

先天性中枢性低換気症候群（CCHS）患者の横隔膜ペーシング治療と今後の課題

研究分担者 鈴木 康之
国立成育医療研センター 手術・集中治療部 統括部長

研究要旨

横隔膜ペーシングの国内での今後の普及にあたり、国内での本治療の実績を 1980 年からの文献を検索し、海外の実情と比較した。国内では 1980 年代から使用され、35 例の報告があるが、長期使用経験でフォローができていたのは少数のみであった。国内の CCHS では 5 例の報告があったが、現在横隔膜ペーシング治療をしているのは自験例 1 例と保険適応となった NeuRx の 2 名のみであった。海外では CCHS、それ以外の中枢性低換気、高位頸髄損傷、ALS 等の治療に多数報告されている。高位頸髄損傷では、24 時間ペーシングにより呼吸器からの離脱例や軽快に伴い、ペーシング治療が不要となり抜去例も報告されている。CCHS 患者では呼吸器離脱、気管切開抜去などの QOL 改善が報告されている。2019 年 10 月に NeuRx 横隔膜ペーシングシステムが健康保険適応となり、2022 年 12 月現在、4 名（CCHS3 名、脊髄損傷 1 名）の成人患者に植え込み手術が行われた。佐々木が施行した CCHS ファミリー会所属患者 61 例へのアンケート調査結果では横隔膜ペーシング治療に対する関心度の高さが示され、有用性、安全性の評価のため臨床実績の積み重ねが重要である。

A. 研究目的

海外では CCHS 患者の QOL を改善する呼吸管理方法として 40 年以上前から横隔膜神経ペーシングが長年使用されてきている。しかし、我が国では殆ど普及しておらず、報告例も少ない。そこで、平成 20 年に日本集中治療医学会から CCHS や高位頸髄損傷による呼吸障害に対する治療方法として、海外で多数実績のあった米国 Avery 社の横隔膜神経ペーシングシステムの早期導入について厚生労働省に要望した。厚生労働省は導入にあたり開発企業を公募したが、横隔膜ペーシングを導入する企業が長い間選定されなかった。一方で、米国 Synapse 社が開発した平成 28 年 8 月に米国 Synapse 社の NeuRx を USCI ジャパンが認可申請をおこない、2017 年 11 月に許認可され、2019 年 12 月に保険適応となった。今後の国内での本治療の普及が期待されるが、過去の文献から横隔膜ペーシングの国内の状況を明らかにし、海外での状況と比較検討する。

B. 研究方法

1980 年からの国内および海外の文献および USCI ジャパンが医療機器の診療報酬適応のため 2018 年 9 月に作成し、厚生労働省に提出した資料、USCI ジャパンのセミナーや発行資料をもと検討した。今回佐々木が行った CCHS 患者 61 例へのアンケート調査結果も加えて考察をおこなった。

C. 研究結果および D. 考察

我が国での現状

過去の文献調査では 1980 年以降国内での横隔膜ペーシング植え込み手術が行なわれた患者は自験例を含めて 38 例である。適応疾患は CCHS が自験例を含めて 8 例で 1 例は 2 歳 5 か月で植え込み後、2 年 3 ヶ月目に心不全で入院中に人工呼吸器のトラブルで死亡。残り 2 例は 1982 年、1987 年の報告であり、長期的な使用状況や予後不明である。長谷川らの全国調査では横隔膜ペーシング症例は自験例のみで、その他の 2 例の報告はなかったため、現在使用していない可能性が高い。原発性中枢性低換気 1 例、脳幹部腫瘍、出血、梗塞

などが原因の中枢性低換気となっている症例が 12 例、高位脊髄損傷が 13 例、筋萎縮性側索硬化症 (ALS) が 5 例、慢性閉塞性肺疾患 1 例であった。

植え込み時年齢は CCHS が 1 歳 1 か月、2 歳 5 か月、12 歳と初期の報告では低年齢で植え込みが行われ、植え込み後に上気道閉塞のため気管切開されている。その他の中枢性低換気では 9 歳～63 歳 (中央値 55 歳)、高位頸髄損傷は 13 歳～50 歳 (中央値 16 歳)、ALS 44 歳～70 歳 (平均 59.6±9.6 歳) であった。

