評価への応用に関する研究. 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患政策研究事業 「先天性中枢性低換気症候群の診断・治療・管理法の確立」に関する研究. 平成 26 年度総括研究報告書. PP10-15.
- 3)Howerd M, et al: Electrical activity of the diaphragm in a small cohort of term neonates. Respiratory Care 2012; 57: 1483-1487.
- 4)山田洋輔, 他: 先天性中枢性低換気症候群に横隔膜電気的活動(Electrical activity of Diaphragm: Edi)モニタリングを行った 3 症例の検討. 日本小児呼吸器学会雑誌 2015; 26: in press.

第4章 治療

A 総論

Key point

- ・現在のところ呼吸中枢障害を改善する治療法はないため、適切な人工呼吸管理を行い低換気によるダメージの蓄積を防ぐことが最も重要である。
- ・乳幼児期は気管切開からの人工呼吸管理が推奨される。幼児期後半以降は、児の状態により鼻マスクなどからの人工呼吸管理も適応となる。
- ・人工呼吸器設定はSpO₂やEtCO₂などの連続モニタリングを元に決定する。特に、覚醒時の低換気がある症例では呼吸管理について慎重な対応が求められる。
- ・呼吸器感染のみならず発熱や胃腸炎など急性疾患罹患時には、人工呼吸器設定を変更する必要があることに留意する。

【呼吸中枢障害の治療】

現在のところ、呼吸中枢障害を改善する治療法は確立されていない。そのため、CCHSでは生涯にわたって人工呼吸管理が必要となる。適切な呼吸管理を行い低換気によるダメージの蓄積を防ぐことが、唯一の有効な対症療法である。蓄積したダメージは取り除けないため、CCHSは低換気の蓄積によるダメージをいかに減らすかという考え方で呼吸管理を行う。また、CCHSの本態は低換気、つまり高炭酸ガス血症があるため、酸素投与のみ行うことは有効な呼吸管理ではない。

【呼吸管理法の決定】

人工呼吸管理法には、気管切開からの人工呼吸、鼻マスクなどからの人工呼吸、横隔膜ペーシングがある。それぞれの特徴は各論で解説するが、乳幼児期は気管切開からの人工呼吸が推奨される。乳児は一日の中で睡眠の占める割合が多く、また睡眠回数も多い。低換気の予防のためには睡眠の度に人工呼吸器を装着する必要があり、呼吸器の着脱が容易な気管切開が有効である。CCHSでは呼吸困難がないため、鼻マスクからの人工呼吸は呼吸器の装着をいやがることも少なくない。その結果、児へのストレスの増大や、保護者の呼吸器装着のコンプライアンスが低下することがある。さらに、乳幼児期は成長発達に最も重要な時期であり、この時期の低換気の蓄積は予後に大きく影響するため、この観点からも気道確保や換気効率の最も良い気管切開からの人工呼吸管理が適していると考えられる。鼻マスクからの人工呼吸は、人工呼吸器をつける意義を本人が理解でき装着の負担が減る幼児期後半以降では適応となる。どの呼吸管理を行うにせよ、メリットデメリットがあるため、児、保護者と十分に話し合い選択する。

海外の報告においても乳幼児期は気管切開が第一選択であり、国内でもそれを支持するいくつかの報告がある。苛原らは、国内症例においては、早期の気管切開が発達予後により影響を与える可能性を報告した²⁾。下風らは、国内のCCHSは臨床的に軽症のはずの25PARMの児においても発達予後が芳しくなく、それが不適切な呼吸管理による可能性を報告している³⁾。

呼吸管理法 (推奨時期)	利点	欠点
気管切開 (新生児～)	最も確実かつ簡便な気道確保 ⇒低換気を起こしにくい	下気道感染、発声の問題 日常生活の制限がある
鼻マスク フェイスマスク (幼児、学童～)	日常生活の制限が少ない	顔面骨変形 乳幼児や感冒時は装着困難 ⇒低換気が助長されやすい
横隔膜ペーシング (保険適応外)	デバイスとしては最小 覚醒時も簡便に呼吸補助が可能	デバイスの不安定さ 上気道狭窄に注意

表 呼吸管理法の比較

【呼吸管理の実際】

CCHS では、睡眠時の人工呼吸管理中は完全に呼吸器に同調する例が多い。そのため、自発呼吸をサポートするモードは適さない。強制換気のモードで必要量の換気ができるような設定が基本であり、それに覚醒度が上がった際に加わる自発呼吸をサポートする設定を加える。実際の呼吸器設定は、ワンポイントの SpO₂ の値や血液ガスのみで判断せず、長時間の連続モニタリングを経て決定する必要がある。モニタリングの際は、EtCO₂ や TcPCO₂ などの炭酸ガスのモニタも行うことが望ましい。安全域を考慮して、わずかに過換気になる設定にしておくことで、状態が悪化した際の低換気の影響を減らすことができる。CCHS ではガス交換能は障害されないため、換気量が保たれていれば酸素投与は不要である。安全のために在宅酸素濃縮器を設置することは必要だが、平時の設定は酸素投与が不要な換気量にする。

在宅人工呼吸を行う際は、他の疾患同様に在宅医療のマニュアルに従うべきであるが、いくつかの CCHS 特有の病態に注意して管理することが重要である。最低限パルスオキシメータの装着は必須である。人工呼吸器のアラーム設定では、低換気に呼吸賦活が起きないため回路はずれ、換気量アラームなどは必要であると考えられる。

覚醒時低換気がある症例では、さらに慎重な呼吸管理が求められる。理想は低換気が起きているその都度、人工呼吸を行うことであるが、日中の人工呼吸管理は児の QOL に大きく影響する。覚醒時の低換気について詳細に評価し、低換気の頻度、程度と QOL を天秤にかけて、どの場面は人工呼吸器を装着する、あるいはしない、という決定を行うべきである。このような症例は、管理に難渋することが多いため、経験の豊富な専門医と連携し診療にあたることが望ましい。

【急性疾患罹患時の呼吸管理】

これまでの解説のように、CCHS では呼吸困難がなく、呼吸賦活が起きず人工呼吸器に同調する。そのため、感冒など軽度の呼吸器感染症にかかっても、CCHS ではない児が無意識に行っている換気量増やすことができない。その結果、軽度の呼吸器感染症でも著明な SpO₂ 低下、EtCO₂ 上昇などが起きていることをしばしば経験する。呼吸困難がないため、その発見自体が困難であるため、平時よりこのことを意識して、低換気を見逃さないことが重要である。また、呼吸器感染でなくても、活気不良の時には普段の自発呼吸より換気量が落ち低換気になること、嫌気性代謝が進む病態がある際に自分では呼吸性代償ができないことにも留意する。

(文献)

1) Weese-Mayer DE, et al: An official ATS clinical policy statement: Congenital central hypoventilation syndrome. Am J Respir Crit Care Med 2010; 181: 626-644.

- 2) 苛原香, 他: 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 . 2015; 47: 343-347.
- 3) Simokaze T, et al: Genotype-phenotype relationship in Japanese patients with congenital central hypoventilation syndrome. Journal of Human Genetics 2015; 60: 473-477.
- 4) 長谷川久弥, 他: 先天性中枢性低換気症候群診療ガイドラインにおける呼吸ドックに関する研究 . 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患政策研究事業「先天性中枢性低換気症候群の診断・治療・管理法の確立」に関する研究 . 平成 26 年度総括研究報告書 . PP23-28.

B 呼吸管理法

1. 気管切開による人工換気療法

Key point

- ・人工呼吸管理は酸素化と換気を維持する生命維持の治療で生涯必要となる。
- ・低換気の程度により，日中人工呼吸から離脱できる患者もいる。
- ・気管切開による人工呼吸管理は最も確実な長期の人工呼吸管理方法である。
- ・小児ではカフなし気管切開チューブの方が発語などのメリットが大きい。
- ・夜間の PaCO₂ を 30-35mmHg に維持する事が日中のガス交換も改善する。

CCHS 患者の人工呼吸管理の目的は酸素化と換気の維持である。CCHS の呼吸病態は通常回復せず，また薬物療法に反応しないため生涯を通じて人工呼吸管理が必要となる¹⁾²⁾。従来，気管切開による陽圧人工呼吸が用いられている。また人工呼吸管理が必要な時間は症状の程度により，夜間のみ患者と1日24時間必要な患者とがいる。

人工呼吸器の換気モード設定は無呼吸や低換気でも換気量が保障される強制換気が重要である。また気管切開チューブはカフなしの気管切開チューブを用いる。カフなし気管切開チューブの利点はカフによる気管のダメージや肉芽形成が少ないことや細めの気管切開チューブの使用は気管軟骨の成長を妨げないため，気管切開に続発する気管軟化症を予防することができる。細めのカフなしチューブはリークが多いため，発声しやすいという利点もある。一方で気管切開チューブ周囲のリークが多くなるため，陽圧換気はチューブリークを保証できるような換気量と最大吸気圧を設定する。

CCHS 患者の夜間の換気条件として PaCO₂ が 30-35mmHg になるような過換気が推奨されている。夜間の過換気が日中の自発呼吸によるガス交換を改善する効果がある。

ATS（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人工呼吸管理を推奨している。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から8歳時³⁾としている。

（文献）

1) Weese-Mayer DE, et al: Idiopathic congenital central hypoventilation syndrome: diagnosis and management. American Thoracic Society. Am J Respir Crit Care Med 1999; 160: 368–373.

2) Beckerman RC: Home positive pressure ventilation in congenital central hypoventilation syndrome: more than twenty years of experience. Pediatr Pulmonol 1997; 23: 154–155.

3) Weese-Mayer DE, et al: Trang H. An official ATS clinical policy statement: Congenital central hypoventilation syndrome Genetic basis, diagnosis, and management. Am J Respir Crit Care Med 2010; 181: 626-644.

2. 非侵襲的人工呼吸療法

Key point

- ・非侵襲的人工呼吸管理は鼻マスク，鼻プロング，鼻口マスクによる陽圧人工呼吸管理と陰圧式人工呼吸管理とがある．
- ・鼻マスクによる呼吸管理は有効かつ家族の受け入れが良く患者数は増加している．
- ・マスクによる圧迫は顔面骨の成長する乳児期，小児期に長時間使用すると顔面骨の成長障害をおこす．
- ・CCHS に対するマスクによる非侵襲的人工呼吸管理は小児においては，現時点での推奨年齢は7～8歳以上である．

非侵襲的人工呼吸療法は鼻マスク，鼻プロング，鼻口マスクによる陽圧人工呼吸管理である．

フルフェイスマスクや鼻口マスクの欠点は，嘔吐したものを気道へ吸引する可能性があるため注意が必要である．マスク人工呼吸器はプロアーモーターによる連続流があり，吸気と呼気に2相性（バイレベル）に陽圧をかけ，その差圧で換気する．回路に呼気を排出するポートがあり，呼吸器が高流量を発生し，マスク周囲からのリークにたいしても代償しながら，換気が可能である．吸気圧はおよそ14cmH₂O程度までが良く，自発呼吸にトリガーして陽圧換気をおこなうが，睡眠時に自発呼吸がなくてもタイムサイクルモードで強制換気が可能である．吸気圧設定が高くと空気嚥下，腹部膨満などの原因となる．

マスクによる人工呼吸が7～8歳以上の夜間のみ人工呼吸管理が必要なCCHSの患者において，非侵襲的で効果があることが証明されている¹⁻⁹⁾．非侵襲的人工呼吸管理は有効であるばかりでなく，侵襲的人工呼吸管理から短期間で変更した患者や家族への受け入れが良い¹⁰⁾．

新生児や乳児期よりマスクによる非侵襲的人工呼吸管理が試されている症例も存在するが，気管切開に比べて気道確保が不安定であり，確実に，安全な長期的呼吸管理の方針として推奨できない．マスクのずれなどにより換気不良を起こす可能性もあり，換気量や酸素化のモニタリングが必須である．

新生児期から気管切開せずにマスクによる非侵襲的人工呼吸管理を継続して成長した患者においてはマスク装着部位の顔面骨の発育不全の報告がある^{11),12)}．マスクの装着開始時期に関しては顔面骨の成長発達途中ではなく，ほぼ形状が固定した7-8歳以降の年齢がのぞましい．

CCHS患者に陰圧式人工呼吸の報告がある^{13),14)}．胸部シェル(キューラス)，ラップ(キューラスシール)を用い，胸郭や腹部を入れて，陰圧で胸郭を膨らませる人工呼吸器である．装置が大型，装着の手間や装置の調整が必要，仰臥位に限られるなどの理由により世界的にも少数にとどまり，普及していない．また陰圧人工呼吸は乳幼児においては睡眠時の上気道閉塞をおこしうるため気管切開が必要なことがあり，長所が少ない．さらに，陰圧式人工呼吸は患者の胸郭の可動性が重要であり，胸郭変形のあるような患者には適さない．

(文献)

1) Marcus CL: Ventilator management of abnormal breathing during sleep: continuous positive airway pressure and nocturnal noninvasive intermittent positive pressure ventilation. New York: Marcel Dekker, Inc.; 2000.

2) Kerbl R, et al: Congenital central hypoventilation syndrome (Ondine's curse syndrome) in two siblings: delayed diagnosis and successful noninvasive treatment.

Eur J Pediatr 1996; 155: 977–980.

3)Costa Orvay JA, et al: Non-invasive ventilation in neonates with Ondine syndrome: a real indication? An Pediatr (Barc) 2005; 63: 441–443.

4)Fauroux B, et al: Long-term noninvasive mechanical ventilation for children at home: a national survey. Pediatr Pulmonol 2003; 35: 119–125.

5)Paditz E: Nocturnal nasal mask ventilation in childhood. Pneumologie 1994; 48: 744–749.

6)Simonds AK, et al: Outcome of paediatric domiciliary mask ventilation in neuromuscular and skeletal disease. Eur Respir J 2000; 16: 476–481.

7)Teague WG: Non-invasive positive pressure ventilation: current status in paediatric patients. Paediatr Respir Rev 2005; 6: 52–60.

