

先天性中枢性低換気症候群の遺伝子型と臨床型 —重症度との関連について—

研究分担者 佐々木綾子
山形大学医学部小児科学講座 准教授

研究要旨

先天性中枢性低換気症候群は神経堤の分化異常により、呼吸調節と自律神経系が障害される疾患で、*PHOX2B* 遺伝子変異が病因である。これまでに *PHOX2B* 遺伝子変異を検出した 157 例を対象とし、遺伝型と臨床型との関係および呼吸管理法について検討した。ポリアラニン伸長変異（PARM）では伸長数が大きいほど合併症も多く、覚醒時にも人工呼吸が必要な症例も認められた。一方、軽症と考えられる 25PARM を有する症例に洞不全の発症例も認められた。また、非ポリアラニン伸長変異（NPARM）では、人工呼吸器の装着を要しない軽症例から覚醒時にも人工呼吸を必要とする重症例まで存在し、多様性を認めた。近年、遺伝型と臨床型の関係についての仮説が提唱されているが、一致しない症例も認められ、今後も症例の集積が必要と考える。さらに、経年的な合併症の顕在化や呼吸症状の進行もあり、追跡調査が必要と考える。

共同研究者：
早坂清

A. 研究目的

国内の CCHS の遺伝子診断を行い、*PHOX2B* 変異を検出した症例を対象とし、遺伝型と臨床型との関係について検討することを目的とする。

B. 研究方法

患者および家族から書面にてインフォームドコンセントを得た後、末梢血を採取しゲノム DNA を抽出した。*PHOX2B* 遺伝子のすべてのイントロン-エクソン領域をポリメラーゼ連鎖反応増幅し、配列を決定した。変異を検出した症例を対象とし、遺伝型と臨床型との関係および呼吸管理法について、アンケート調査を施行した。

C. 研究結果

PARM については、以前、伸長別に臨床型（合併症や呼吸管理を含む）との関係を検討したように、25PARM では新性児期発症例、乳児期以降に発症例そして無発症例のものが存在した。発症例では男児が多く、呼吸管理は睡眠時のみ施行され、合併症は認められなかった。しかし、最近、洞不全を発症する症例も認められた。

26PARM 以上の PARM においては、欧米から 27PARM の late-onset CHS（LO-CHS）が一例報告されている。国内の症例では、全て新生児期に発症していた。ヒルシュスプルング病などの合併症も多く、24 時間人工呼吸管理が必要な症例も認められ、重症であると考えられた。

NPARM では、2021 年まで診断した 15 例について検討した。15 例中 14 例は新生時期に発症し、1 例は LO-CHS であった。変異は、ナンセンス変異が 1 例（Exon 2）、ミスセンス変異が 3 例（Exon 3）、フレームシフト変異が 11 例（Exon 3）であった。合併症として、ヒルシュスプルング病・ヒルシュスプルング類縁疾患は 15 例中 12 例であり、神経堤細胞腫瘍は 3 例に認められた。10 例は気管挿管や気管切開をしての侵

襲的人工呼吸管理であったが、NPPV や SiPAP などの非侵襲的人工換気は 3 例、酸素投与のみが 1 例、呼吸器装着をしていない症例も 1 例認めた。7 例は覚醒時にも人工呼吸管理を要していた。

D. 考察

PARM については 25PARM では合併症も殆ど認めず、人工呼吸管理を要しても睡眠時のみが多く、既報と同様で軽症と考えられた。しかし、成人発症例や洞不全を発症した症例も確認され、注意が必要である。26PARM 以上では合併症も多く、覚醒時の人工呼吸器装着例も認められ、多くは重症である。さらに、初期は睡眠時のみの人工呼吸管理から、成長とともに覚醒時にも必要とする症例も認められた。Carroll らは加齢による人工呼吸器装着時間の延長について、成長に伴い、障害部位である延髄の化学受容体への依存が亢進すること、PHOX2B 変異蛋白の経時的蓄積により障害が進行すること、更に、低酸素や高炭酸ガス血症により呼吸中枢の障害が進行することなどを考察している。一方、神経芽細胞腫など加齢に伴い顕在化する合併症も存在する。NPARM を含め、遺伝子診断時と成長後の呼吸管理法の調整や新たな合併症の顕在化などを検討するために追跡調査が必要と考える。

NPARM については、従来、重篤例が多いと報告されてきたが、酸素投与のみの呼吸管理から覚醒時にも人工呼吸管理を要する重症例まで様々であった。NPARM の遺伝型と重症度の関係について 2 つの報告がある。いずれもフレームシフトについての仮説である。

Di Lascio らは生成される蛋白が正常蛋白より伸長するか短縮するかで臨床型を分類しており、伸長型は合併症も多く重症で、短縮型は軽症と考えられると報告している。我々の症例でも、フレームシフト変異 11 例中 8 例は伸長型で、合併症も多く重症型であった。短縮型は 3 例で、2 例では合併症は認めず、非侵襲的な呼吸管理をうけており、軽症型と考えられた。短縮型の 1 例は LO-CHS であったが、合併症を認めていた。

一方、Zhou らは、Exon 1, 2 における nonsense mediated mRNA decay (NMD) を起こす変異では、異常蛋白が生成されず、軽症になると報告している。我々の症例でも NMD を惹起すると推定される変異が 1 例に認められ、ヒルシュスプルング病は合併するものの、呼吸管理は SiPAP を睡眠時に装着しているのみであり、呼吸症状は軽症と考えられた。

しかし、NPARM の LO-CHS の 1 症例は non-NMD のフレームシフト変異であったが、2 つの仮説と合致せず、個々の変異により表現型が異なるものと考えられ、今後も症例を集積し、遺伝型と臨床型の関連について検討していく必要があると考える。

E. 結論

遺伝型と臨床型との関連を明らかにするためには症例を集積していく必要性がある。さらに、経年的な合併症の顕在化や呼吸症状の進行もあり、追跡調査が必要と考える。