

成人期発症先天性中枢性低換気症候群及び *PHOX2B* 遺伝子変異成人キャリアの臨床特性

研究分担者 寺田 二郎

国際医療福祉大学医学部 呼吸器内科学 教授

(千葉大学真菌医学研究センター呼吸器生体制御学共同研究部門 特任教授)

研究要旨

先天性中枢低換気症候群(Congenital Central Hypoventilation Syndrome: CCHS)は、*PHOX2B* 遺伝子変異によって先天的に呼吸中枢が障害され呼吸調節障害、睡眠関連低換気をきたす疾患である。典型的重症例では新生児期から乳幼児期に発症し、生涯呼吸管理を必要とするが、乳幼児期以降に診断される軽症型の遅発性(Late onset)-CCHS も報告されている。一方、遅発性 CCHS のうち成人期以降に発症する例も散見されるが、非常に稀で疾患の全体像や臨床経過など不明な点が多い。本研究は、成人期発症 CCHS 及び *PHOX2B* 遺伝子変異を有する成人キャリア例の臨床特性を明らかにすることを目的に、網羅的に文献検索を行い① 症候性に診断された成人発症 CCHS (A 群)、② 小児 CCHS 診断症例をもとに *PHOX2B* 遺伝子変異が判明した成人家族例 (B 群) を同定し、臨床経過、診断・発症契機、治療、*PHOX2B* 遺伝子変異パターンなどを評価・解析した。さらに、新たに経験した 60 歳発症の遅発性 CCHS を、新規成人期発症 CCHS 例として A 群に含めて追加評価を行った。その結果、A 群は 12 症例、B 群は 24 家系 33 例が同定された。A 群における疾患発症契機は、全身麻酔または下気道感染症に伴う遷延性の呼吸調節障害が最多であった。A 群の *PHOX2B* 変異は、判明している患者では全例 20/25 ポリアラニン伸長変異(PARM 20/25)であった。治療は、気管切開または非侵襲的陽性気圧換気(NPPV)など少なくとも睡眠中の継続的な換気補助が必要であった。B 群では、33 人中 9 例が *PHOX2B* 遺伝子変異判明後に CCHS の診断に至った。遺伝子変異に関しては、PARM 20/25 が最も多かったが、モザイクを含む多様な変異が確認された。B 群のうち、CO₂ 評価がなされず通常の睡眠ポリグラフ検査で閉塞型睡眠時無呼吸と診断されている例が 3 例いた。以上より、原因が明らかなでない肺胞低換気は、稀ではあるが成人の場合でも *PHOX2B* 遺伝子変異によって引き起こされる可能性があると考えられた。また *PHOX2B* 遺伝子変異の同定と睡眠ポリグラフにおける CO₂ モニタリングは、原因不明の肺胞低換気または無症候性 *PHOX2B* 変異を有する成人症例において重要であることが示唆された。

共同研究者：

日野葵，生嶋光，笠井大，扇野 子，佐々木綾子，早坂 清，巽浩一郎

A. 研究目的

成人期発症先天性中枢低換気症候群(Congenital Central Hypoventilation Syndrome: CCHS)および *PHOX2B* 遺伝子変異を有する成人キャリア例の臨床特性を明らかにすること

B. 研究方法

PubMed/Medline, Cochrane Database of Systematic Reviews, その他の電子媒体を利用し、成人期発症の CCHS, *PHOX2B* 遺伝子変異成人キャリアに関する文献を網羅的に検索し、A 群 症候性に診断された成人発症 CCHS, B 群 小児 CCHS 診断症例をもとに *PHOX2B* 遺伝子変異が判明した成人家族例に分類し評価した。特に、それぞれの群について、年齢、性別、症状、*PHOX2B* 突然変異の種類、睡眠経過、睡眠ポリグラフ検査の結果、治療、合併症、家族の状況などの情報を抽出し、臨床特性について解析した。また新たに

経験した 60 歳発症の成人発症 CCHS 例について詳細を述べたうえで、A 群に追加した。

C. 結果

A 群 (成人期に遅発性 (Late onset: LO) -CCHS と症状的に診断された患者) 12 人の患者の年齢は 22 歳から 60 歳で、男性 7 例と女性 5 例であった。発症契機は、5 例が全身麻酔、4 例は呼吸器感染症後の換気不全であった。呼吸管理に関しては、6 例の患者が夜間に非侵襲的陽性気圧換気(NPPV)を使用し、3 例が気管切開を必要としていた (その他は詳細不明)。A 群で確認された遺伝子変異はすべてポリアラニン伸長変異 (PARM) 20/25 であった (1 例は不明)。症状としては、いびき(1 例)、昼間の眠気(3 例)、頭痛(4 例)、チアノーゼ(4 例)、自律神経症状(1 例)、記憶障害(2 例)、痙攣症状(3 例)などがあった。

