

# 先天性中枢性低換気症候群(Congenital Central hypoventilation syndrome: CCHS)

東京女子医科大学東医療センター新生児科

第1版 2014年1月

第2版 2015年11月

## 1. 定義・概念

CCHS は延髄にある呼吸中枢が先天性に障害されており、主に睡眠時の無呼吸、低換気を認める疾患です。呼吸中枢の障害により、高二酸化炭素血症や低酸素血症に対して呼吸努力が生じないために低換気が生じると考えられています。低換気は重症であり、また呼吸中枢への有効な治療法はないため、長期的な人工呼吸管理が必要です。海外では5~20万人に1人の割合で発生するとされていますが、国内の詳細なデータはなく、日本では遺伝子による診断がされている患者さんが約100人程度(2014年時点)となっています。原因は *PHOX2B* 遺伝子の異常が特定されていますが、90%以上は孤発例(非遺伝性)です。呼吸中枢による呼吸調節は自律神経という神経系に属していますが、CCHS では他の自律神経の障害を合併することがあります。その合併症には、巨大結腸症(Hirschsprung 病)、神経芽細胞腫、中枢神経障害(発達遅滞、てんかん)、不整脈、発汗異常、体温調節異常などがあります。

## 2. 症状

### 1) 呼吸器系における症状

ほぼ全例の患者さんに認める症状は、睡眠時の無呼吸、低換気です。これは、睡眠中の呼吸調節は、そのほとんどを延髄の呼吸中枢が担っているためです。また、低換気となり高二酸化炭素血症、低酸素血症となっても呼吸苦が生じませんので、人工呼吸管理がされていない場合は自力では低換気から回復できません。覚醒時は延髄以外にも大脳などからの呼吸調節も加わるため低換気が起きない患者さんが多いですが、重症例では覚醒時にも低換気となる方もいます。低換気の重症度は遺伝子変異型と関連があるとされ、後述する 27PARM 以上の遺伝子型の患者さんでは常時低換気を認める可能性があります。テレビを見る、勉強をするなどの意識が集中しているときに低換気になる事が多いです。私たちの研究では、それまでではないとされていた覚醒時の低換気を認める患者さんがいることがわかってきており、覚醒時の詳細な評価が重要です。低換気による低酸素血症、高二酸化炭素血症が蓄積すると全身へ影響が及ぶこととなり、心不全や中枢神経障害などの臓器障害に進展します。成長発達障害、学業成績不振などを認める例も多く、これらも低換気の影響と考えられています。

### 2) 合併症による症状

それぞれの合併症に応じた症状を認めます。代表的な合併症である、巨大結腸症は頑固な便秘、腹部膨満などを認めます。また、最近では気管・気管支軟化症を合併する患者さんがいることがわかってきており、特別な呼吸管理を必要とする場合があります。

## 3. 検査

### 1) 遺伝子学的検査 (*PHOX2B* 遺伝子変異)

CCHS の患者さんは *PHOX2B* 遺伝子の異常を有することが多く、血液検査でこの遺伝子

異常が検索できます。*PHOX2B* 遺伝子は染色体 4p12 に位置しており、呼吸中枢の形成および自律神経系の分化誘導に重要な役割をしめしています。最も多い異常はこの遺伝子の中にあるポリアラニン鎖という部位が増えてしまう（伸長する）タイプです。通常は 20 ポリアラニン鎖という長さですが、CCHS の患者さんは 25 から 33 ポリアラニン鎖まで伸長しています。この伸長変異のことを **polyalanine repeat expansion mutation: PARM** と呼びます。ポリアラニン鎖が長いほど、臨床的に重症であることや合併症が出現しやすいことがわかっています。また、25 ポリアラニン鎖（25PARM）の症例は軽症型とされており、新生児期以降に発症する型（late onset 型）や感冒時のみ呼吸管理を必要とする方がいます。また、*PHOX2B* 遺伝子異常には PARM 以外の型があり、non-PARM という分類があります。

