

先天性中枢性低換気症候群に対する横隔膜ペーシング：国内 1 例目の横隔膜埋め込み型の経験

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 講師
2 同 教授

研究要旨

先天性中枢性低換気症候群（CCHS）に対する横隔膜ペーシング（DP）が、2019年に本邦でも保険適応を取得し、保険適応承認後 1 例目の導入を行った。周術期を含め治療を中断するような有害事象はなかった。覚醒時の低換気に対しても容易に呼吸管理を行うことができ、低換気の改善、それによって生じていた肺高血圧も改善傾向となった。本法は横隔膜埋め込み型のペーシングシステムであり、従来行われてきた横隔膜神経埋め込み型と異なるものである。横隔膜神経埋め込み型と比較して、ペーシングの設定期間が短いなどの利点もあり、今後 CCHS においても有用な選択肢となると考えられた。

A. 研究目的

先天性中枢性低換気症候群(CCHS)の低換気は、重症例では睡眠時のみでなく覚醒時にも認める。覚醒時の低換気がある患者は肺高血圧、心不全に進展する可能性があるため、呼吸管理が必要である。呼吸管理法の一つに横隔膜ペーシング(DP)があり、人工呼吸器より携帯性に優れ、覚醒時や外出中の呼吸管理が容易である。DPには横隔膜埋め込み型と横隔膜神経埋め込み型システムがある。横隔膜埋め込み型は、横隔膜に電極を埋め込み、電極が接続された体外式パルス発生器を用いて直接電気刺激を伝える。横隔膜神経埋め込み型は、横隔膜神経にレシーバー付きの電極を埋め込み、経皮的にレシーバー体内にレシーバーを埋め込み、体外式アンテナから電気刺激を行う。2019年に本邦で横隔膜埋め込み型 DP (NeuRx) の保険適応が認められ、今回本邦 1 例目の DP 導入を行った。検索しうる範囲では、横隔膜埋め込み型 DP を遺伝子変異のある CCHS に使用したのは海外を含めてもまだ数例しかない。

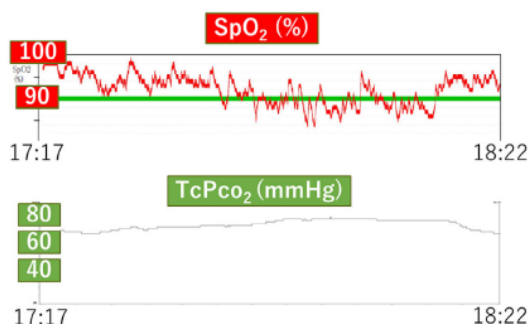
B. 研究方法

33 歳女性、出生直後から低換気があり、PHOX2B に 27PARM の遺伝子変異のある CCHS の診断となった。覚醒時の低換気を認めていたが、睡眠時のみ気管切開からの人工呼吸管理を行っていた。32 歳時、感冒後に肺高血圧(TPG106mmHg)、心不全となったことを契機に、覚醒時の呼吸管理を行うため DP を導入することとなった。埋め込み手術は順天堂大学で行った。術式は腹腔鏡下横隔膜ペーシング埋め込み術で、麻酔は筋弛緩剤を使用せず、硬膜外麻酔、腰椎麻酔と全身麻酔を併用した。横隔膜を露出し、電気刺激に対して収縮が最強になる横隔膜の部位に電極を植え込んだ。術後経過は良好で、術後 3 日に東京女子医科大学東医療センターに転院し、術後 4 日から設定等の調整を行う DP のコンディショニングを開始した。

