

Evaluation of respiratory center function in congenital central hypoventilation syndrome by monitoring electrical activity of the diaphragm

研究分担者 山田洋輔¹, 長谷川久弥²

1 東京女子医科大学東医療センター 新生児科 准講師

2 同 教授

研究要旨

先天性中枢性低換気症候群（CCHS）の早期診断のために、横隔膜電気的活動（Edi）モニタリングが CCHS の呼吸中枢機能を評価し、その低換気を再現できるかを検討した。6 例の患者では、Edi モニタリングによって、睡眠時に低換気になり、それに伴って血中炭酸ガス濃度が上昇しても呼吸賦活が起こらず低換気が遷延する、という CCHS の低換気が再現された。本検討により、Edi モニタリングが CCHS の早期診断につながることを示唆された。

A. 研究目的

先天性中枢性低換気症候群（CCHS）は呼吸中枢の先天的な障害により、主に睡眠時に低換気を呈する疾患である。CCHS の低換気は、睡眠時に低換気を呈し高 CO₂ 血症となるが、それに対する呼吸賦活は生じず低換気が遷延するという特徴がある。CCHS の確定診断は PHOX2B 遺伝子変異の検出により行われるが、国内で 150 例程度という希少疾患であることや遺伝子検査に進むための特異的な検査が少ないため、診断に難渋することが少なくない。横隔膜電気的活動(Edi)は呼吸中枢から横隔神経に出力される吸気命令である。血中 CO₂ 濃度に対する呼吸賦活を反映するため、Edi をモニタリングすることで呼吸中枢機能を評価できる。今回の研究の目的は、Edi モニタリングが CCHS の呼吸中枢機能を評価でき、CCHS の低換気を再現できるか、を検討することである。

B. 研究方法

対象は遺伝子検査により確定診断がなされている CCHS の 6 例（月齢中央値 4）である。呼吸管理を行わない状態で、Edi を覚醒時から睡眠時まで連続した 30 分間モニタリングし、SpO₂ と呼気または経皮 CO₂ を同時に測定した。覚醒時と睡眠時の Edi を比較し、睡眠時の血中 CO₂ 濃度上昇に対する Edi の上昇（ $\Delta\text{Edi}/\Delta\text{CO}_2$ ）を検討した。

C. 研究結果

覚醒時 Edi は 14.0(10.3-21.0) μV で、睡眠時 Edi は 6.7(3.8-8.0) μV と覚醒時に比べ有意に低下していた。睡眠時に Edi が低下し低換気を呈した。睡眠時の $\Delta\text{Edi}/\Delta\text{CO}_2$ は -0.1 $\mu\text{V}/\text{mmHg}$ で、睡眠時に血中 CO₂ が上昇しても Edi は上昇しなかった。検査中の平均 SpO₂ は 91.7%、経皮(呼気)CO₂ は 51 mmHg であった。

D. 考察

今回の Edi モニタリングによって、睡眠時に Edi が低下し低換気を呈し血中 CO₂ 濃度が上昇するが、それに対する呼吸賦活である Edi の上昇は起こらず低換気が遷延する、という CCHS に特異的な低換気が再現された。既報では、CCHS に呼吸管理を行いながら Edi モニタリングを行い、睡眠時に Edi が低下した、とい

う症例報告がある。しかし、呼吸管理を行っている場合は呼吸中枢機能の正確な評価は困難である。呼吸管理によって血中 CO₂ 濃度が低値になると人工呼吸器に同調するため、呼吸中枢障害がなくとも Edi は低値になる。また、呼吸管理中は血中 CO₂ 濃度が上昇しにくいいため、高 CO₂ 血症に対する呼吸中枢の評価が難しい。この研究は、呼吸管理を行わない状態で Edi をモニタリングしており、呼吸中枢機能を純粹に評価できていると考えられる。また、本法のように Edi で呼吸中枢を純粹に評価した研究は、この原著論文が初めてである。

E. 結論

Edi モニタリングにより、CCHS の呼吸中枢機能が評価でき、特異的な低換気が再現された。本研究により、Edi モニタリングが遺伝子検査を行うための根拠となりえる、つまり CCHS の早期診断につながる事が示唆された。今後は、Edi モニタリングによって低換気の重症度などを検討していく方針である。

F. 研究発表


1. 論文

Yamada Y, Hasegawa H, Henmi N, Tsuruta S, Wasa M, Kihara H, Kodera T, Kouyama T, Kumazawa K. Evaluation of respiratory center function in congenital central hypoventilation syndrome by monitoring electrical activity of the diaphragm. *Pediatrics International* 2020;60:473-4.