稀ですが遺伝性かどうかや、軽症例でこの先に発症する可能性があるかどうかなどを判断するために、ご家族の方の検査も行うことがあります。

## 2) 呼吸生理学的検査（炭酸ガス換気応答試験 Ventilatory Response to CO<sub>2</sub>: VR CO<sub>2</sub>、横隔膜電気的活動 Electrical activity of the diaphragm: Edi モニタリング）（別項「呼吸ドック」参照）

呼吸中枢は血中二酸化炭素濃度が上昇すると換気量を増加させる生理的反応をもっています。VR CO<sub>2</sub>はこの反応を利用した検査であり、CCHS によって障害されている呼吸中枢を直接的に評価できる検査です。閉鎖回路を用いて体内に二酸化炭素を貯めていき、その際の換気量がどのくらい増加したかを測定します。

Edi モニタリングは、呼吸中枢から横隔神経を通じて横隔膜に出力される呼吸命令を電気信号で検知するもので、睡眠時にしっかり呼吸命令が出ているかを調べる検査です。Edi モニタリングでは呼吸中枢の二酸化炭素だけでなく酸素への反応性も評価できる特徴があります。

CCHS の患者さんはこれらの検査で呼吸中枢の反応が極めて低いことが私たちの研究でわかっています。

## 3) そのほかの呼吸系の検査

ポリソムノグラフィやパルスオキシメータによる経皮的動脈血酸素飽和度（SpO<sub>2</sub>）モニタリングなどがあります。ポリソムノグラフィは睡眠中に、SpO<sub>2</sub>、脈拍数、脳波、筋電図、気流モニタなどを監視する検査です。睡眠時無呼吸の鑑別に行われますが、CCHS においては低換気が生じると SpO<sub>2</sub> が著明に低下し人工呼吸器が必要になることが多いため施行できない場合があります。その際には SpO<sub>2</sub> の連続記録解析により簡易的に評価をしますが、CCHS と確定診断できる検査ではありません。

## 4) 合併症の検査

それぞれの合併症に対しての検査を行います。主な合併症については、疑わせる症状がなくても否定しておく必要があります。

## 4. 治療・管理方法

CCHS は現時点では根治療法はないため、管理の中心は睡眠時などの低換気が起きうる際に人工呼吸器にて呼吸をさせることとなります。いかに低換気の状態を作らないか、低換気の蓄

積を防ぐか、ということが長期予後に影響があるとされています。

#### 1) 気管切開

頸から気管に切開を行い、気管切開チューブにて気道を確保し呼吸をさせる方法です。CCHS においては人工呼吸器の着脱頻度が高く、確実な呼吸管理が予後に影響しますので、多くの患者さんが気管切開管理をうけています。最近の国内の研究では、生後早期に気管切開管理を開始した患者さんの方が、鼻・口鼻マスクからの呼吸管理を行っている患者さんより神経発達が良好であったというデータが発表されました。私たちも乳幼児期の呼吸管理方法としては第一選択と考えています。デメリットである発声の問題に関しては、気管切開中はスピッキングバルブという一方向弁のついた気管切開チューブにつける蓋を使用することで発声練習が可能になります。

#### 2) 非侵襲的用圧換気療法

鼻マスクや口鼻マスクから人工呼吸器による呼吸をさせる方法です。気管切開が不要であることやその見た目から簡便な方法ととらえられがちですが、人工呼吸器を装着する意義がわからない乳幼児ではかえって難しくなることが多いです。また、風邪などで気道分泌物が多いときや気道病変などの合併があるお子さんでは、マスクからの圧が届かなくなり有効な換気とならないこともあります。また、マスクによる顔面の圧排から顔面骨の変形をきたし、そのために手術を必要とすることや、変形が残る患者さんもいます。そのため、人工呼吸器の必要性を理解でき、さらに顔面骨の成長が進み変形しにくくなる学童期以降には有効な呼吸管理法といえます。

#### 3) 横隔膜ペーシング

主な呼吸筋である横隔膜に電極を埋め込み電気刺激を行うことで、呼吸運動を発生させる仕組みです。日本では保険適応がないため、この方法で管理されている方は極めて少ないです。海外では有効な方法とされており、今後は日本でも普及する可能性があります。