B 群 (小児 CCHS 診断症例をもとに *PHOX2B* 遺伝子変異が同定された成人家族例) 24 家系 33 名の年齢は、25 歳から 80 歳であった。7 例は軽度の呼吸器関連の症状を認めたが、残りの 26 例は症状がなかった。*PHOX2B* 遺伝子変異が判明後、9 例が CCHS の診断に至った。遺伝子変異のパターンは、PARM 20/25(8 家系)、PARM 20/26 (4 家系)、PARM 20/27 (4 家系)、PARM 20/28 (2 家系)、PARM 20/24 (1 家系)、PARM 20/31 (1 家系)、非 PARM(4 家系)など、モザイク例も含め多様であった。

D. 考察

成人期発症の CCHS (A 群) は、20 代から 60 歳代で診断されており、原因不明の肺胞低換気を呈する患者は、中年以上であっても *PHOX2B* 遺伝子変異の有無をスクリーニングすることが重要であると考えられた。また肺胞低換気が顕在化した契機は、下気道感染や全身麻酔が多く、これらは CCHS 発症の重要な危険因子と考えられた。全ての成人期診断 CCHS 例は、軽症型変異パターンの PARM 20/25 遺伝子型であり、遺伝子の変異型が遅発性となった理由の一つであると考えられた。

成人 *PHOX2B* 遺伝子変異キャリア (B 群) 33 家系 24 例のうち、9 例が遺伝子変異判明後に CCHS と診断された。これは将来の重篤な呼吸器合併症発生を最小限に抑えるために CCHS 患者の家族に対して *PHOX2B* 遺伝子変異をスクリーニングすることの重要性を示唆している。また数年後に CCHS 診断に至った例も存在しているため、症状がなくても *PHOX2B* 遺伝子変異キャリアでは長期的な呼吸器フォローアップが必要であると考えられた。また 3 例が睡眠時無呼吸症候群と診断されていたこともあり、肺胞低換気の検出には通常の睡眠ポリグラフに CO₂ モニタリングを併用することの重要性が再認識された。B 群の遺伝子変異はモザイクも含めて多様で、同じ変異を有していても発症しない例や発症年齢や重症度が異なる例などもあり、浸透率の不均一性、非遺伝的要素の病態への関与など不明な点も多く、これらを明らかにすることは今後の課題と考えられた。

E. 結論

明らかな原因が特定できない肺胞低換気は、成人の場合でも *PHOX2B* 遺伝子変異によって引き起こされる可能性があると考えられた。また *PHOX2B* 遺伝子変異の同定と睡眠ポリグラフ検査における CO₂ モニタリング評価は、原因不明の肺胞低換気または無症候性 *PHOX2B* 変異キャリア成人例にとって重要であると考えられた。

F. 研究発表

1. 論文

Hino A, Terada J, Kasai H, Shojima H, Ohgino K, Sasaki A, Hayasaka K, Tatsumi K. Adult cases of late-onset congenital central hypoventilation syndrome and paired-like homeobox 2B-mutation carriers: an additional case report and pooled analysis. J Clin Sleep Med. 2020 Nov 15;16(11):1891-1900. doi: 10.5664/jcsm.8732.

SCIENTIFIC INVESTIGATIONS

Adult cases of late-onset congenital central hypoventilation syndrome and paired-like homeobox 2B-mutation carriers: an additional case report and pooled analysis

Aoi Hino, MD¹; Jiro Terada, MD, PhD¹; Hajime Kasai, MD, PhD¹; Hikaru Shojima²; Keiko Ohgino, MD, PhD³; Ayako Sasaki MD, PhD⁴; Kiyoshi Hayasaka, MD, PhD^{4,5}; Koichiro Tatsumi, MD, PhD¹

¹Department of Respiriology, Graduate School of Medicine, Chiba University, Chiba, Japan; ²School of Medicine, Chiba University, Chiba, Japan; ³Department of Respiratory Medicine, Kawasaki Municipal Hospital, Kawasaki City, Japan; ⁴Department of Pediatrics, Yamagata University School of Medicine, Yamagata City, Japan; ⁵Department of Pediatrics, Miyukikai Hospital, Kaminoyama, Japan

Study Objectives: Congenital central hypoventilation syndrome (CCHS) is caused by the paired-like homeobox 2B (*PHOX2B*) mutation and predominantly diagnosed during the neonatal period. Although late-onset CCHS and *PHOX2B* mutation carriers have been reported, the features of these disease states in adults remain uncertain. This study aimed to identify the characteristics of adult-onset CCHS and *PHOX2B*-mutation carriers in adult.