8)Tibballs J, Henning RD: Noninvasive ventilatory strategies in the management of a newborn infant and three children with congenital central hypoventilation syndrome. Pediatr Pulmonol 2003; 36: 544–548.

9)Villa MP, et al: Bi-level positive airway pressure (BIPAP) ventilation in an infant with central hypoventilation syndrome. Pediatr Pulmonol 1997; 24: 66–69.

10)Ramesh P, Boit P, Samuels M: Mask ventilation in the early management of congenital central hypoventilation syndrome. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2008; 93: F400-3.

11)Li KK, Riley RW, Guilleminault C: An unreported risk in the use of home nasal continuous positive airway pressure and home nasal ventilation in children. Chest 2000; 117: 916–918.

12)Villa MP,et al: Mid-face hypoplasia after long-term nasal ventilation. Am J Respir Crit Care Med 2002; 166: 1142-1143.

13)Kajiura Y, et al: A case of primary alveolar hypoventilation syndrome with a good response to nocturnal low-flow oxygen inhalation and negative pressure ventilation. Nihon Kyobu Shikkan Gakkai Zasshi 1992; 30: 2151–2157.

14)Hartmann H, et al: Negative extrathoracic pressure ventilation in central hypoventilation syndrome. Arch Dis Child 1994; 70: 418–423.

3 . 横隔膜ペーシング

Key point

- ・横隔神経ペーシングは横隔神経，肺，胸郭に問題のない患者が適応となる。
- ・気管切開を抜去できる可能性があり，ペースメーカーは携帯性にすぐれ，生活の質を改善する。
- ・手術は頸部アプローチと胸腔内アプローチがある。
- ・横隔膜のみ収縮する人工呼吸のため，睡眠時の閉塞呼吸が問題となることがある。
- ・横隔膜ペーシングは心臓ペースメーカーに影響しない。
- ・本邦の健康保険では未承認の治療方法である。

横隔膜ペーシングは患者の横隔膜を呼吸のポンプとし動かす人工呼吸管理である¹⁻¹³⁾。電池駆動の体外式トランスミッターがパルス波をアンテナに送り，アンテナがラジオ波を両側の皮下に植え込んだレシーバーに送る。レシーバーはラジオ波を電流に変換し，横隔神経に装着したプラチナ製の単極電極に送り，神経を電気刺激することにより横隔膜を収縮させ，呼吸運動となる。対象となる患者には肺に疾患がない，肥満がない，横隔神経から横隔膜に至る部分の障害がない，導入時には気管切開があるなどの条件が必要である。

両側の頸部横隔神経に植え込む方法と胸腔内横隔神経に植え込む方法とがある。胸腔鏡下に両側横隔神経に植え込む非侵襲的外科手術で良い成績が報告されている^{9), 11)}。横隔膜ペーシング治療は気管切開で 24 時間人工呼吸管理が必要な患者の日中の活動性をあげることができる。横隔膜ペーシングはこのような患者の日中の換気および酸素化を保ち，長期間の予後は良好で特に生活の質を改善する⁹⁾。CCHS で夜間のみ人工呼吸が必要な患者においては夜間の横隔膜ペーシングが用いられ，気管切開を抜去でき，マスクによる人工呼吸管理も不要となる。

横隔膜ペーシングは横隔膜収縮の呼吸運動のみであり，上気道の筋肉の収縮による気道が開通する生理的な運動がおこらないため，胸腔内が強く陰圧になることにより，閉塞性無呼吸がおこることがある。この閉塞性無呼吸に関しては横隔膜ペーシングの設定を調整し，横隔膜収縮力を低下させ，収縮時間（吸気時間）を長くすることにより改善させることが可能である。

横隔膜ペーシングの問題点は機器やシステム不良による再度植え込み手術が必要となるかもしれないことである。横隔膜ペーシングは手術後導入初期から横隔膜のペーシングの時間を徐々に長くするという訓練期間が必要であり，多くの小児患者では 12 - 14 時間の継続が可能である。現在 4 極の電極の開発はより長時間の使用を可能とし，また神経損傷や横隔膜疲労などの問題を解決し，運動時のペーシング増加にも対応できるような開発が進んでおり，機器の開発により再挿入の頻度は減少する可能性がある。

CCHS 患者で横隔膜ペーシングの患者で，完全房室ブロックなどの不整脈を合併し心臓ペースメーカーも同時に必要な患者がいるが，心臓ペースメーカーが双極であれば相互に影響はない^{1), 11), 12)}。

海外では CCHS，高位脊椎損傷患者を適応に 2000 例以上の使用実績があるが，本邦ではまだ保険診療が認められていないため，数例しかない。今後の認可および導入が期待される。

（文献）

- 1) Weese-Mayer DE, et al: Diaphragm pacing in infants and children. J Pediatr 1992; 120: 1-8.
- 2) Weese-Mayer DE, et al: Diaphragm pacing with a quadripolar phrenic nerve electrode: an international study. Pacing Clin Electrophysiol 1996; 19: 1311-1319.
- 3) Weese-Mayer DE, et al: Diaphragm pacing in infants and children. A life-table

- analysis of implanted components. *Am Rev Respir Dis* 1989; 139: 974–979.
- 4)Chen ML, et al: Diaphragm pacers as a treatment for congenital central hypoventilation syndrome. *Expert Rev Med Devices* 2005; 2: 577–585.
 - 5)Glenn WW, et al: Diaphragm pacing by electrical stimulation of the phrenic nerve. *Neurosurgery* 1985; 17: 974–984.
 - 6)Glenn WW, et al: Fundamental considerations in pacing of the diaphragm for chronic ventilator insufficiency: a multi-center study. *Pacing Clin Electrophysiol* 1988; 11: 2121–2127.
 - 7)Hunt CE, et al: Diaphragm pacing in infants and children. *Pacing Clin Electrophysiol* 1988; 11: 2135–2141.
 - 8)Alonso Calderon JL, et al: Simultaneous, bilateral and permanent ventilation with a diaphragm pacing in childhood: The implantation technique and indications. *Cir Pediatr* 1994; 7: 3–7.
 - 9)Shaul DB, et al: Thoracoscopic placement of phrenic nerve electrodes for diaphragmatic pacing in children. *J Pediatr Surg* 2002; 37: 974–978.
 - 10)Hyland RH, Hutcheon MA, Perl A, Bowes G, Anthonisen NR, Zamel N, Phillipson EA: Upper airway occlusion induced by diaphragm pacing for primary alveolar hypoventilation: implications for the pathogenesis of obstructive sleep apnea. *Am Rev Respir Dis* 1981; 124: 180–185.
 - 11)Nicholson KJ, et al: Thoracoscopic placement of phrenic nerve pacers for diaphragm pacing in congenital central hypoventilation syndrome. *J Pediatr Surg* 2015; 50: 78-81.
 - 12)Movahed MR, et al: Absence of device-device interaction (DDI) in a patient with cardiac and diaphragmatic pacemakers for congenital central hypoventilation syndrome. *Pacing Clin Electrophysiol* 2005; 28: 1238–1239.
 - 13)Kolb C, et al: Cardiac pacing in a patient with diaphragm pacing for congenital central hypoventilation syndrome (Ondine's curse). *J Cardiovasc Electrophysiol* 2006; 17: 789–791.

4 呼吸管理法の定期的な見直し

Key point

- ・成長に伴う生理的变化である 1 回換気量の増加，呼吸数の減少などが起きないため，定期的に換気状態を評価し呼吸管理法を見直す必要がある．
- ・呼吸中枢障害についても定期的に評価する．呼吸中枢障害が進行し，睡眠時の低換気が重症化することや，乳児期には明らかでなかった覚醒時低換気が幼児期以降に顕在化することがある．
- ・定期的な呼吸管理の見直し，成長段階に合わせた呼吸管理への変更には，専門施設との連携が望ましい．

【呼吸状態の定期的な評価】

CCHS では睡眠時の人工呼吸では呼吸器に完全に同調することが多いため，成長に合わせて呼吸器の設定を変更する必要がある．乳児期の設定を続けると，圧力が不足し一回換気量の低下が起きることや，年齢相応より早い呼吸数で換気することになる．成長段階に合わせた呼吸状態になるように調整する．設定を変更する際には，再度 SpO₂，EtCO₂ 等の連続モニタリングを行う．

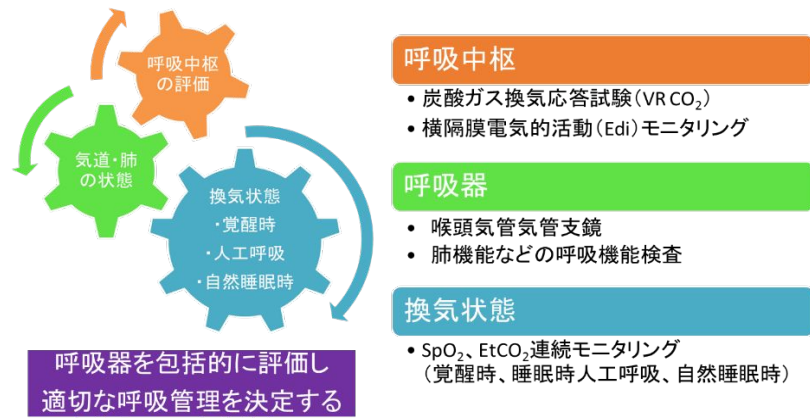
呼吸中枢障害についても定期的な評価を行うことが望ましい．定期的に連続モニタリングを行うと，睡眠時の低換気が重症化している症例もあり，出生後の低換気の蓄積により呼吸中枢障害が進行している可能性がある．また，幼児期になりテレビ，絵本を読むなど意識を集中するようになると，その時点で初めて覚醒時の低換気に気が付く症例がある．覚醒時の低換気は予後に影響するためその有無を慎重に見極めることが重要である．さらに幼児期後半に入ると，活動性が高まり運動量が増加する．運動による炭酸ガス負荷に対しても呼吸賦活は起きないと考えられるが，現時点ではその運動時の換気状態については詳細が明らかになっていない．

成長に伴う人工呼吸器設定の変更と同様に，呼吸管理法の検討を行う．気管切開からの呼吸管理を行っていた症例をいつ鼻マスク等からの呼吸管理に変更するかということについては，定まった見解はないが，考慮する一つのタイミングは就学時であると考えられる．このころには，発達が進んでいれば，人工呼吸器をつける必要性を理解しマスクの装着が容易になり，さらにマスク換気による顔面骨変形は起きにくくなっている．しかし，覚醒時の低換気がある症例では日中のマスク換気が困難であるため気管切開の継続が望ましい場合や，マスク換気の呼吸管理の不安定さからあえて気管切開を継続するという場合もある．個別性の高い問題であるため，初めに呼吸管理法を決定する時同様，保護者とそしてこの時期には児とも十分に話し合い決定すべきである．

【専門施設との連携】

このような呼吸管理の調整は，漏れのないように一定のプロトコルに基づいて行われることが望ましい．海外では以前より検査間隔，内容など一定のプロトコルに基づいて行われている施設がある．国内でも，その動きが始まっており，本ガイドライン作成時点では東京女子医科大学東医療センター新生児科を中心に，呼吸器を包括的に評価し呼吸管理を決定するプログラムである CCHS 呼吸ドックが行われている．これまでに国内症例の約 20% が何らかの形で検査を受けている．CCHS 呼吸ドックを行ったことで初めて明らかになる気道病変や覚醒維持低換気がある．その結果，呼吸管理が変更となる症例も少なくない．専門施設と連携し専門的な評価と平時の管理を分担することで，CCHS 診療の質の向上，自施設の負担軽減，複数の評価者が入ることで見逃しが減ることなどの効果も期待できるため，積極的な連携が望ましいと考えられる．

CCHS呼吸ドックのイメージ



(文献)

- 1) Weese-Mayer DE, et al: An official ATS clinical policy statement: Congenital central hypoventilation syndrome. *AmJ Respir Crit Care Med* 2010; 181: 626-644.
- 2) 長谷川久弥, 他: 先天性中枢性低換気症候群診療ガイドラインにおける呼吸ドックに関する研究. 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患政策研究事業「先天性中枢性低換気症候群の診断・治療・管理法の確立」に関する研究. 平成 26 年度総括研究報告書. PP23-28.

C 薬物療法

Key point

- ・ CCHS の呼吸不全に対する薬物療法では未だ有効なものはない。

CCHS の呼吸を安定させる呼吸賦活薬などの薬物治療は現在ない¹⁾。経口避妊薬のプロゲステロンを内服した CCHS 患者の炭酸ガスに対する換気応答が改善した症例報告²⁾により薬物療法として期待され、Straus 等により CCHS 女性患者 desogestrel を 112 日間投与の臨床研究が行われたが、未だ有効性は証明されていない³⁾。

また、インビトロの研究では腫瘍の治療薬である 17-AAG および curcumin が *PHOX2B* の変異遺伝子のクリアランスを推進し、ポリアラニンの活動性を回復する働きが証明されており⁴⁾、今後の検討が期待される。

(文献)

1) Ramanantsoa N, Gallego J: Congenital central hypoventilation syndrome. *Respir Physiol Neurobiol* 2013; 189: 272-279.

2) Straus C, et al: Chemosensitivity recovery in Ondine's curse syndrome under treatment with desogestrel. *Respir Physiol Neurobiol* 2010; 171: 171-4.

3) <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT01243697>

4) Di Zanni E, et al: In vitro drug treatments reduce the deleterious effects of aggregates containing polyAla expanded *PHOX2B* proteins. *Neurobiol Dis* 2012; 45: 508-18.