#### 4) 薬物治療

新生児の無呼吸発作に用いられる、アミノフィリン、ドキサプラム、カフェイン製剤などは CCHS では効果がありません。これらの薬剤が効果がないことで、CCHS が疑われることもあります。海外では、女性ホルモン製剤であるデソゲストレルが CCHS の呼吸中枢の反応性を上昇させたという報告があります。今後、治療薬になりえるかデータの蓄積が期待されます。

#### 5) 合併症の治療、管理

それぞれの合併症に応じた治療が行われます。巨大結腸症では外科手術が原則必要になります。不整脈では心臓ペースメーカーを使用している患者さんもいます。

### 5. 予後

疫学と同様に予後における正確な統計はありません。2006 年全国調査では、37 症例中 22 例

(59%) が障害なく生存、8 例(22%)が障害あり生存、7 例 (19%) が死亡という結果でした。しかし現在は、呼吸管理法の改善や在宅医療機器の進歩により改善傾向にあり、その傾向は今後も続くと考えられます。就学、就職など良好な社会生活を送る患者さんも多くいます。

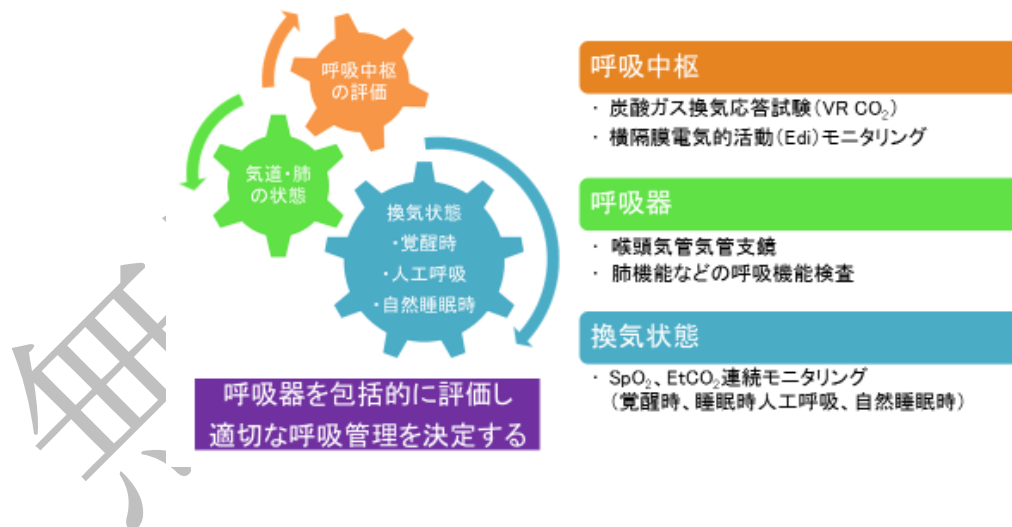
## 6. 当科の取り組み

私たちは CCHS の診療に力をいれており、以下のような独自の取り組みを行うことで、患者さんやご家族のみなさんがよりよい生活をおくれるようにサポートしています

### 1) CCHS 呼吸ドック

CCHS はまだ病態が明らかになっていない部分が多いことや、希少疾患であるため、標準的な管理方法が定まっていません。そのため、各主治医の先生が知恵をしばって治療にあたっていますが、管理に難渋することや施設間の違いが大きいのが現状です。そこで当科では、CCHS の呼吸に関して包括的に評価し管理方針を検討する CCHS 呼吸ドック（人間ドックの呼吸版というイメージです）を開発し、普及を始めました。上述のように気管・気管支軟化症のために特別な呼吸器設定を必要とする患者さんや、覚醒時の低換気が後から判明し呼吸管理法の変更を必要とする患者さんがいることがわかってきています。別項目で「CCHS 呼吸ドック」の内容とその効果の抜粋を解説していますので、参考にしてください。呼吸ドックの受診は主治医の先生から当科までご相談ください。呼吸ドックを受けたことで、新たな合併症が判明することや呼吸器設定の見直しができ、呼吸管理にお役立ていただいています。