C. 研究結果

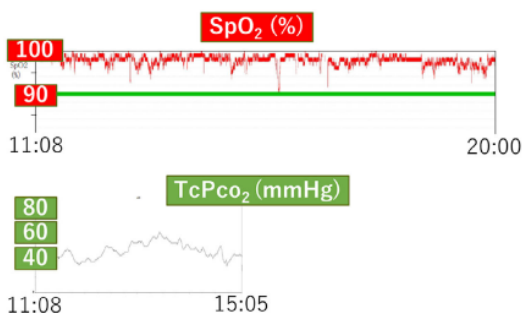
DP 開始前の覚醒時の平均 SpO₂ は 92.1%、経皮 CO₂ は 67.4mmHg であった (Figure b)。DP を開始後は日ごとに徐々に設定を強め使用時間を延長した。術後 19 日目の退院時には、強い自覚症状はなく連続 12 時間使用可能となった。その間の平均 SpO₂ は 97.8%、経皮 CO₂ は 46.8mmHg と、覚醒時低換気は改善した(Figure c)。肺高血圧も改善し TPG は 48mmHg であった。現在は当院と横浜市立大学市民総合医療センターにて外来フォロー中で、外出中なども含め良好な呼吸状態が保たれている。

	Monitoring Time	Average	Maximum	Minimum
SpO ₂	1 hr 5 min	92.1%	99.0%	84.0%
TcPco ₂	1 hr 5 min	67.0 mmHg	72.0 mmHg	41.0 mmHg



b Trend graph of SpO₂ and TcPco₂ without diaphragm pacing

	Monitoring Time	Average	Maximum	Minimum
SpO ₂	8 hr 51 min	97.8%	100.0%	91.0%
TcPco ₂	3 hr 57 min	46.6 mmHg	59.0 mmHg	34.0 mmHg



c Trend graph of SpO₂ and TcPco₂ with diaphragm pacing

D. 考察

CCHS 患者は、通常は人工呼吸器を用いて気管切開から、または鼻マスク等から換気をされている。しかし、両方の方法とも人工呼吸器だけでなく、回路や加温加湿器などの不ぞ品も必要であり、覚醒時に呼吸管理をするのは容易ではない。これまでは CCHS における覚醒時の低換気は治療の必要性は感じながらも、実際に行うことが難しいものであった。DP は従来の人工呼吸器より携帯性に優れ、覚醒時の呼吸管理が容易となる。本症例においても DP 導入後に覚醒時低換気が改善し、肺高血圧も改善したため、予後改善に寄与すると考えられた。

横膈神経埋め込み型は先に開発された経緯や皮下に電極がでないため感染しにくいなどのメリットがあり、CCHS においては主に選択されてきた。しかし、横膈神経埋め込み型は、術後ペーシングを開始するまで数週間、コンディショニングを終えるまでに数か月かかることや、比較的大きな体外式アンテナを 2 つ体表に貼付する必要がある。一方、横膈膜埋め込み型は本症例のように術後数日からコンディショニングを開始し数週間までに終了できることや小さな体外式パルス発生器を接続するだけでよいという利点がある。本症例により CCHS においても有効な選択肢になることが示唆された。

E. 結論

国内 1 例目として、CCHS に横膈膜埋め込み型 DP を導入した。重篤な有害事象はなく、覚醒時の低換気に対して呼吸管理を容易に行うことができ、低換気による肺高血圧も改善傾向となった。今後は、本邦において横膈膜埋め込み型 DP の症例を増やし、横膈膜埋め込み型の効果と適応について詳細に検討する方針である。


F. 研究発表

1. 論文

Yamada Y, Hasegawa H, Ochi T, Yamataka A, Ueda N. Diaphragm pacing for congenital central hypoventilation syndrome: A novel case of pacing implanted into the diaphragm. *Pediatr Int.* 2021; (in press) doi:10.1111/ped.14915



Clinical Notes

**Diaphragm pacing for congenital central hypoventilation syndrome:
A novel case of pacing implanted into the diaphragm**Yosuke Yamada,¹  Hisaya Hasegawa,¹ Takanori Ochi,² Atsuyuki Yamataka² and Naohisa Ueda³¹Department of Neonatology, Tokyo Women's Medical University Medical Center East, ²Department of Pediatric General and Urogenital Surgery, Juntendo University School of Medicine, Tokyo, ³Department of Neurology, Yokohama City University Medical Center, Yokohama, Japan**Key words** congenital central hypoventilation syndrome, diaphragm pacing, hypoventilation during wakefulness, pulmonary hypertension.