第 5 章 予後

A 発達予後

Key point

- ・ 気管切開の上、適切な人工呼吸管理を行うと発達予後は概ね良好である。

【発達予後】

CCHS における発達に関しては、低酸素による影響を除外できず、疾患自体による障害の評価は困難であった。しかし、病因遺伝子が判明したことから、早期診断・早期治療が可能となり、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 ± 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¹⁾。更に、2015 年、乳幼児 31 症例 (平均月齢 25.0 ± 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 ± 24.75 、運動尺度 73.33 ± 20.48 と有意な低下が確認されたことから、疾患自体に基づく中枢神経系の障害が推定される²⁾。心的尺度および運動尺度の低下は、重症な息とめ発作、長時間の洞停止および 24 時間の呼吸管理との関連、運動尺度の低下はけいれんの合併との関連が確認された²⁾。

国内の報告では、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³⁾。また、Shimokaze らは 25PARM の 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⁴⁾。25PARM では発症時期が新生児期以降であったり、症状が非典型的であったりしたことから、診断が遅れ、適切な治療が行われずに中枢神経系が障害を受けたことが考えられた。

予後の改善のためには、新生児期の呼吸障害の鑑別疾患として CCHS を念頭に置き、速やかな診断のもと、気管切開を行い、適切に呼吸管理を行うことが発達予後の改善をもたらすものと考えられる。

(文献)

- 1)Zelko FA, et al: Congenital central hypoventilation syndrome: neurocognitive functioning in school age children. *Pediatr Pulmonol* 2010; 45: 92-98.
- 2)Charnay AJ, et al: Congenital Central Hypoventilation Syndrome: Neurocognition Already Reduced in Preschool-Age Children. *Chest* 2015. doi:10.1378/chest.15-0402
- 3)苛原香, 他: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* 2015; 47: 343-347.
- 4)Simokaze T, et al: Genotype-phenotype relationship in Japanese patients with congenital central hypoventilation syndrome. *J Hum Genet* 2015; 60: 473-477.

B 生命予後

Key point

- ・適切な管理が行われれば，生命予後は良好である．

【生命予後】

安全で確実な呼吸管理と不整脈等の管理が行われれば，生命予後は良好である¹⁾．

(文献)

1)Weese-Mayer DE, et al: An official ATS clinical policy statement: Congenital central hypoventilation syndrome Genetic basis, diagnosis, and management. Am J Respir Crit Care Med 2010; 181: 626-644.

< 相談窓口 >

佐々木綾子（山形大学小児科）

鈴木康之（国立成育医療研究センター集中治療部）

山田洋輔（東京女子医科大学東医療センター新生児科）



Original Article

Breathing intolerance index in healthy infants

Hisaya Hasegawa, Nobuhide Henmi, Shio Tsuruta, Yoshitaka Miyoshi, Yousuke Yamada, Junichi Muto and Masanori Wasa
Division of Neonatal Intensive Care, Tokyo Women's Medical University Medical Center East, Tokyo, Japan

Abstract **Background:** The breathing intolerance index (BITI) is used to justify ventilator use in adult patients with pulmonary or chest wall disease. BITI in ventilated patients is mostly ≥ 0.15 . The mean BITI of healthy adults in the upright sitting position and the supine position is 0.050 ± 0.009 and 0.057 ± 0.016 , respectively. The aim of this study was to establish a normal BITI in infants.

Methods: Thirty healthy infants were examined in the supine position. BITI was defined as $\text{BITI} = (\text{Ti}/\text{Tot}) \times (\text{TV}/\text{VC})$, where Ti is inspiratory time, Tot is total breath cycle duration, TV is tidal volume, and VC is vital capacity. TV and Ti/Tot were obtained from tidal breathing at rest and VC was obtained spirometrically. BITI was calculated using customized software.

Results: The mean \pm SD BITI of 30 healthy infants in the supine position was 0.120 ± 0.013 . The BITI of infants was significantly higher than that of adults.

Conclusions: BITI was measured in healthy infants. Further evaluation is needed to determine the significance and usefulness of BITI.

Key words: breathing intolerance index, infant, pulmonary function.

Bellemeare and Grassino identified a relationship between the tension time index of the diaphragm (TTIdi) and diaphragm endurance.¹ They noted that the ability to sustain the transdiaphragmatic pressure swings that are required for continuous autonomous breathing is limited to <45 min when TTIdi is >0.15 . TTIdi is the product of the mean transdiaphragmatic pressure swing divided by the maximum transdiaphragmatic pressure (Pdi/PdiMax) and the inspiratory time divided by total breath time (Ti/Tot). Koga *et al.* substituted the tidal volume divided by the vital capacity (TV/VC) for Pdi/PdiMax in the Bellemeare and Grassino relationship.² Koga *et al.* named this new index the breathing intolerance index (BITI). Koga *et al.* showed that the BITI in ventilated patients is mostly ≥ 0.15 . The aim of this study was to establish a normal BITI in healthy infants.

Methods

Thirty healthy infants were examined in the supine position. There were 16 boys and 14 girls. The mean gestational age was 39.4 ± 1.2 weeks (range, 37.6–40.9 weeks). The mean birth bodyweight was 3033 ± 341 (range, 2530–4034 g). The mean age at the time of measurement was 8.4 ± 7.1 days (range, 0–25 days). BITI was defined as $\text{BITI} = (\text{Ti}/\text{Tot}) \times (\text{TV}/\text{VC})$. BITI was calculated using a spirometer to analyze flow and volume signals in order to measure Ti, Tot, TV, and VC. TV and Ti/Tot were

obtained from tidal breathing at rest and VC was obtained while crying when the sole of the foot was stimulated spirometrically using a pulmonary function measuring system (ARTEEP; Alvision, Tokyo, Japan) and face mask (Fig. 1). BITI was calculated using customized software and was displayed on the PC monitor. Each subject had two sessions: one for baseline values and the other for VC. The most consistent six consecutive TV waveforms at rest were averaged for Ti, Tot, and TV. VC was defined as the maximum volume observed (Fig. 2). Non-paired Student's *t* test was used to compare the data. $P < 0.05$ was used to denote statistical significance.

This study was approved by the Tokyo Women's Medical University Research and Ethics Committees. Written informed consent was obtained from the parents.

Results

All examinations were performed without complications. The mean BITI of 30 healthy infants in the supine position was 0.120 ± 0.013 . There was no significant relationship ($r = -0.087$) between age and BITI (Fig. 3).

The mean BITI of 21 healthy adults in the upright sitting position and in the supine position was 0.050 ± 0.009 and 0.057 ± 0.016 , respectively.² The BITI of infants was significantly higher than that of adults (Table 1). The mean Ti/Tot in healthy infants was significantly higher than that of healthy adults in the supine position (0.450 ± 0.048 vs 0.416 ± 0.055 , respectively). The mean TV/VC in healthy infants was also significantly higher than that of healthy adults in the supine position (0.271 ± 0.049 vs 0.138 ± 0.035 , respectively). The difference in TV/VC had a greater influence on the difference in BITI compared to Ti/Tot.

Correspondence: Hisaya Hasegawa, MD PhD, Division of Neonatal Intensive Care, Tokyo Women's Medical University Medical Center East, 2-1-10 Nishitogu, Arakawa-ku, Tokyo 116-8567, Japan. Email: hisayan@dmh.twmu.ac.jp

Received 30 January 2013; revised 8 August 2013; accepted 9 October 2013.

© 2013 The Authors

Pediatrics International © 2013 Japan Pediatric Society



Fig. 1 (a) Division pulmonary function measuring system and (b) pneumotachometer with mask.

Discussion

For the evaluation of respiration, a wide range of indexes is used, such as respiratory rate, rapid shallow breathing index, maximum inspiratory pressure, and partial pressure of carbon dioxide in arterial blood, but they have been reported to be unreliable for evaluation in the acute care setting.⁵⁻⁶ Also, use of VC alone to determine the need for ventilator use has been reported as inaccurate.^{7,8}

The increase in the work of breathing leads to muscle fatigue. Because the diaphragm mainly contracts during inspiration, it can become exhausted more rapidly at any given tension if T_i/T_{tot} is abnormally increased. The diaphragm can also become exhausted more rapidly at any given T_i/T_{tot} if the P_{di}/P_{diMax} is greater than normal. Bellemare and Grassino identified a relationship between the tension time index of the diaphragm (TTdi) and diaphragm endurance (Tlim): $Tlim = 0.1 (TTdi)^{0.6}$.^{9,10} But the

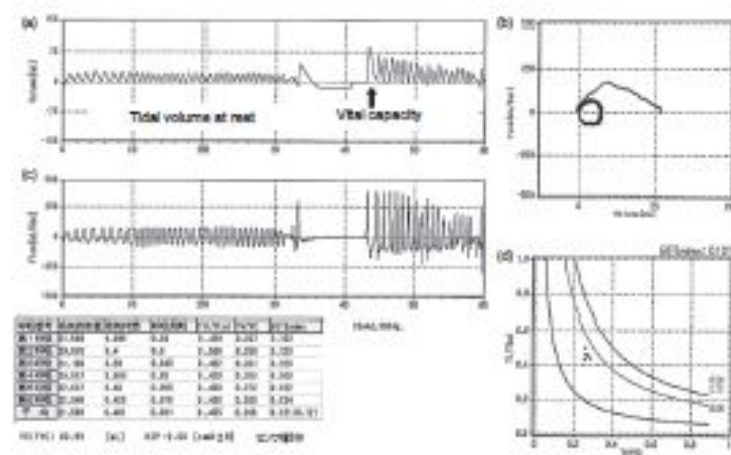


Fig. 2 (a-c) Volume, flows, and (d) breathing intolerance index (BITI). The six consecutive breath-by-breath data are plotted on the graph and averaged to obtain a BITI of 0.121.

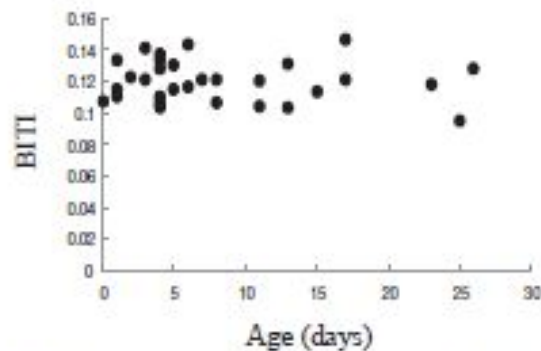


Fig. 3 Breathing intolerance index (BITI) vs age in healthy infants in the supine position.

TTIdI takes into account the exhaustion of only the diaphragm, so the BITI may be more useful because it expresses the endurance of all of the respiratory muscles. The BITI of infants was significantly higher than that of adults. Because this BITI is a physiologic constant, there seems to be no distinction between infants and adults. Infants are considered to have less reserved power in respiration compared to adults.

Table 1 BITI in the supine position

	Adults ($n = 21$) ²	Infants ($n = 30$)	<i>P</i>
BITI	0.057 ± 0.016	0.120 ± 0.013	<0.0001
Ti/Ttot	0.416 ± 0.055	0.450 ± 0.048	0.025
TV/VC	0.138 ± 0.035	0.271 ± 0.049	<0.0001
TV/kg (ml/kg)	8.4 ± 3.0	6.4 ± 1.6	0.001
VC/kg (ml/kg)	61.0 ± 12.7	23.4 ± 3.7	<0.0001

BITI, breathing intolerance index; Ti, inspiratory time; Ttot, total breath cycle duration; TV, tidal volume; VC, vital capacity.

Bach *et al.* hypothesized that a new index, the ventilator requirement index (VRI), which reflects ongoing inspiratory muscle action rather than effort over only one breath cycle, might better correlate with symptomatic inspiratory muscle dysfunction.⁹ Bach *et al.* defined VRI as $(Ti/Ttot) \times TV/VC$ multiplied by respiratory rate, or $60 \times Ti(Ti/tot)^2 \times TV/VC$ (an equivalent equation). In the future, it may be necessary to consider the use of VRI in infants.

We measured BITI in healthy infants. Further evaluation is needed to determine the significance and usefulness of BITI.

References

- 1 Bellemare F, Grassino A. Effect of pressure and timing of constriction on human diaphragm fatigue. *J. Appl. Physiol.* 1982; **53**: 1190–95.
- 2 Koga T, Watanabe K, Sano M *et al.* Breathing intolerance index, a new indicator for ventilator use. *Am. J. Phys. Med. Rehabil.* 2006; **85**: 24–30.
- 3 Pierson DJ. Indication for mechanical ventilation in adults with acute respiratory failure. *Respir. Care* 2002; **47**: 249–65.
- 4 Wedzicha JA, Muir JP. Noninvasive ventilation in chronic obstructive pulmonary disease, bronchiectasis and cystic fibrosis. *Eur. Respir. J.* 2002; **20**: 777–84.
- 5 AARC. Consensus statement: Noninvasive positive pressure ventilation. *Respir. Care* 1997; **42**: 365–9.
- 6 International Consensus Conferences in Intensive Care Medicine. Noninvasive positive pressure ventilation in acute respiratory failure. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001; **163**: 283–91.
- 7 Bellemare F, Grassino A. Force reserve of the diaphragm in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J. Appl. Physiol.* 1983; **55**: 8–15.
- 8 Gelinas D. Nocturnal oximetry as an early indicator of respiratory involvement in ALS: Correlation with FVC plus symptoms and response to NIPPV therapy. *Amotroph. Lateral Scler. Other Motor Neuron Disord.* 2000; **1**: 38–9.
- 9 Bach JR, Gonçalves M, Eisenberg M *et al.* A ventilator requirement index. *Am. J. Phys. Med. Rehabil.* 2008; **87**: 285–91.



Original Article

Decreased granulomatous reaction by polyurethane-coated stent in the tracheaHikoro Matsu,¹ Takehiko Hiroma,² Hisaya Hasegawa⁴ and Yoshifumi Ogiso³¹Intensive Care Unit, Departments of ²Neonatology, ³Pathology, Nagano Children's Hospital, Nagano and ⁴Department of Neonatology, Tokyo Women's Medical University Medical Centre East, Tokyo, Japan

Abstract *Background:* Reducing granulomatous reaction for stent implantation is important for the treatment of tracheobronchomalacia because formation of granuloma leads to refractory complication causing further respiratory distress. The purpose of this study was to clarify granulomatous reaction of newly innovated coated stents compared to non-coated metal stents.