ALS の横隔膜ペーシング植え込みから死亡もしくは人工呼吸導入までの期間は 14.7±9.5 ヶ月で長期使用の 2 例は最大 2 年間で使用を終了している。

選択機種は Avery 社 11 例、Synapse 社 NeuRx 8 例、脊髄刺激装置 7 例であった。Avery 社のペースメーカーは 1984 年の初期の装置は現在行われている両側の横隔神経に刺激をするタイプではなく、片側のみであった。脊髄刺激装置は Medtronic Itrel 3 もしくは X-trel を使用している。1985 年の Down 症患者に 2 例経静脈的にカテーテルを挿入し、横隔神経ペーシングをおこない、横隔膜収縮により換気量が得られ、一時的に呼吸器から離脱できたという報告であり、使用機器は不明である。その他の 10 例の使用機種は今回の調査では不明であった。いずれの文献でも国内で承認をうけて使用できる機器のないこと、保険適応になっていないことが問題となっていた。2019 年 12 月の保険適応以後、国内で成人 CCHS 患者 3 名 (2020 年 12 月、2021 年 11 月)、および成人頸髄損傷患者 1 名に Synapse 社の NeuRx の植え込み術が行われ、3 例とも横隔膜ペーシングによる呼吸管理が順調に行われている。そのうち 1 例において気管切開チューブは留置したまま、24 時間ペーシングに移行でき、人工呼吸器からの離脱ができています。

海外の現状

CCHS に対する横隔膜ペーシングの報告では Los Angeles 小児病院は 15 年間で 22 例、Chicago Northwestern University, Ann & Robert H. Lurie 小児病院は 14 例の報告がある。Chicago の報告では 1 例 ROHHAD (rapid onset obesity with hypothalamic dysfunction, hypoventilation, and autonomic dysregulation) が含まれている。胸腔鏡手術による植え込み手術であり、年齢 1.9～14 歳 (平均 6.1 歳)、手術時の合併疾患として自律神経異常 14 (100%)、不整脈 8 (57%)、発達遅滞 6 (43%)、心臓ペースメーカー 4 (29%)、ヒルシュスプルング病 3 (21%)、神経芽腫 1 (7%) が併存していた。ペースメーカー機種は全例 Avery 社である。1 例において術後 6 日目に洞停止による重篤な breath-holding spell を発症し、心臓ペースメーカーの植え込み術をおこなった。Los Angeles 小児病院の 22 例の内 14 例は夜間のみ人工呼吸管理、8 例は夜間ペースメーカー使用し気管切開抜去できている。

高位脊髄損傷に関しては Onders らの 2000 年から 2017 年の 98 人を対象とした後方視的研究では NeuRx により 60.8% が 24 時間使用可能となり、また 5 例で横隔膜ペーシングの抜去可能となった。早期植え込みの方が呼吸器からの離脱と症状の改善が認められ、受傷後の平均生存期間が 22.2 年と延長した。また、Joseph らは高位頸髄損傷に NeuRx による治療をした 22 例中 16 例 (72%) で人工呼吸器からの離脱 (うち、8 例で自発呼吸が得られペースメーカーからも離脱)、2 例 (9%) で 180 日以上経過後に人工呼吸器からの離脱、3 例 (13%) で一時的な人工呼吸器からの離脱が達成されたと報告している。また、Onders らは 10 例の CCHS 患者に NeuRx の植え込み手術を施行し、心臓ペースメーカー患者での併用を報告している。

自験例の 1 例は 2005 年にロサンゼルス小児病院で胸腔鏡下の横隔膜ペーシング植え込み手術を受け、12 歳時から米国 AVERY 社のトランスミッター Mark IV で夜間ペーシングによる呼吸管理を開始し、人工呼吸器からの離脱ができ気管切開抜去した。その後 20 歳代に日中の低換気が目立つようになり、日中の横隔膜ペーシング治療を開始し、夜間は NPPV による人工呼吸管理に移行している。また、17 年間ペーシング治療を行ってきたが、導入したペーシング装置が古くなってきたため、AVERY 社の新しいデジタル式トランスミッターの Spirit® の導入を検討中である。ただし、大きな問題は本体付属のアンテナコストが 1 本 \$ 350、デジタル式トランスミッター Spirit の値段が \$ 20,000 と、保険治療できないため患者負担となっている。

日本 CCHS ファミリー会に加入しているアンケート調査ではイタリア在住の 5 歳時に横隔膜ペーシング治療

をおこなっている。今後低年齢時への植え込みに関しても普及が期待されるが、適切な植え込み時期の検討および、フォローアップ体制の確立が重要である。

E. 結論

横隔膜ペーシング治療は海外において、CCHS、中枢性低換気、高位頸髄損傷、ALS に使用され、成功例が多数報告されている。国内での横隔膜ペーシング治療は 38 例に留まり、CCHS に対する報告は 5 例のみで、現在の使用患者は Avery 社が自験例の 1 例、Synapse 社が 3 例のみであった。CCHS においては、呼吸器から離脱、気管切開抜去などの QOL の向上が示されている。今後 NeuRx の国内導入により、高位脊髄損傷および中枢性低換気に対する治療手段となり、今後国内での臨床実績の積み重ねが必要となる。

F. 研究発表

学会発表

肺胞低換気症候群に対する新しい治療と問題点—横隔膜ペーシングの話題—第 30 回日本呼吸ケア・リハビリテーション学会学術集会 2021 年 3 月 29 日