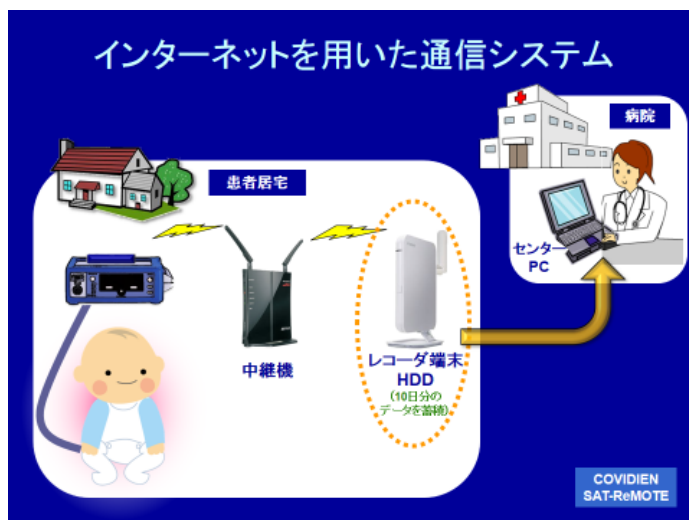
## CCHS呼吸ドックのイメージ



### 2) 遠隔在宅モニタリング

CCHS は、病院を退院し自宅での生活が始まってからどのような管理を行うか、いかに低換気を蓄積させないことが大切です。私たちは CCHS の患者さんたちの在宅管理を、遠隔在宅モニタリングという方法で見守っています。インターネット回線を通じて、自宅のパルスオキシメータのデータを病院で遠隔受診し、実際に在宅で行われている呼吸管理をみることが出来ます。この方法で、知らず知らずのうちに低換気が積み重なっていくことを防ぐことを目指しています。現在は、この遠隔在宅モニタリングには保険適応がないため、適応拡大にむけて働きかけを行っています。また、在宅診療を行っている診療所とデータ共有の試み

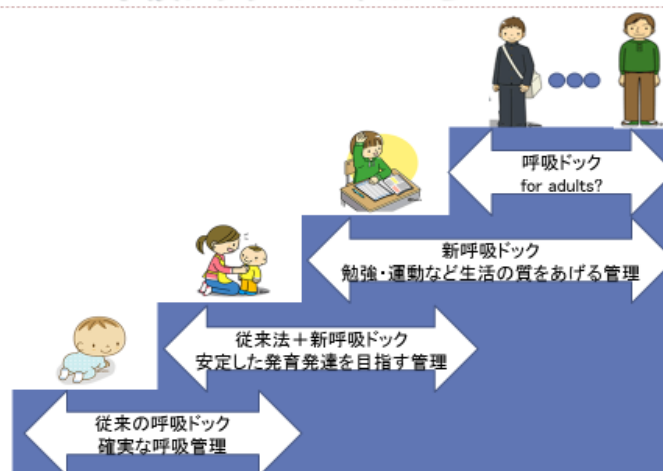
も開始しています。



### 3) 今後の取り組み

呼吸ドックなどを通して適切な呼吸管理法をさらに追及し、呼吸管理の不具合による発達障害やそのほか全身へのダメージが蓄積することを防ぐことを目標にしています。現在の呼吸ドックは主に乳幼児向けですが、現在学童期向けの呼吸ドックを作成中です。こちらは運動時の呼吸状態を評価することを目指しています。

## CCHS呼吸ドックのこれから



### 4) 患者さんのご紹介について

CCHS 疑いの患者さんの確定診断のための検査、CCHS 呼吸ドックのご依頼などのご紹介はもちろん、CCHS についての質問や呼吸管理についてのご相談も随時承っております。主治医の先生から、当科山田洋輔までご連絡ください。

CCHS についてさらに詳細な内容は、

「小児慢性特定疾病情報センターホームページ」の CCHS の項も参考にしてください。

[http://www.shouman.jp/details/3\\_3\\_3.html](http://www.shouman.jp/details/3_3_3.html)