Methods: Materials and animal experiments were performed using the newly invented metallic stent (LASER-cut stainless steel with a coating of polyurethane). In the materials experiment, the correlation between the holding force and deformity was tested by a compressor. In the animal examination, coated stents were orally implanted into the trachea in five rabbits, while non-coated stents were implanted in another five rabbits. After 3 weeks' observation, the inner diameter was measured by 3-D computed tomography, and the number of granulation tissues was counted by bronchofiberscope. Histological investigation followed in both groups.

Results: In the materials experiment, new stents demonstrated a holding force similar to stainless steel stents. In the animal experiment, no difference was found in the inner diameter of the coated and non-coated stent groups (5.70 ± 0.17 vs 5.60 ± 0.27 , $P = 0.07$). However, the number of granulation tissues was higher in non-coated stents than in coated stents (1.60 ± 0.55 vs 0.40 ± 0.55 , $P < 0.01$). Histological investigation showed direct attachment of metal to the tracheal wall around the non-coated stents where epithelial structure was destroyed, while tracheal epithelia were preserved in the group of coated stents.

Conclusions: The new polyurethane-coated metallic stent maintains enough holding force, and reduces histological reaction to foreign bodies in this experiment.

Key words airway, collapse, granulation tissue, stent implantation, tracheobronchomalacia.

Severe tracheobronchomalacia (TBM) causes severe airway obstruction due to the structural weakness of trachea or bronchi in children causing refractory respiratory failure.¹ In patients with TBM, the airway is functionally collapsed by positive intra-thoracic pressure, resulting in respiratory deterioration. Further respiratory efforts frequently cause airway collapse and a weakening of wall structures in the airway. A significant number of sudden deaths sometimes occur after violent crying or coughing, attributable to airway collapse.^{2,3}

Stent implantation (SI) in the trachea is a controversial treatment in daily clinics, although metallic stents are relatively easy to implant. Formation of granuloma is the most common complication with SI, causing other progressive stenoses as a result of histological reaction between tracheal epithelia and the implanted stent.⁴ Metal on epithelia results in histological

inflammation, which in turn causes a granulomatous reaction with organized collections of macrophages in the interstitial tracheal tissue. This excessive reaction to contact with metal causes the paradoxical result of respiratory deterioration, given the fact that SI is inserted into the trachea to reduce airway obstruction. Thus, tracheal SI is not a favorable choice for treatment of TBM yet.

Therefore, we devised a metallic tracheal stent coated with a less irritating material to reduce the granulomatous reaction of tracheal epithelia. We hypothesized that an implanted metallic stent, enveloped in polyurethane, would provoke little histological reaction to tracheal epithelia and result in less granuloma. In this study, we tested the material properties of the new tracheal stent, and then we confirmed the long-term geographical and histological findings after SI in animals.

Methods

We performed materials and animal experiments using newly developed coated stents. The main framework of the stent is made from stainless steel cut by LASER. The coating material is polyurethane, 100 μ m in thickness.

Correspondence: Hikoro Matsu, MD PhD, Department of Intensive Care Unit, Nagano Children's Hospital, 3100 Toyoshina, Azumino City, Nagano 3998288, Japan. Email: hikoromatsu@googlemail.com

Received 13 March 2013; revised 29 October 2013; accepted 10 April 2014.

Material experiments

To investigate the stents' holding force, a balloon was used to compress 10-mm- and 20-mm-long coated stents to 6 mm in diameter. The holding force (Newton Unit) was measured with deformity from 0% to 50%, in 10% steps using a compressor (AUTOGRAPH, AG-500D, Shimadzu, Kyoto, Japan) (Fig. 1). Deformity was defined by the following formula:

$$\text{Deformity (\%)} = \frac{(\text{Stent external diameter without compression} - \text{Stent external diameter}) \times 100}{\text{Stent external diameter without compression}}$$

The deformity/holding force correlation of the coated stents was compared with two other commercially available stents, a PALMAZ stent (Johnson and Johnson, New Brunswick, NJ,

USA, balloon-expandable stent made from stainless steel: 6 mm in diameter and 20 mm or 10 mm in length) and a LUMINEX stent (BARD, Murray Hill, NJ, USA; self-expandable, made from Nitinol: 6 mm in diameter and 20 mm in length).

Animal experiments

Ten wild adult Japanese rabbits were used in this study (bodyweight: 2.5–3.0 kg). All rabbits were sedated, orally intubated with a silicone tube (3.5 mm in diameter, Portex tube, Smith Medical, Saint Paul, MN, USA) using a straight laryngoscope. Stents (10 mm in length) were mounted centrally on a non-compliant balloon (3.5 mm in diameter and 20 mm in length) for implantation. All rabbits breathed spontaneously during procedures.

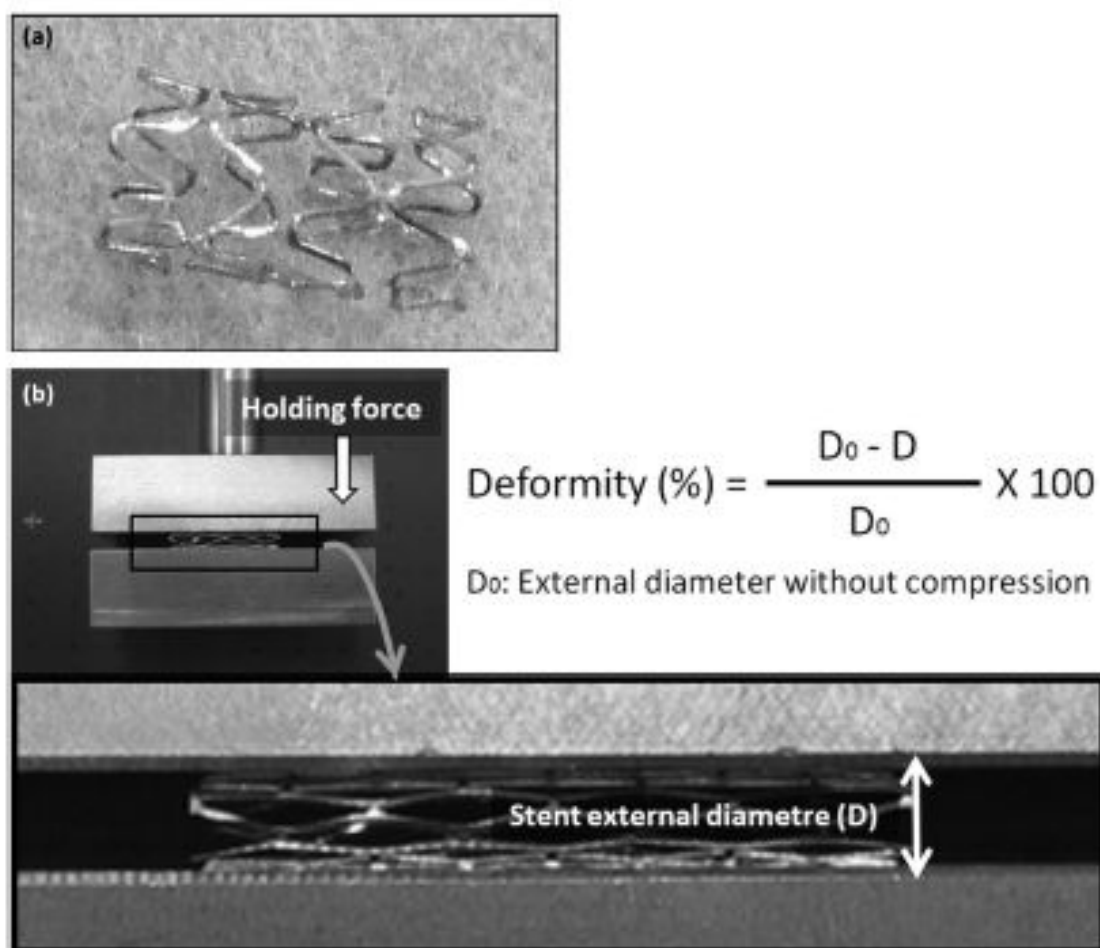


Fig. 1 New metallic stent and examination of holding force by compressor. (a) Picture of metallic stent. (b) Compressor and formula deformity. Deformity was defined as shortening as a fraction of external diameter of the stent. Holding force was measured in Newton units.

We implanted coated stents in five of the ten rabbits (group A) and non-coated stents in the other five (group B). Pressure during balloon dilatation for SI was 10 atmospheres. SI was performed immediately after intubation into the middle of the trachea of each rabbit. The airway tube was quickly removed after SI, and the rabbits were observed for 3 weeks.

After the observation period, all rabbits were humanely put down, with a lethal pentobarbital injection. The trachea and main bronchi were then removed and fixed by formalin. Specimens were then assessed. First, we examined multi-detector row computed tomography (CT) with the thickness of 1 mm to assess 3-D structure of the frame. Volume-rendered CT images were used to create a 3-D reconstructed image. Deformation was also checked for visually. The diameter of the inner-frame cavity at both the ends and the middle of the stents were measured and compared between groups A and B. Second, a bronchofiberscope was used to investigate the internal cavity of the implanted stents. Protrusions of granulation tissue in the tracheal cavity were observed and counted, before comparing the count between groups A and B. Then, specimens were embedded into epoxy resin, followed by sectioning for histological investigation with hematoxylin-eosin stain.

Analysis was performed using *SPSS* (*SPSS*, Chicago, IL, USA). Non-paired *t*-test was used for comparison of each value between group A and group B, and statistical significance was taken in cases of *P*-value less than 0.05.

Results

Material examinations

Deformity in all stents increased with holding force. Figure 2 illustrates the correlation between deformity and holding force

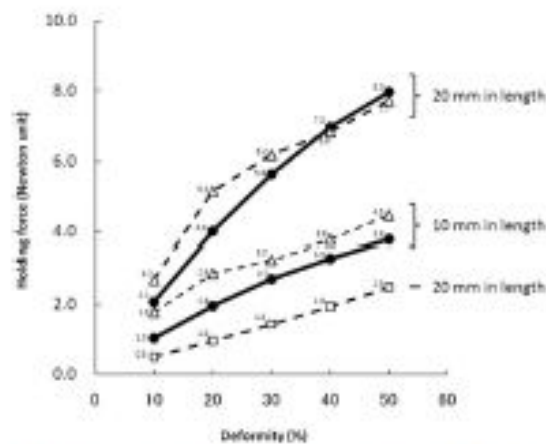


Fig. 2 Correlation between holding force and deformity. Data of holding force is labeled on the left-shoulder in each dot. The newly invented stent demonstrated similar mechanical properties to PLAMAZ metallic stents, while LUMINEX silicone stents showed significantly weaker holding force to other stents. ●, New stent; △, PLAMAZ stent; □, LUMINEX stent.

in all stents. In 20-mm stents, the new stent and the PLAMAZ stent showed a similar correlation, reaching 50% deformity at approximately 8 Newtons. However, the LUMINEX stent was more significantly deformed at the same pressure, showing less than one-third the holding force of the other two stents. In 10-mm stents, the PLAMAZ stent showed a slightly higher holding force than the new stent. Both stents demonstrated about 50% deformity force at 4 Newtons.

Animal examinations

There were no premature rabbit deaths during the observation period. Multi-detector row CT demonstrated the 3-D structure of the metal frame of the implanted stents (Fig. 3a). None of the stents had metal fractures nor deformation of the main structure resulting in the preservation of the internal space within the metal structure. There was no significant difference in the diameter of the inner-frame cavity at the edges or in the middle of the stents in either group (5.70 ± 0.17 mm in the group A and 5.60 ± 0.27 mm in the group B; $P = 0.07$) (Fig. 3b).

The visual appearance of the inner cavity of the trachea by bronchofiberscope showed a significant difference between groups A and B. In the trachea of all five group-A (polyurethane-coated stent) rabbits, the implanted stent displayed a smooth surface covered with thin epithelium-like membranes, with mild bulging at the edge of the stents (Fig. 4a). In contrast, tracheal images for all group-B rabbits (non-coated stent) displayed thick membranes that had formed with many bulges, especially at

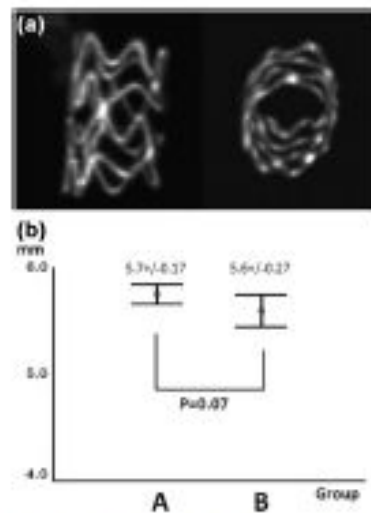


Fig. 3 Geometrical evaluation of implanted stents by multi-detector row computed tomography. (a) 3-D reconstructed image of implanted stents. No deformation was found and inner cavities were widely preserved in all stents. (b) Comparison of inner diameter of coated and non-coated stents (groups A and B, respectively). No significant difference in diameter was found in either group.