Methods: We mainly searched the PubMed/Medline and Cochrane Databases and classified our target patients into 2 groups: group A, symptomatically diagnosed with late-onset CCHS in adulthood; group B, adult *PHOX2B*-mutation carriers. Then, clinical characteristics, including the onset, treatment, long-term course, and pattern of the *PHOX2B* mutation in both groups were analyzed. Additionally, a new adult-case of late-onset CCHS was added to the analysis.

Results: Group A was comprised of 12 patients. The onset triggers of illness included a history of respiratory compromise following general anesthesia and respiratory tract infections. All patients in group A had 20/25 polyalanine repeat mutations and required some chronic ventilatory support at least during sleep, including portable positive pressure ventilator via tracheostomy or noninvasive positive pressure ventilation. In these patients with ventilatory support during sleep, sudden death or poor prognosis was not reported. Group B was comprised of 33 adults from 24 families with *PHOX2B* mutations. Nine patients in group B were confirmed with the diagnosis of CCHS. Although polyalanine repeat mutations 20/25 represented the most common gene mutation, diverse mutations, including mosaicism, were observed. Hypoventilation of several cases in group B were underdiagnosed by overnight polysomnography without monitoring for CO₂.

Conclusion: Alveolar hypoventilation with unknown origin can be caused by the *PHOX2B* mutation even in adult cases. Both the identification of the *PHOX2B* mutation and the incorporation of capnography in polysomnography are important for adult cases with unexplained alveolar hypoventilation or asymptomatic mutation carriers.

Keywords: congenital central hypoventilation syndrome, *PHOX2B*, transcutaneous carbon dioxide monitoring, polysomnography, CCHS, late-onset CCHS

Citation: Hino A, Terada J, Kasai H, et al. Adult cases of late-onset congenital central hypoventilation syndrome and paired-like homeobox 2B-mutation carriers: an additional case report and pooled analysis. *J Clin Sleep Med.* 2020;16(11):1891–1900.

BRIEF SUMMARY

Current Knowledge/Study Rationale: Although late-onset congenital central hypoventilation syndrome (CCHS) and paired-like homeobox 3B (*PHOX2B*)-mutation carriers have been reported in recent years, the characteristics of adult-onset CCHS remain uncertain. Moreover, clinical information of the *PHOX2B*-mutation carriers who were identified by familial screening for patients with CCHS is particularly insufficient.

Study Impact: This was the first pooled analysis that evaluated adult-onset CCHS and *PHOX2B*-mutation carriers in adults. For cases with unexplained alveolar hypoventilation or the family of proband, both the identification of the *PHOX2B* mutation and the incorporation of capnography in polysomnography are important to improve outcomes, even in adults.

INTRODUCTION

Congenital central hypoventilation syndrome (CCHS) is a rare and life-threatening disorder due to the mutation of the paired-like homeobox 2B (*PHOX2B*) gene, presenting as an abnormal ventilatory response to hypercapnia and hypoxia.¹ Most patients with CCHS are diagnosed with hypoventilation that requires assisted ventilation during the neonatal period. The *PHOX2B* gene, which is located on chromosome 4p12 and has 3 exons, is a transcription factor that is involved in the differentiation of the respiratory control system and the

autonomic nervous system.^{2,3} To date, CCHS studies have revealed that *PHOX2B* mutations mainly occur de novo but can be inherited in an autosomal dominant with variable penetrance,⁴ and the mutation patterns (eg, expansion length of the polyalanine tracts in exon 3) are associated with disease phenotype or severity.⁵

Since the American Thoracic Society published and updated the statement on CCHS,^{6,7} CCHS and the diagnostic modality of *PHOX2B* mutations became of interest to pediatricians, physicians, and pulmonologists in the following years. Recently, cases diagnosed beyond the newborn period have been