Original Article

Evaluation of respiratory center function in congenital central hypoventilation syndrome by monitoring electrical activity of the diaphragm

Yosuke Yamada,  Hisaya Hasegawa, Nobuhide Henmi, Shio Tsuruta, Masanori Wasa, Hirotaka Kihara, Takayuki Kodera, Toshinari Kouyama and Kensuke Kumazawa

Department of Neonatology, Tokyo Women's Medical University Medical Center East, Tokyo, Japan

Abstract **Background:** A definitive diagnosis of congenital central hypoventilation syndrome (CCHS) is made by genetic testing. However, there are only a few examinations that warrant genetic testing. Electrical activity of the diaphragm (Edi) reflects neural respiratory drive from respiratory center to diaphragm. We evaluated the function of the respiratory center in CCHS by Edi monitoring.

Methods: Monitoring of Edi was performed in six CCHS cases without mechanical ventilation. The monitoring time was 30 consecutive minutes from wakefulness to sleep. The TcPCO₂ or EtCO₂ and SpO₂ were recorded simultaneously.

Results: The Edi peak during wakefulness was 14.0 (10.3–21.0) μ V and the Edi peak during sleep was 6.7 (3.8–8.0) μ V. The Edi peak during sleep was significantly lower than the Edi peak during wakefulness, and patients were in a state of hypoventilation. Although TcPCO₂ or EtCO₂ increased due to hypoventilation, an increase in the Edi peak that reflects central respiratory drive was not observed. Δ Edi/ Δ CO₂ was $-0.06\mu\text{V}/\text{mmHg}$. Maximum EtCO₂ or TcPco₂ was 51 mmHg, and the average SpO₂ was 91.5% during monitoring.

Conclusions: We confirmed that Edi monitoring could evaluate the function of the respiratory center and reproduce the hypoventilation of CCHS. The present study suggested that Edi monitoring is a useful examination in deciding whether to perform genetic testing or not and it may lead to an early diagnosis of CCHS.

Key words congenital central hypoventilation syndrome, diagnostic method, early diagnosis, electrical activity of diaphragm, respiratory center function.

Congenital central hypoventilation syndrome (CCHS) is characterised by hypoventilation mainly during sleep due to a congenital disorder of the respiratory center.¹ The pathology of CCHS is a disorder of the ventilatory response to hypercapnia in the respiratory center. Central respiratory drive, an increase in the amount of ventilation, is not observed in spite of hypercapnia. The main treatment in CCHS is appropriate mechanical ventilation preventing hypoventilation, because there is no definitive therapy for the respiratory center. The incidence rate of CCHS is 1/150 000 and CCHS is diagnosed by exclusion of infectious, neurologic, metabolic, and respiratory diseases, so we often have difficulty in making a diagnosis of CCHS. Although a definitive diagnosis of CCHS is made by confirming *PHOX2B* gene mutation, there are not many institutions for genetic testing.² This situation is also a factor making the diagnosis difficult.

We need examinations that warrant genetic testing for early diagnosis.

Electrical activity of the diaphragm (Edi) is a myogenic potential of the diaphragm. It is measured by a special catheter that is inserted to the stomach like a nasogastric tube. It is used as a trigger for respiratory support in “neurally adjusted ventilatory assist” (NAVA) mode. It is also used for monitoring the respiratory center function, because Edi reflects the central respiratory drive in the respiratory center.³ Maximum and minimum Edi values during each breath are called Edi peak and Edi minimum. The Edi peak relates to the volume of each breath, a tidal volume increases in higher Edi peak. There are a few reports that mentioned a decrease in Edi during sleep, which led to a suspicion of CCHS.^{4,5} However, the reports are just case reports and only refer to the Edi of cases that were monitored with mechanical ventilation during sleep. We need to consider that the function of the respiratory center could be modified with mechanical ventilation and the lack of central respiratory drive in response to hypercapnia is also an important finding in CCHS. In this study, we investigated whether Edi monitoring without mechanical ventilation could evaluate the function of the respiratory center in CCHS and reproduce the clinical state of CCHS.

Correspondence: Yosuke Yamada, MD, Department of Neonatology, Tokyo Women's Medical University Medical Center East, 2-1-10 Nishiogu, Arakawa-ku, Tokyo 116-8567, Japan. Email: yamada.yosuke@twmu.ac.jp

Received 6 May 2020; revised 8 June 2020; accepted 17 June 2020.