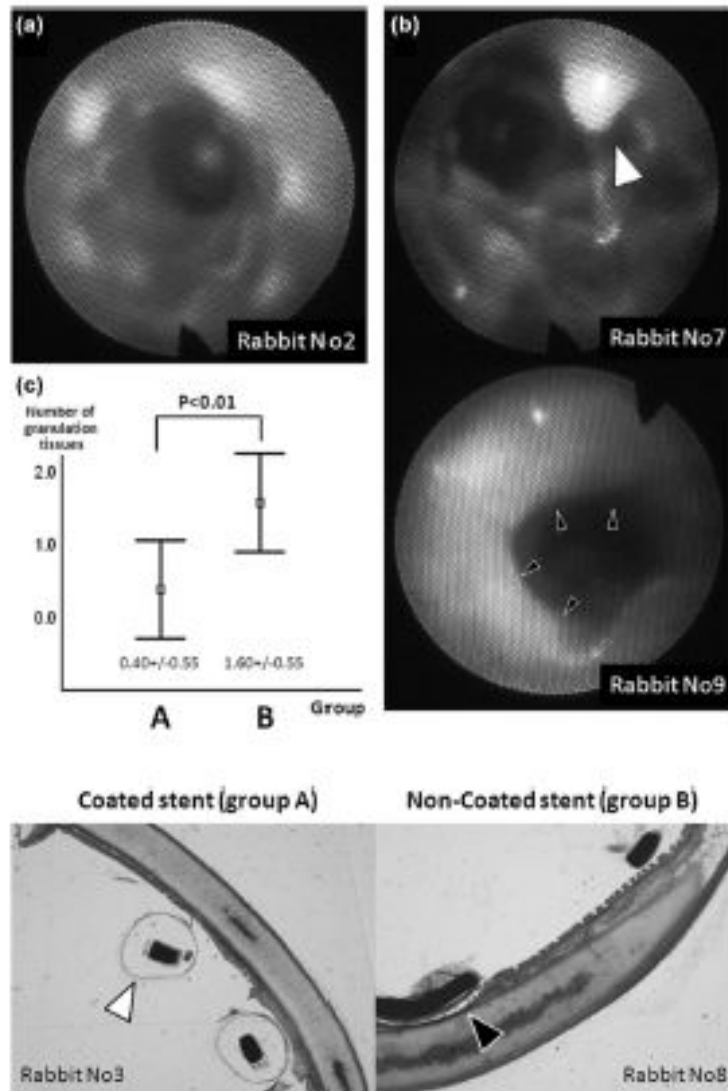


Fig. 4 Bronchofiberscopic images of coated and non-coated stents. (a) Image of implanted, coated stents. No obvious granulation tissues were found; metallic frame seems covered in tracheal membrane. (b) Image of implanted non-coated stents. Protrusion (white arrow) and significant bulging (black arrow) of granulation tissue recognized. (c) Number of granulation lesions in each group. Non-coated stents (group B) have more granulation lesions than coated stents (group A).

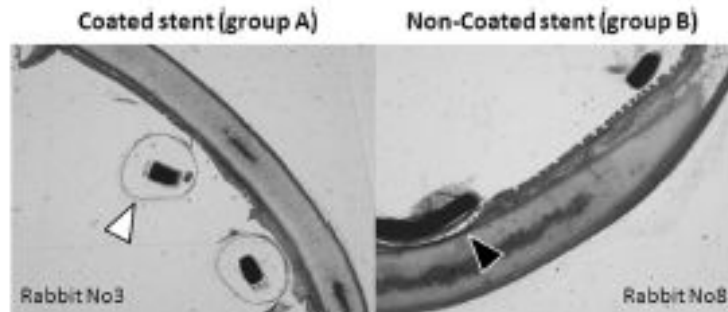


Fig. 5 Images of histological sections of implanted stents. (a) Coated stent, preserving tracheal structure (white arrow); (b) non-coated stent damage to tracheal epithelia and cartilage (black arrow).

the edges of the stents (Fig. 4b). The number of granuloma protrusions was significantly higher in group B than in group A (0.40 ± 0.55 in group A and 1.60 ± 0.55 in group B; $P < 0.01$) (Fig. 4c).

Stained sections demonstrated the histological differences between groups A and B (Fig. 5). In group A, the tracheal epithelia were less damaged, and the polyurethane structure was preserved. In group B, destruction of tracheal wall was recognized around the site of direct metal on epithelia contact, with epithelial structures destroyed.

Discussion

We invented a new metallic stent for possible treatment of TBM. Polyurethane possesses high ductility and malleability, and is ideal for coating metal because the polymer structure does not rupture. Polyurethane-covered breast implants have been widely used for a long time, with no higher risk than other materials.⁵⁰ Long-term, polyurethane vascular grafts demonstrate similar bioactivity to polytetrafluoroethylene grafts.⁷ Polyurethane dressings were more efficient than silicone sheets on hypertrophic

scars.⁵ Thus, polyurethane demonstrates low bioactivity, suggesting that a polyurethane-coated metallic stent is a reasonable choice to reduce histobiological reaction in the trachea of children.

In the materials examination, the new stent demonstrated a similar value for holding force to the PLAMAZ stent, which is a common balloon-expandable stainless steel stent. The PLAMAZ is a vascular stent designed to maintain vascular cavity during vessel stenosis, and has been applied to tracheal SI against tracheal stenosis or TBM.⁹ There is only one report of physical malfunction, a case of frame deformation. Further stenoses caused by granuloma occurred as a result of mechanical stress, and histological reactions between epithelia and the metal.^{16,17} These findings suggest that our new stent, like the PLAMAZ stent, has enough holding pressure to prevent the collapse of an airway for treatment of TBM or tracheal stenosis.

In the animal examination, the 3-D structure of the metal frame was preserved in all stents, which reconstructed images of the metallic frame proved. In general, the thoracic pressure is lower than the tracheal pressure in the inspiratory phase and higher in the expiratory phase. A continuous low pressure difference between the intra- and extra-airway cavities in the thorax may result in a fracture in the frame of the tracheal SI due to metal fatigue.¹² Although our results show neither fracture nor deformation of the metallic frame, there was a weak trend of difference between coated and non-coated stents suggesting unknown risk of metal fatigue with the new stent in tracheal SI. Further investigation of durability of implanted metals is needed.

Materials other than stainless steel are available for treatment of TBM. Silicone stents do not stimulate tracheal epithelia much because of low bioactivity and low foreign body reaction.¹⁸ However, silicone stents have significantly lower holding force than metallic stents, and possess no mesh structure, reducing epithelial function in the airway.¹⁶ In contrast, our polyurethane-coated stainless-steel stent includes both advantages of low bioactivity to the surface of the epithelium and enough holding force to maintain the cavity of the airway. No biodegradable stent is available yet, but resorbable biopolymers show superior biocompatibility to metallic stents.^{19–21} Thus, more ideal materials for tracheal stenting are expected.

There are several limitations in this study. No animal model of TBM is still available while the rabbit is a good size to breed for a few weeks. The observation period may not have been long enough for long-term evaluation of metal endurance and chronic reaction to foreign bodies between stents and trachea in the animal examination. Also, long-term degradation of coating materials needs to be investigated. A future possibility could be drug-eluting stents, or biodegradable stents, which may induce less bioactivity in the trachea. Further assessment of new innovations may be required for applying treatment for TBM in daily clinics.

In conclusion, we invented a new polyurethane-coated metallic stent to reduce the histobiological reaction in the trachea to foreign bodies for treatment against TBM. The stent retains enough holding force in its metallic frame, and displays lower bioactivity to bare metallic stents. These merits will reduce com-

plications caused by SI for treatment of airway stenoses or collapse and coated stents will represent a possible first choice for treatment of TBM in children.

Acknowledgments

None of the authors has anything to disclose.

References

- 1 Pillai JB, Smith J, Hasan A, Spencer D. Review of pediatric airway malacia and its management, with emphasis on stenting. *Eur. J. Cardiothorac Surg.* 2005; **27**: 35–44.
- 2 Gross RE. Arterial malformations which cause compression of the trachea or esophagus. *Circulation* 1955; **11**: 124–34.
- 3 Backer CL, Izbawi MN, Idris FS, DeLeon SY. Vascular anomalies causing tracheoesophageal compression. Review of experience in children. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 1989; **97**: 725–31.
- 4 Fraga JC, Filler RM, Forte V, Bahoric A, Smith C. Experimental trial of balloon-expandable, metallic Palmaz stent in the trachea. *Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg.* 1997; **123**: 522–8.
- 5 Boyes DC, Adey CK, Ballar J et al. Safety of polyurethane-covered breast implants. Expert Panel on the Safety of Polyurethane-covered Breast Implants. *CMAJ* 1991; **145**: 1125–32.
- 6 Handel N, Gutierrez J. Long-term safety and efficacy of polyurethane foam-covered breast implants. *Aesthet. Surg. J.* 2006; **26**: 265–74.
- 7 Kiyama H, Imazeki T, Kurihara S, Yoneshima H. Long-term follow-up of polyurethane vascular grafts for hemocoaxial bridge fistulas. *Ann. Vasc. Surg.* 2003; **17**: 516–21.
- 8 Wigger-Albert W, Kahmann M, Wilhelm D et al. Efficacy of a polyurethane dressing versus a soft silicone sheet on hypertrophic scars. *J. Wound Care* 2009; **18**: 208, 10–4.
- 9 Hiller RM, Forte V, Fraga JC, Mahtle J. The use of expandable metallic airway stents for tracheobronchial obstruction in children. *J. Pediatr. Surg.* 1995; **30**: 1050–5; discussion 55–6.
- 10 Perini S, Gordon RL, Golden JA, LaBerge JM, Wilson MW, Kerlan RK Jr. Deformation and migration of Palmaz stents after placement in the tracheobronchial tree. *J. Vasc. Interv. Radiol.* 1999; **10**: 209–15.
- 11 Furman RH, Backer CL, Dutham MF, Donaldson J, Mavroudis C, Hollinger LD. The use of balloon-expandable metallic stents in the treatment of pediatric tracheomalacia and bronchomalacia. *Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg.* 1999; **125**: 203–7.
- 12 Pelton AR, Schroeder V, Mitchell MR, Goeg XY, Barney M, Robertson SW. Fatigue and durability of Nitinol stents. *J. Mech. Behav. Biomed. Mater.* 2008; **1**: 153–64.
- 13 Furuzono T, Wang PL, Korematsu A et al. Physical and biological evaluations of sintered hydroxyapatite/silicone composite with covalent bonding for a percutaneous implant material. *J. Biomed. Mater. Res. B. Appl. Biomater.* 2003; **65**: 217–26.
- 14 Ernst A, Majid A, Feller-Kopman D et al. Airway stabilization with silicone stents for treating adult tracheobronchomalacia: a prospective observational study. *Chest* 2007; **132**: 609–16.
- 15 Sewall CK, Warner T, Connor NP, Hartig CK. Comparison of resorbable poly-L-lactic acid-polyglycolic acid and internal Palmaz stents for the surgical correction of severe tracheomalacia. *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.* 2003; **112**: 515–21.
- 16 Saito Y, Minami K, Kobayashi M et al. New tubular bioabsorbable knitted airway stent: biocompatibility and mechanical strength. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2002; **123**: 161–7.
- 17 Saito Y, Minami K, Kaneda H et al. New tubular bioabsorbable knitted airway stent: feasibility assessment for delivery and deployment in a dog model. *Ann. Thorac. Surg.* 2004; **78**: 1438–40.

A Case of Congenital Central Hypoventilation Syndrome with a Novel Mutation of the *PHOX2B* Gene Presenting as Central Sleep ApneaYuko Amimoto, M.D.¹; Kenji Okada, Ph.D.¹; Hiroshi Nakano, Ph.D.²; Ayeko Sasaki, Ph.D.³; Kiyoshi Hayasaka, Ph.D.³; Hiroshi Odejima, Ph.D.¹¹Department of Pediatrics, Fukuoka National Hospital, Fukuoka, Japan; ²Sleep Disorders Center, Fukuoka National Hospital, Fukuoka, Japan; ³Department of Pediatrics, Yamagata University School of Medicine, Yamagata, Japan

Congenital central hypoventilation syndrome (CCHS) is a rare disease characterized by abnormal autonomic control of breathing resulting in hypoventilation. We report an infant girl with CCHS who presented with central sleep apnea, which was first demonstrated by polysomnography when the infant was 5 months old. She was heterozygous for the novel 590delG mutation of *PHOX2B*, which is classified as a non-polyalanine repeat mutation (NPARM). This mutation is considered to be

associated with a relatively mild phenotype.

Keywords: Central sleep apnea, congenital central hypoventilation syndrome (CCHS), *PHOX2B*

Citation: Amimoto Y; Okada K; Nakano H; Sasaki A; Hayasaka K; Odejima H. A case of congenital central hypoventilation syndrome with a novel mutation of the *PHOX2B* gene presenting as central sleep apnea. *J Clin Sleep Med* 2014;10(3):327-329.

Congenital central hypoventilation syndrome (CCHS), which was first described by Mellins et al. in 1970, is a rare congenital disease characterized by hypoventilation.¹ Amiel et al., Sasaki et al., and Weese-Mayer et al. identified the paired-like homeobox 2B (*PHOX2B*) gene mutation in CCHS patients.²⁻⁴ Subsequently, Weese-Mayer and colleagues identified mutations in exon 3 of the *PHOX2B* gene in all patients with the CCHS phenotype.⁵ Currently, identification of a *PHOX2B* mutation is required to confirm the diagnosis of CCHS. CCHS patients characteristically demonstrate alveolar hypoventilation with diminutive tidal volumes and monotonous respiratory rates during sleep, and in severe cases, also during wakefulness.¹ Affected individuals have diffuse autonomic nervous system dysregulation (ANS), with anatomical manifestations such as the risk of tumor development. Moconville et al. identified two *PHOX2B* mutations (600delC, a frameshift mutation and G197D, a missense mutation) as a rare cause of non-syndromic neuroblastoma, which indicates that the underlying *PHOX2B* mutational mechanism influences the risk of tumor and suggests that the position of missense mutations may influence the resulting phenotype.⁶

We report an infant with CCHS who presented with central sleep apnea, which was first demonstrated by polysomnography (PSG) when the infant was 5 months old. She was heterozygous for the novel 590delG mutation of *PHOX2B*.