In severe cases of congenital central hypoventilation syndrome (CCHS), hypoventilation is observed not only during sleep but also during wakefulness. Patients with hypoventilation during wakefulness need mechanical ventilation to prevent possible progression to pulmonary hypertension (PH) or cor pulmonale.¹ Diaphragm pacing (DP) is one of the respiratory cares used with CCHS. The DP is more portable than the home ventilator, so it is easy to ventilate during wakefulness. It includes pacing implanted into the diaphragm (DP-ID) and pacing implanted into the phrenic nerve (DP-IP) (Fig. 1a).^{2,3} In 2019, the NeuRx DP system (Synapse Biomedical Inc., Oberlin, OH, USA) DP-ID was approved to be covered by medical insurance in Japan. Here, we report the first case of implanting this system for CCHS in Japan. To the best of our knowledge, there are only a few reports of DP-ID being implanted for CCHS with *PHOX2B* gene mutation in and outside of Japan.

The patient, a 33-year-old woman, presented with hypoventilation soon after birth and was diagnosed with CCHS with a *PHOX2B* gene mutation of 27 polyalanine repeat expansion mutation. Although she had hypoventilation during wakefulness, she was ventilated via tracheostomy only during sleep because it was difficult to carry and use the home ventilator outside home. She decided to receive implanting DP-ID, because the cor pulmonale due to progressive PH (tricuspid regurgitation pressure gradient: TRPG 106 mmHg) was observed when she had a cold at the age of 32. After controlling PH by using mechanical ventilation during wakefulness, laparoscopic DP implant surgery was performed at Juntendo University Hospital. It was under general, epidural, and spinal anesthesia, without using muscle relaxant. The diaphragm was exposed and four electrodes were implanted into the diaphragm where the strongest contraction to electrical

stimulation occurred. The postoperative course was uneventful, and the patient was transferred to Tokyo Women's Medical University Medical Center East (TWMU-MCE) on postoperative-day (POD) 3 for conditioning DP; adjusting the setting and pacing time. Before beginning DP, the average transcutaneous O₂ saturation (SpO₂) and transcutaneous partial pressure of CO₂ (TcPco₂) during wakefulness were 92.1% and 67.0 mmHg, respectively (Fig. 1b). We strengthened the setting and extended the pacing time gradually, day by day. She could be ventilated with DP for over 12 consecutive hours without severe complaints by the time of discharge, on POD 19. Her hypoventilation during wakefulness improved with DP, the average SpO₂ and TcPco₂ during DP was 97.8% and 46.8 mmHg, respectively (Fig. 1c). The tidal volume with DP was 381 mL, 7.4 mL/kg (the setting: Amplitude 16 mA, pulse width 130 μ s, respiratory rate 16/min, inspiration time 1.1 s, pulse frequency 10 Hz, pulse ramp 10). Her PH also improved and the TRPG was 48 mmHg. Now, she is being followed at TWMU-MCE and Yokohama City University Medical Center and has maintained good respiratory condition during DP for 6 months after surgery.

Congenital central hypoventilation syndrome patients are usually ventilated with the home ventilator via tracheostomy or via nasal masks. It is not easy to use the home ventilator while going out or during daytime activities in the house, because these methods need not only the ventilator but also accessories (e.g. circuits and humidifiers).¹ It has therefore been difficult to treat hypoventilation during wakefulness for many CCHS patients like our case, even if they wanted this. We can now treat hypoventilation during wakefulness appropriately by using DP. After conditioning DP, hypoventilation during wakefulness and PH improved in our case. Diaphragm pacing can improve the quality of life during wakefulness and we will also try to wean patients from the ventilator during night-time by extending the pacing time.

DP-IP had been mainly selected in CCHS, because DP-IP was developed earlier than DP-ID and local infection occurred less because the electrodes were not exposed subcutaneously.⁴ However, it takes several weeks to begin pacing, and several

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

Received 13 April 2021; revised 7 June 2021; accepted 7 July 2021.

© 2021 Japan Pediatric Society