REPORT OF CASE

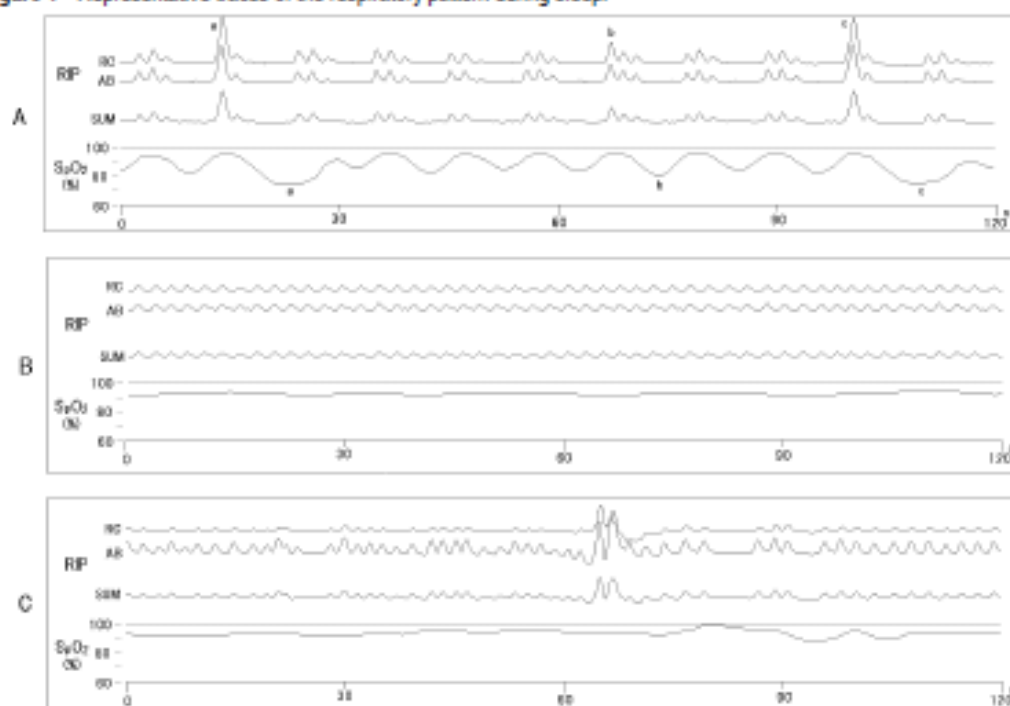
The patient was a 5-month-old girl delivered by Cesarean section performed for obstructed labor at 40 weeks of gestation without any other complication during pregnancy and delivery. The Apgar scores were 8 at 1 min and 9 at 5 min. She was born to healthy parents without consanguinity: a 33-year-old father

and a 23-year-old mother. No relatives of either parent suffered from sleep disorders. Three of the infant's grandparents had undergone surgery under anesthesia without any problems of respiratory management. Neither the parents nor the siblings showed any signs of Hirschsprung disease, tumors of neural crest origin, or other symptoms suggestive of ANSD.

The patient was admitted to NICU because of frequent episodes of respiratory arrest for a few seconds at the onset of sleep on the day of birth. There were no rales or heart murmurs. The muscle tone was good. Venous blood gas analysis revealed a P_aCO_2 of 32.7 mm Hg in room air. There were no abnormalities on x-ray examination of the chest/abdomen, examination of the cerebrospinal fluid, or ultrasound examination of the brain and heart. The patient was discharged from the NICU one month after birth under home oxygen therapy; supplemental oxygen by nasal cannula (2 L/m) during sleep with SpO_2 monitoring was prescribed at discharge. She was brought to the hospital in which she was born at 5 months of age with a history of frequent episodes of apnea and hypoxemia (lowest SpO_2 ≈ 70%) observed during sleep, and was hospitalized at the Fukuoka National Hospital for investigation of the etiology of her condition.

Initial vital signs at admission revealed an SpO_2 of 96% (room air), pulse rate of 134 beats/min, respiratory rate of 34/min, and body temperature of 36.0°C. Physical examination was unremarkable; the color and tone were good. Arterial blood gas analysis was normal (SO_2 96.2%, PaO_2 85.2 mm Hg, $PaCO_2$ 44.0 mm Hg, HCO_3^- 25.4 mmol/L, and pH 7.379) while awake in room air. The complete blood cell count and blood chemistry profile were within normal limits. There were no abnormalities on chest x-ray, ultrasound examination of heart, abdomen or brain, electrocardiogram, laryngoscopy, electroencephalogram, brain MRI, or examination of vanillylmandelic acid (VMA)

Figure 1—Representative traces of the respiratory pattern during sleep.



SpO₂ was measured with a toe probe. Therefore, there is a lag time between change in RIP signal and change in SpO₂ (≈ 10 s). (A) NREM sleep. Frequent central apnea episodes are seen. Marked increase in tidal volume associated with profound desaturation was observed (a-c). (B) NREM slow wave sleep. Regular breathing pattern is seen. The SpO₂ is slightly reduced. (C) REM sleep. Irregular breathing and sporadic central apnea episodes are seen.

homovanillic acid (HVA) excretion in the urine. These results suggested the absence of any primary pulmonary, cardiac, or neuromuscular disease, or brainstem disorder.

Diagnostic PSG was performed without supplemental oxygen administration. The PSG revealed almost normal sleep architecture except for relatively frequent awakenings during night. The respiratory signals showed frequent central apnea episodes, with an apnea-hypopnea index (AHI) of 161/h. The mean apnea duration of the central apnea episodes was 5 s (range 3–24 s). The apnea events caused recurrent SpO₂ drops without associated arousal response. The lowest SpO₂ recorded was 45%. The frequency of central apnea episodes was greater during NREM sleep than during REM sleep (178/h vs. 96/h). During NREM sleep, the frequency of central apnea episodes and desaturation were the severest at sleep onset (Figure 1A), becoming milder as time went by. There were also stable NREM slow wave sleep periods with a regular respiratory rhythm and a slightly reduced oxygen saturation level (SpO₂ 91% to 93%) (Figure 1B), suggesting the existence of only mild hypoventilation. The mean SpO₂ during PSG was 93.2%.

Genetic study was performed using peripheral blood cells. On amplification and sequencing of the *PHOX2B* gene, heterozygosity for a novel 590delG mutation of *PHOX2B* was detected; on this basis, the infant was diagnosed as having CCHS. Although we recommended a genetic study of the

patient's family, only the patient's mother gave consent for such a study, which yielded a normal result.

We introduced noninvasive positive pressure ventilation (NIPPV) for the treatment of central sleep apnea. The initial settings for the NIPPV were: inspiratory positive airway pressure (IPAP) 8 cm H₂O, expiratory positive airway pressure (EPAP) 4 cm H₂O, respiratory rate (RR) 20 breaths/min, inspiration time 0.6 seconds. PSG under NIPPV revealed a marked decrease in the frequency of the central apnea episodes; the AHI was 10.5 and the mean SpO₂ during the PSG was 98.0%. The mean apnea duration was 7 s (range 4–12 s). The lowest SpO₂ recorded was 85%. However, three-fourths of the apnea-hypopnea episodes were classified as obstructive or mixed type, indicating inadequate NIPPV settings. Therefore, the pressure setting was increased.

DISCUSSION

We report a case of CCHS presenting as severe central sleep apnea with a novel mutation of the *PHOX2B* gene. Previous studies have reported various types of *PHOX2B* gene mutations in patients with CCHS. The present case had a novel mutation, namely, a 590delG mutation, of the *PHOX2B* gene.

It is reported that central sleep apnea is a relatively common phenomenon in normal infants.⁷ However, the frequency of

central apnea events in this case was extremely high, suggestive of an unusual etiology, which was the reason for our considering genetic testing for CCHS.

PHOX2B is the disease-defining gene for CCHS. Approximately 90% of individuals with the CCHS phenotype are heterozygous for a polyalanine repeat expansion mutation (PARM), and the remaining approximately 10% of individuals with CCHS are heterozygous for a non-PARM (NPARM) (including missense, nonsense, and frameshift mutation) in the *PHOX2B* gene.⁵ In this case, 590delG, a frameshift mutation (NPARM), was found in exon 3 of the *PHOX2B* gene. In contrast to the PARMs, the majority of NPARMs occur *de novo* and are associated with very severe phenotypes, including Hirschsprung disease with extensive gut involvement, need for continuous ventilatory support, and increased tumor risk.⁵ Most NPARMs are considered to act in a dominant-negative and gain-of-function manner and to be associated with severe phenotypes. However, at present, our patient does not have any severe complications, except the need for ventilatory support during sleep. A few similarly located frameshift mutations (618delC, 577delG) were detected in families with milder phenotypes showing variable penetrance.⁶ The 590delG mutation is expected to produce p.G197Afs*111, which may have a milder pathogenic effect than other NPARMs. We could not confirm the penetrance because the father refused to provide a specimen.

CCHS patients usually present with hypoventilation and hypoxemia. They lack both the hypercapnic ventilatory response and hypoxic ventilatory response.^{6,10} In this case, while the central sleep apnea was severe, the hypoventilation seemed relatively mild, even during sleep. Although we did not perform tests for ventilatory responses, we think that the patient had a relatively preserved ventilatory response to hypercapnia or hypoxia, because she showed repetitive short desaturation-resaturation cycles, and not sustained severe desaturation during sleep. Moreover, the patient responded to severe desaturation with marked increase in the tidal volume, which also suggested preserved ventilatory responses. These observations and the presumably normal ventilatory control in the awake state, suggested by the normal PaCO₂, indicate that the degree of hypoventilation in this patient was considerably mild in the spectrum of CCHS. This notion was also supported by the absence of overt respiratory arrest in the first 5 months of life in the absence of any ventilatory support. We speculate that the incompletely preserved ventilatory response was the reason why this patient presented with central sleep apnea rather than severe hypoventilation.

Although positive pressure ventilation via tracheostomy is recommended during the first several years of life when brain growth and development requiring normoxia occurs,⁹ we

selected NIPPV for the treatment of central apnea because of the family's strong desire to avoid tracheostomy and the above-mentioned relatively preserved ventilatory responses. However, there are a few risks associated with this line of management that should be borne in mind during the follow-up period: the risk of development of mid-face hypoplasia and the uncertainty of prevention of central apnea.⁹ Therefore, careful follow-up of the respiratory status and also monitoring for possible complications of NIPPV as well as emergence of neural crest tumor.⁹

This case had a novel mutation of *PHOX2B* NPARM, and suggested that the severe central sleep apnea is a phenotype of this genotype. This case experience suggests that children with severe central sleep apnea need not only neurological examination, but also genetic testing for mutations of the *PHOX2B* gene.

REFERENCES

1. Mellins RB, Balbour HH Jr, Tuinno OM, Winters RW. Failure of autonomic control of ventilation (Ordine's curse). *Medicine (Baltimore)* 1970;49:487-526.
2. Aniel J, Lauder B, Ake-Sitach T, et al. Polyalanine expansion and frameshift mutations of the paired-like homeobox gene *PHOX2B* in congenital central hypoventilation syndrome. *Nat Genet* 2003;33:458-61.
3. Sasaki A, Kanai M, Kijima K, et al. Molecular analysis of congenital central hypoventilation syndrome. *Hum Genet* 2003;114:22-8.
4. Waese-Mayer DE, Berry-Kravis EM, Zhou L, et al. Idiopathic congenital central hypoventilation syndrome: analysis of genes pertinent to early autonomic nervous system embryologic development and identification of mutations in *PHOX2B*. *Am J Med Genet A* 2003;123:267-78.
5. Waese-Mayer DE, Berry-Kravis EM, Ceccherini I, Keens TG, Logothetis DA, Trang H. An Official ATS Clinical Policy Statement: Congenital Central Hypoventilation Syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;181:626-44.
6. McConville C, Reid S, Baskcomb L, Douglas J, Rahman N. *PHOX2B* analysis in non-syndromic neuroblastoma cases shows novel mutations and genotype-phenotype associations. *Am J Med Genet A* 2008;140:1297-301.
7. McLennan F, Sullivan CE. Sleep-disordered breathing and its effects on sleep in infants. *Sleep* 1986;9:4-12.
8. Waese-Mayer DE, Rand CM, Berry-Kravis EM, et al. Congenital central hypoventilation syndrome from past to future: model for translational and translational autonomic medicine. *Pediatr Pulmonol* 2009;44:521-35.
9. Fleming PJ, Cade D, Bryan MH, Bryan AC. Congenital central hypoventilation and sleep state. *Pediatrics* 1980;66:425-8.
10. Guillemainault C, McQuilty J, Ariagno RL, et al. Congenital central alveolar hypoventilation syndrome in six infants. *Pediatrics* 1982;70:884-94.

SUBMISSION & CORRESPONDENCE INFORMATION

Submitted for publication May, 2013

Submitted in final revised form October, 2013

Accepted for publication October, 2013

Address correspondence to: Yoko Anikubo, M.D., Department of Pediatrics, Fukuoka National Hospital, 4-30-1, Yakushiji, Minami-ku, Fukuoka-city, Fukuoka, 811-1394, Japan; Tel: +81-92-585-6534; Fax: +81-92-585-0702; E-mail: yoyoyard101@yahoo.co.jp

DISCLOSURE STATEMENT

This was not an industry supported study. The authors have indicated no financial conflicts of interest.

先天性中枢性低換気症候群の現況と展望

Congenital central hypoventilation syndrome: paradigm shifts and future prospects

早坂 清 佐々木綾子

Abstract

Congenital central hypoventilation syndrome (CCHS) is characterized by a failure of the automatic control of breathing during sleep, and is caused by the dominant *PHOX2B* mutation. *PHOX2B* encodes a highly conserved homeobox transcription factor with two short polyalanine tracts. More than 90% of patients carry polyalanine expansion mutations (PARM) in the polyalanine tract of 20 residues and less than 10% of the patients have missense, nonsense, or frameshift mutations (non-PARM). Approximately 25% of the patients with PARM inherited the mutation from asymptomatic parents with somatic mosaicism or few affected parents. Molecular analysis can provide the definite diagnosis and clinically useful information. Model mouse experiments and MRI study of the patients will contribute to understanding the pathogenesis and development of new treatment strategy.

Key words: congenital central hypoventilation syndrome, *PHOX2B*, polyalanine, late onset central hypoventilation syndrome

はじめに

覚醒時における呼吸は、血中の炭酸ガスや酸素濃度およびpHを感知する化学受容器や肺の伸展受容器などからのシグナルが呼吸中枢で統合され、更に大脳を含む上位構造からの制御も受け調節されている。一方、睡眠時(特にnon-REM期)における呼吸は、主として化学的調節機構により制御されている(図1)。

先天性中枢性低換気症候群(congenital central hypoventilation syndrome: CCHS) (MIM 209880)は、呼吸中枢の化学的調節機構の先天的な異常により、主に睡眠中に、重症型では覚醒時にも低換気をきたす疾患である。有病率は欧米の報告では、出生5万-20万人に1人と推

定されている。国内の詳細なデータはないが、患者らの解析からは我が国でも少なくとも出生約10万人に1人検出されている。

病因遺伝子*PHOX2B*が解明され、本症の概要が明らかにされるとともに、*PHOX2B*遺伝子改変マウスの解析から病態が解明され始めている。本稿では、これらを踏まえて解説する。

1. 臨 床

1) 症 状

典型的な症例では新生児期より睡眠時に認められる中枢性の無呼吸・低換気の特徴とし、重症例では、覚醒時にも低換気が認められる。病因が*PHOX2B*変異と確認されたことから、乳児期-成人期に発症する非典型的な症例、late

Kiyoshi Hayasaka, Ayako Sasaki: Department of Pediatrics, Yamagata University School of Medicine 山形大学医学部 小児科学教室

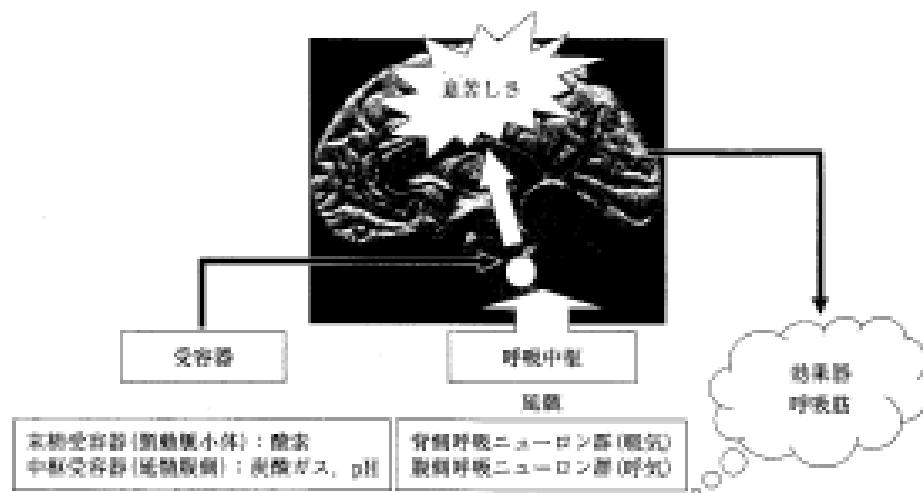


図1 呼吸の化学的調節機構

onset central hypoventilation syndrome (LO-CHS) の存在も明らかにされた。ただし、LO-CHS の約 30% には *PWGX2B* 変異が検出されない。CCHS では、明らかな循環器・呼吸器疾患、筋・神経疾患、代謝性疾患、先天奇形などが認められないことが定義となっている。換気障害に気づかれず、換気障害の結果として生じた肺高血圧や心不全と診断されたり、*apparent life threatening event* (ALTE) を呈する症例も存在する¹⁾。

合併症としては、巨大結腸症 (Hirschsprung 病) (約 30%)、神経系細胞腫 (約 6%)、自律神経系の異常 (心拍の呼吸性変動の低下、洞結節不全や房室ブロックなどの不整脈、便秘、食道蠕動異常、胃食道逆流症、低体温、感覚異常、瞳孔異常、涙液分泌異常、発汗異常、体温調節障害など) があり、これらは神経堤の分化異常により説明される。加えて、低血糖や食後高血糖の報告もあり。前者は高インスリン血症、後者は自律神経の障害による血糖の調節機構の障害が考えられている²⁾。

中枢神経系の症状として軽度の精神発達障害や視覚認知障害が報告されている。MRI では脳幹および小脳から前脳にわたる多くの部位の構造異常が報告され、拡散強調画像では中脳、大脳脚、橋、外側延髄、小脳、上小脳脚交差や小脳脚の軸索、上下小脳脚などの髄鞘形成障害が

表1 睡眠時無呼吸症候群の分類

1) 中枢性睡眠時無呼吸症候群
(1) 一次性
congenital central hypoventilation syndrome
late-onset central hypoventilation syndrome
Arnold-Chiari 奇形
特発性延髄下部機能不全
(2) 二次性
外傷
梗塞
感染
腫瘍
頭蓋内圧亢進 など
2) 閉塞性睡眠時無呼吸症候群
アアノイド (口蓋扁桃肥大) など
3) 混合性睡眠時無呼吸症候群
生理学的には閉塞性の類型と考えられる

報告されている。また、睡眠における運動、認知、会話、眼球運動調節にかかわる神経線維の減少が報告されている³⁾。これらの中枢神経系の障害では、低換気による低酸素障害に基づく二次的病変を念頭に置く必要がある。

2) 診 断

本症の病態は、高炭酸ガス血症と低酸素血症に対する呼吸中枢の換気反応の欠如もしくは低下と考えられており、睡眠ポリソムノグラフィを用いて睡眠時の中枢性の低換気を確認する。

表1に鑑別上重要な睡眠時無呼吸症候群の分類

を示す。呼吸機能検査では、標準的な検査に加えて、炭酸ガスに対する換気応答試験を行い診断される。新生児における呼吸機能検査には熟練を要し、近年、病因の解明に伴い、*PHOX2B* 遺伝子解析により診断される症例が増加している。

3) 治 療

安全な呼吸管理が求められる。欧米における治療指針では、生後数年は気管切開のもと陽圧式人工呼吸器を用いて管理する。その後バイパップ (bilevel positive airway pressure: BiPAP)、胸郭外陰圧式人工呼吸器 (continuous negative extrathoracic pressure ventilation: CNEP) や横隔膜ペーシングなどを用いて管理する²⁾。低換気が睡眠時のみに認められる症例では睡眠時のみに、覚醒時にも認められる症例では覚醒時にも呼吸を管理する。国内では、新生児期から BiPAP を用いることが少なく、外見を気にする保護者の日本人気質による影響が考えられる。しかし、安全面および顔面骨の変形をきたすことから推奨されない。横隔膜ペーシングは、患者の行動範囲を広げ生活の質を高めるが、国内では一般的でなく、欧米で施された1例のみ存在する。

4) 予 後

フランスからの報告では、死亡率は38%、死亡例の中央値は3か月であり、主な死因は肺性心、肺炎、窒息である²⁾。長谷川らによる国内の37症例の報告では、7例(19%)が死亡しており、22例では診断後の障害は進行せず、8例には障害を認めていない³⁾。今後、診断法および呼吸管理法の向上により予後の改善が期待される。

2. 病 態

1) 病因遺伝子 *PHOX2B* と変異

PHOX2B と病因が特定される前には、神経叢の分化誘導にかかわる多くの遺伝子、*RET*、*GDNF*、*EDN3*、*BDNF*、*HASH1*、*PHOX2A*、*GFRAL*、*BMP2*、*ECE1* などの変異が報告されていた。しかし、いずれも少数であり、伸長変異検出法の改善により *PHOX2B* 変異も検出さ

れたことから、これらの変異の有無にかかわらず、*PHOX2B* 変異が CCHS の一次的病因であることが明らかにされた¹⁰⁾。

PHOX2B (MIM 603851) は、染色体 4p12 に位置し、約 5Kb の大きさで、3つのエクソンから構成される。この遺伝子は、9個と20個のアラニンからなる2つのポリアラニン鎖を各1個、homeobox を1個有する転写調節因子をコードしている (図2)。アミノ酸配列は、チンパンジー、ラット、マウスまで100%一致しており、哺乳動物における重要な役割を示唆している。後述するように、*PHOX2B* は、呼吸中枢の形成および自律神経系の分化・誘導に重要な役割を有している。

症例は変異のヘテロ接合体であり、優性遺伝形式をとる。90%以上の症例には、20ポリアラニン鎖における4-13アラニンの伸長変異 (24-33ポリアラニン変異) (polyalanine repeat expansion mutation: PARM) が検出され、約10%には、ミスセンス、ナンセンス、フレームシフト変異などの非アラニン伸長変異 (nonpolyalanine repeat expansion mutation: NPARM) が検出される (図2)¹⁰⁾。

伸長変異の遺伝について、ほとんどの変異は *de novo* の変異と考えられてきた。しかし、感度の高いフラグメント解析を用いて両親のゲノム DNA を解析すると、伸長変異の約25%はモザイクの親や遺伝子変異を有する無症状の親 (不完全浸透を示す24もしくは25ポリアラニン変異を有する) および LO-CHS に罹患している親からの遺伝であることが明らかにされた¹¹⁾。フラグメント解析は、モザイク率2%まで検出可能な鋭敏な方法であり、本解析により次子への遺伝の危険性が判明すると考えられたが、最近、性腺モザイクの一報告があり、末梢血のゲノム DNA を用いた方法では、検出できない性腺モザイクの存在が明らかにされた¹²⁾。

伸長変異の由来について、アラニンのコドン GCN であり、ポリアラニン配列は GC 塩基の多い反復配列で、健康な人に短縮配列が多型として検出されることから、減数分裂時における不等交差により生成されると考えられてきた。

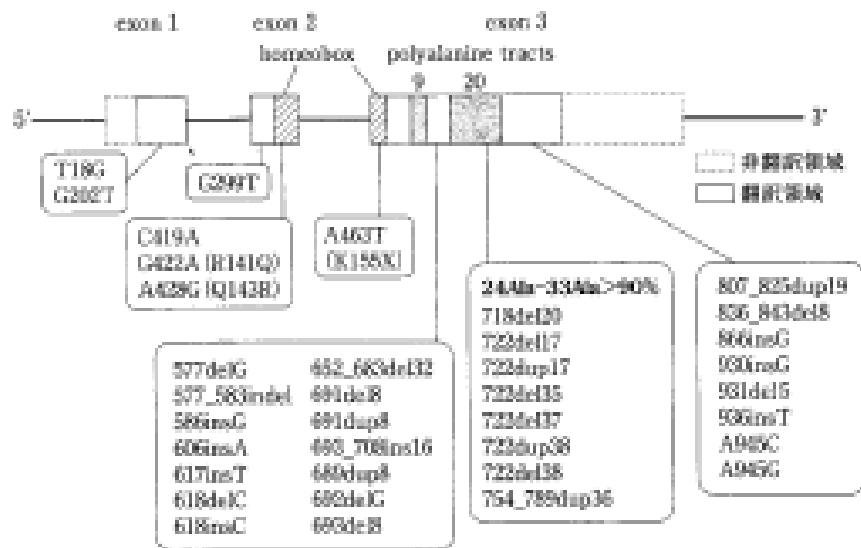


図2 PROX2Bの構造と変異

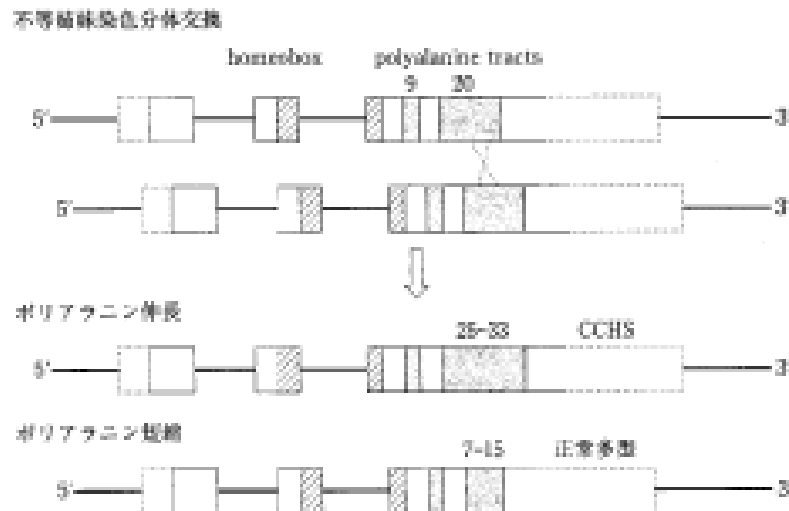


図3 PROX2Bのポリアラニン伸長・短縮機構

しかし、著者らの解析から、*de novo*の変異は、父親の精子形成時における不等姉妹染色体分体交換により生成することが明らかにされた(図3)¹⁹。一方、変異の一部には姉妹染色体分体間の組換えでは説明できない変異が存在する。また、伸長アレルのモザイク例では、正常アレルと伸長アレルのみが検出され、短縮アレルは検出されず、不等姉妹染色体分体交換による生成機構では説明されない。ポリアラニン配列はGC塩基の多い三塩基の反復配列であることが

ら二次構造をとりやすく、一部の症例やモザイク例においては、DNAの複製や修復時における複製フォークの停止そして異なる部位からの再開という生成機構が推定される²⁰。

2) 遺伝子型と臨床型について

25ポリアラニン変異および一部の非アラニン伸長変異(NPAM)では、不完全浸透を示し、変異を有していても必ずしも発症しない。また、新生児期以降に発症する(LO-CCHS)症例、呼吸器感染症罹患時や麻酔時に低換気が顕在化する

症例も存在する¹⁾。合併症に関しては、巨大結腸症の合併は認めず、他の自律神経障害もほとんど認めない。最近、24 ポリアラニン変異のホモ接合体およびヘテロ接合体の症例が検出されており、25 ポリアラニン変異と同様に LO-CCHS の発症や不完全浸透を示すことが推測される。26 以上のポリアラニン変異では、完全浸透を示し、すべて新生児期に発症する。また、巨大結腸症の合併頻度が高く、巨大結腸症の合併を認めなくとも、慢性的便秘を訴える症例が多く、胃食道逆流症を認める症例も存在する。一方、断端吻合術を施行した巨大結腸症においても、残存する腸管の神経叢の発達が悪い症例では術後も通過障害を認める。26 ポリアラニン変異では 25%、27 ポリアラニン変異では 67% の症例に、不整脈のためにペースメーカーの装着を要したという報告もある。伸長の長さに比例し、他の自律神経系の異常を合併する頻度が高い。また、29 以上のポリアラニン変異では、神経節細胞芽腫、神経節細胞腫の報告があり注意を要する。

ミスセンス変異、ナンセンス変異やフレームシフト変異などのほとんどの非アラニン伸長変異(NPARM)を有する症例では、26 以上のポリアラニン変異を有する症例と同様に重症であることが多く、不整脈、巨大結腸症や神経芽細胞腫の合併も多く、心電図モニターや定期的な神経芽細胞腫のマーカー測定などによる経過観察が重要である。

3) モデルマウスおよび *in vitro* における 発現実験

a. *Phox2b* ノックアウトマウス

Phox2b ノックアウトマウスのホモ接合体では、末梢化学受容器から呼吸の調節にかかわる中枢の形成が障害され、胎仔期に死亡する¹²⁾。ヘテロ接合体では、新生仔期に高炭酸ガスや低酸素に対する換気応答の低下を一過性に認めるが、生後 10 日までには消失し成長する。CCHS としての症状を認めないことから、CCHS に検出される *PHOX2B* 変異は loss-of-function としてではなく、gain-of-function として作用することを示唆している。

b. Constitutive *Phox2b*^{+/+} マウス

Phox2b アリルに 27 ポリアラニン変異をノックインしたマウスのヘテロ接合体では、生後間もなくからチアノーゼを呈し数時間で死亡する¹³⁾。出生後の呼吸は、個体差が大きく、喘ぎ呼吸、無呼吸の混じる不安定な呼吸、浅く細かな呼吸など様々なパターンを示し、長時間の無呼吸が高頻度に認められる。炭酸ガスに対する換気応答を認めず CCHS 類似の症状を呈する。胎生 12.5 日には、pre-Bötzinger 複合体の機能は認められるが、retrotrapezoid nucleus (RTN)/parafacial respiratory group (pFRG) における *Phox2b*⁺ニューロンの脱落が認められる(図 4)。後期胎仔においては RTN/pFRG が呼吸リズムの形成にも関与し、*Phox2b*^{+/+}マウスの不安定な呼吸は、化学刺激による換気応答の障害と呼吸リズム形成の障害によると考えられる。

c. Conditional *Phox2b*^{+/+} (-*Egr2*^{+/+} *Phox2b*^{+/+}) マウス

RTN に限局した 27 ポリアラニン変異導入マウスでは、RTN が形成されず、炭酸ガスに対する換気応答が認められない¹⁴⁾。しかし、pCO₂ は正常に保たれ成長する。酸素に対する換気応答が認められることから、末梢化学受容器による調節機構が作動していることが考えられる。炭酸ガスに対する換気応答は、生後 3 週間では正常の約 20%、生後 4 カ月では約 40% と改善してくることから、運動脈小体や他の化学受容器(セロトニンニューロンやグリア細胞など)による代償機構の作動が推察される。constitutive *Phox2b*^{+/+}マウスは、新生仔期に死亡することから、*Phox2b* は生命維持に重要な網膜体などの形成にも重要な役割を果たしていることが推測される。

d. Constitutive *Phox2b*^{+/+} および *Phox2b*^{+/+} マウス

NPARM 変異を有する症例では、巨大結腸症や神経芽細胞腫を合併する頻度が高い。NPARM 変異のモデルである *Phox2b*^{+/+} および *Phox2b*^{+/+} マウスは、生後自発呼吸は認めず、数時間で死に至る¹⁵⁾。RTN/pFRG ニューロンの欠失に加えて、*Phox2b* 依存性の顔面神経運動

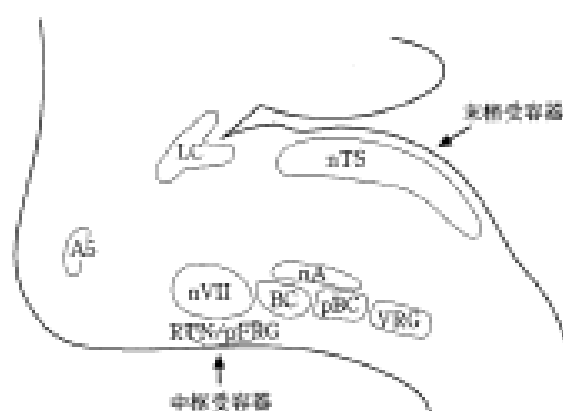


図4 *Phox2b*^{+/+}マウス脳幹における
Phox2b⁺ニューロンの脱落

Phox2b^{+/+}マウスでは、RTN/pFRGにおける*Phox2b*⁺ニューロンの脱落が認められる。

RTN/pFRG: retrotrapezoid nucleus/parafacial respiratory group, BC: Bötzinger complex, pBC: pre-Bötzinger complex, VRG: ventral respiratory group, nA: nucleus ambiguus, nVII: nucleus facialis, nTS: nucleus of the solitary tract, LC: locus coeruleus
(文献¹⁾より改定)

核と迷走神経背側運動核の低形成一欠失も認められ、腸管の自律神経節に関しても低形成一欠失が認められる。胎仔における腸管および交感神経節の前駆細胞では、*Sox10*の発現が特異し、増殖が抑制され、グリア細胞系への分化が促進している。野生型*Phox2b*による dopamine β -hydroxylase に対する転写促進作用を dominant-negative に抑制し、*Sox10*に対する転写抑制作用を打ち消し、促進的に作用する。*Phox2b*による*Sox10*の発現調節機構は、自律神経節の正常発達に重要な役割を果たしていると考ええる。

4) PHOX2Bの発現と機能

PHOX2Bは、神経細胞の分化誘導に重要な役割を果たしている転写因子であり、呼吸、循環、消化管の調節にかかわる自律神経の中枢の形成に関与している。呼吸とのかかわりでは、末梢および中枢の化学受容器からのシグナルの伝達および統合に関与する一連のニューロンに発現しており、これらのニューロンには運動器小体、化学受容器からの求心路、孤束核から延髄腹外側への投射路、RTNに位置する中枢化学受容器も含まれる。*Phox2b*遺伝子改変マウスの解析

から、RTN/pFRGの*Phox2b*⁺ニューロンは、グルタミン酸作動性でCO₂感受性を示し、中枢化学受容器として重要な役割を果たしていることが明らかにされた。このニューロンは、少なくとも齶歯類の新生仔では、呼吸リズムジェネレーターにも関与していることが明らかにされた。

3. 将来への展望

1) 診断

新生児における呼吸機能検査には熟練を要し、小児を対象とした簡便な方法の開発が求められる。

鑑別に関して、表1に示す疾患群が挙げられる。*PHOX2B*遺伝子の解析は比較的容易であり、遺伝子型と表現型の関係を更に明らかにする必要がある。一方、病因不明な疾患群も存在し、特にLO-CHSでは約30%の症例で変異が検出されず、新たな病因の解明が待たれる。

2) 病態

モデルマウスの解析から病態に関して多くの情報が得られているが、致死的事であること、サイズが小さいことから生理学的な解析が困難で

ある。近年、MRIを用いたCCHSの脳の構造解析および機能的MRIを用いた呼吸時の脳の活動部位の解析が進んでいる²⁾。症例の解析においては、低酸素による二次的な障害を除くことが重要であり、今後、幼少時から十分な呼吸管理が施行されている症例を対象として、遺伝子型のデータとともに解析することにより病態の解明が進展するものとする。成長に伴う変化の解析やプロゲステロンなど新たな治療法の開発においても有用な情報を提供するものとする。なお、pre-Bötzinger複合体は呼吸リズムジェネレーターとして知られているが、最近、この領域のアストロサイトがニューロンとともにリズム形成に重要な役割を果たしていることが明らかにされた³⁾。

3) 治 療

国内では気管切開下の呼吸管理は好まれない状況であるが、安全な管理法の周知と非侵襲的人工呼吸の安全な運用およびモニターの開発が期待される。横隔膜ペーシングに関しては、国内における施術および普及が期待される。

新たな治療戦略として、二つの可能性が検討されている。一つは、分子シャペロン療法である。in vitroの発現実験で、伸長変異タンパクはfoldingが障害され、細胞質で凝集し核内への移行が助けられ、転写因子としての作用が低下する。foldingの改善を目的に、熱ショックタンパク質を誘導するgeldanamycinなどの添加により凝集体の形成や転写活性の低下が緩和された⁴⁾。他の神経疾患に対する治療法の研究をヒントに、in vitroの発現実験で17-allylamino-17-demethoxygeldamycin(17-AAG)やターメ

リクタの主成分であるcurcuminが伸長変異PHOX2Bの核内移行を促進し、転写活性を高め、凝集変異タンパクの除去を促進することが確認された⁵⁾。ただし、dominant-negativeに作用する変異では、効果は期待できない。また、CCHSのモデルconstitutive Phox2b^{+/+}マウスでは、病理学的にRTN/pFRGにおけるPhox2b発現陽性のグルタミン作動性ニューロンの減少が確認されており、出生後に施行する分子シャペロン療法の効果は疑問視される⁶⁾。

二つめは、プロゲステロン療法である。契機は、19歳のCCHS女性(25アラニン伸長変異)が経口避妊薬の服用により、炭酸ガスに対する呼吸応答が出現したことによる。その後、30歳CCHS女性(26アラニン伸長変異)において、desogestrel服用半年後に、炭酸ガスに対する換気応答が確認された⁷⁾。プロゲステロンや誘導体は、肥満による低換気に有効な治療薬として使用されており、閉経期女性に対するホルモン補充療法によりPaCO₂が低下することも報告されている⁸⁾。プロゲステロンはラット新生仔の無呼吸頻度を減少させ、低酸素への換気応答も改善することが知られている。ただし、女性ホルモンであり、男性患者への応用の問題、効果の持続性、推定される機序など、実用に向けて解決すべき様々な問題を含んでいる。

■ 加 注 ■ なお、本疾患は、ゲルマン民族の民族に基づき、「オンディーヌの呪い」と呼ばれてきたが、同病名は患者に苦痛を与えており、先天性中重度低換気症候群(CCHS)という正式名称の普及を願う。

■ 文 献

- 1) Weese-Mayer DE, et al: An official ATS clinical policy statement: Congenital central hypoventilation syndrome: genetic basis, diagnosis, and management. *Am J Respir Crit Care Med* 181: 636-644, 2010.
- 2) Gelwan G, et al: Intermittent hyperglycemia due to autonomic nervous system dysfunction: a new feature in patients with congenital central hypoventilation syndrome. *J Pediatr* 162: 171-176, 2013.
- 3) Patwari PP, et al: Congenital central hypoventilation syndrome and the PHOX2B gene: a model of respiratory and autonomic dysregulation. *Respir Physiol Neurobiol* 173: 322-335, 2010.
- 4) Trang H, et al: Short-term blood pressure and heart rate variability in congenital central hypoventilation syndrome (Ondine's curse). *Clin Sci(Lond)* 108: 225-230, 2005.

- 5) Hasegawa H, et al: Epidemiologic survey of patients with congenital central hypoventilation syndrome in Japan. *Pediatr Int* 54: 123-126, 2012.
- 6) Amiel J, et al: Polyalanine expansion and frameshift mutations of the paired-like homeobox gene PHOX2B in congenital central hypoventilation syndrome. *Nat Genet* 33: 459-461, 2003.
- 7) Sasaki A, et al: Molecular analysis of congenital central hypoventilation syndrome. *Hum Genet* 114: 22-26, 2003.
- 8) Bchetti T, et al: Low amounts of PHOX2B expanded alleles in asymptomatic parents suggest unsuspected recurrence risk in congenital central hypoventilation syndrome. *J Mol Med(Berl)* 89: 505-513, 2011.
- 9) Meguro T, et al: Inheritance of polyalanine expansion mutation of PHOX2B in congenital central hypoventilation syndrome. *J Hum Genet* 57: 335-337, 2012.
- 10) Rand CM, et al: Germline mosaicism of PHOX2B mutation accounts for familial recurrence of congenital central hypoventilation syndrome(CCHS). *Am J Med Genet A* 158A: 2297-2301, 2012.
- 11) Arsi H, et al: De novo polyalanine expansion of PHOX2B in congenital central hypoventilation syndrome: unequal sister chromatid exchange during paternal gametogenesis. *J Hum Genet* 52: 921-925, 2007.
- 12) Mirkin SM: Expandable DNA repeats and human disease. *Nature* 447: 922-940, 2007.
- 13) Dager S, et al: Phox2b controls the development of peripheral chemoreceptors and afferent visceral pathways. *Development* 130: 6635-6642, 2003.
- 14) Dubreuil V, et al: A human mutation in Phox2b causes lack of CO₂ chemosensitivity, fatal central apnea, and specific loss of parafacial neurons. *Proc Natl Acad Sci USA* 105: 1067-1072, 2008.
- 15) Ramanantsoa N, et al: Breathing without CO₂ chemosensitivity in conditional Phox2b mutants. *J Neurosci* 31: 12880-12888, 2011.
- 16) Nagashimada M, et al: Autonomic neuroeristopathy-associated mutations in PHOX2B dysregulate Sox10 expression. *J Clin Invest* 122: 3145-3158, 2012.
- 17) Okada Y, et al: Preinspiratory calcium rise in putative pre-Bötzinger complex astrocytes. *J Physiol* 590(Pt 19): 4933-4944, 2012.
- 18) Trochet D, et al: Molecular consequences of PHOX2B missense, frameshift and alanine expansion mutations leading to autonomic dysfunction. *Hum Mol Genet* 14: 3697-3708, 2005.
- 19) Di Zanni E, et al: In vitro drug treatments reduce the deleterious effects of aggregates containing polyAla expanded PHOX2B proteins. *Neurobiol Dis* 45: 508-518, 2012.
- 20) Straas C, et al: Chemosensitivity recovery in Ondine's curse syndrome under treatment with desogestrel. *Respir Physiol Neurobiol* 171: 171-174, 2010.
- 21) Joseph V, et al: Sex, hormones, and stress: how they impact development and function of the carotid bodies and related reflexes. *Respir Physiol Neurobiol* 185: 75-86, 2013.