

先天性中枢性低換気症候群の疾患像と発達予後への 影響因子の検討

(中間報告)

群馬大学大学院医学系研究科小児科	緒方朋実
群馬大学大学院医学系研究科小児科	村松一洋
大阪大学大学院医学系研究科内科系臨床医学専攻情報統合医学小児科	苛原香
群馬大学大学院医学系研究科小児科	荒川浩一

Analysis of the prognostic factor on developmental outcome and disease survey in congenital central hypoventilation syndrome (CCHS)

Department of Pediatrics, Graduate School of Medicine, Gunma University,	OGATA, Tomomi
Department of Pediatrics, Graduate School of Medicine, Gunma University,	MURAMATSU, Kazuhiro
Department of Pediatrics, Graduate School of Medicine, Osaka University,	IRAHARA, Kaori
Department of Pediatrics, Graduate School of Medicine, Gunma University,	ARAKAWA, Hirokazu

要約

先天性中枢性低換気症候群は睡眠および覚醒時の無呼吸を特徴とする稀な疾患である。罹患児の発達予後に関するデータは非常に少ない。欧米では気管切開管理による呼吸管理が中心であるが、本邦では本疾患に対する診療管理方針に一定の基準がなく、マスク換気による非侵襲的な呼吸管理症例も多い。出生直後から発症することが多い本疾患では、いかに低酸素エピソードによる中枢神経合併症を防ぐかが診療のポイントとなる。本研究では発達予後に影響を及ぼす要因を見出し、適切な治療管理方法を策定する。

【キー・ワード】 先天性中枢性低換気症候群, 発達予後, 気管切開, マスク換気

Abstract

Congenital central hypoventilation syndrome (CCHS) is very rare disease characterized by the central apnea during sleep, and also daytime in some cases. There are few studies about the development prognosis of CCHS. In European Union and North America, respiratory ventilation is managed by tracheotomy. Otherwise in Japan, there is no guideline of CCHS respiratory management. Many children are cared for central apnea by noninvasive positive pressure ventilation using facial mask. It is important to prevent the developmental complications by the hypoxemia condition occurred after the perinatal period soon. The objective of this study is to find

the prognostic factor on developmental outcome and disease survey in CCHS and lead to an appropriate management for CCHS.

【 Key words 】 congenital central hypoventilation syndrome, psychomotor development, tracheotomy, mask ventilation NIPPV

はじめに

先天性中枢性低換気症候群 (congenital central hypoventilation syndrome 以下 CCHS) は先天性の呼吸中枢障害により、睡眠時の無呼吸あるいは低換気を起こす疾患である。非常に稀な疾患で、その出生頻度は 5~20 万人に 1 人とされている。

欧米では診断・治療ガイドラインが作成され、治療センターも集約化されており、生命維持からいかに中枢神経ダメージを防ぐかに焦点が移っている。一方、わが国では診療管理方法に一定の基準がなく、CCHS 患者数や疾患像、発達予後の正確な把握にも至っていないのが現状である。我々は CCHS の疾患像と発達予後に影響する因子を見出すことを目的として調査を行った。

方法・結果

1. 予備調査

まず CCHS の呼吸管理方法と発達予後の関連を調べるため、予備調査を行った。

【対象・方法】群馬県・東京近郊の臨床的・遺伝学的に診断された CCHS 患者 23 症例を対象とし、主治医に対してアンケート調査を行った。

【結果】生後 3 ヶ月までの気管切開による確実な呼吸管理が発達予後を改善、中枢神経合併症の予防が期待でき、マスク換気は最も知的発達遅滞の危険率が高いとの結果を得た。

2. 全国調査 (一次)

予備調査の結果を確実なものにするために全国調査を行った。

【対象・方法】日本小児科学会専門医研修指定病院の 519 施設にある小児に関わる診療科 (小児科, 新生児科, 小児外科, 集中治療科) に対して調査票郵送により、CCHS への診療経験の有無についてのアンケート調査を行った。

【結果】81.3%の回答率により CCHS を診療中もしくは過去に診療経験のある症例を把握することができた。主に通院している診療科は小児科に限らず、ヒルシュスプルング病といった外科治療を必要とする消化器疾患を合併しているために小児外科が管理している症例、気管切開の関係から集中治療科が管理する症例が多数存在した。中には療育病院や開業医 (主に内科) へ通院している症例も存在した。

3. 全国調査（二次）：現在調査中

一次調査で回答した主治医に対して詳細調査を行った。

【対象・方法】一次調査ならびに追跡調査により判明した CCHS 患者の主治医に対して詳細なアンケートを行った。

【調査内容】診断，治療，神経学的評価，社会福祉制度の利用状況

【結果】発症時期は出生直後が 67%で，90%以上が生後 1 ヶ月以内であった。呼吸管理法は 57%が気管切開，27%はマスク換気，16%は気管切開からマスク換気に移行していた。睡眠時だけでなく，覚醒時にも低換気を呈する症例は 24%に認めた。運動発達遅滞は 15%程度であったのに対して，知的発達遅滞は 58%に上った。

気管切開時期と発達予後の関連を就学児で検討すると，気管切開時期が早期であるほど発達予後が良好であった。しかし予備調査の結果と異なり，マスク換気でも発達予後が良好な症例も認められた。

なお本研究は群馬大学疫学倫理委員会の承認を得て実施したものである。

引用文献

- Gozal D. (1998) Congenital central hypoventilation syndrome: an update. *Pediatr Pulmonol* 26:273-82.
- 長谷川久弥, 川寄一輝, 井上壽茂, ら. (2008) 先天性中枢性肺胞低換気症候群 (オンディーヌの呪い) の全国アンケート調査. *小呼誌* 19:80-4.
- 早坂清, 荒井博子, 吉田悠紀, ら. (2011) 先天性中枢性低換気症候群における PHOX2B 遺伝子異常について. *日児誌* 115:769-776
- 苛原香, 緒方朋実, 村松一洋, ら. (2015) 本邦における先天性中枢性低換気症候群の精神発達予後と呼吸管理. *脳と発達* 47:343-7
- Kam K, Bjornson C, Mitchell I. (2014) Congenital central hypoventilation syndrome; Safety of early transition to non-Invasive ventilation. *Pediatr Pulmonol* 49:410-3.
- Marcus CL, Jansen MT, Poulsen MK, et al. (1991) Medical and psychosocial outcome of children with congenital central hypoventilation syndrome. *J Pediatr* 119:888-95.
- 村松一洋, 村松礼子, 澤浦法子, ら. (2012) 先天性中枢性肺胞低換気症候群の小児慢性特定疾患登録データによる疫学的動態の検討. *小呼誌* 23:8-14.
- 村松一洋, 緒方朋実, 荒川浩一. (2014) 先天性中枢性低換気症候群 (CCHS). *呼吸* 33(11):1141-1146
- Oren J, Kelly DH, Shannon DC. (1987) Long-term follow-up of children with congenital central hypoventilation syndrome. *Pediatrics* 80:375-80.
- Ruof H, Hammer J, Tillmann B, Ghelfi D, Weber P. (2008) Neuropsychological, behavioral, and adaptive functioning of Swiss children with congenital central hypoventilation syndrome. *J Child Neurol* 23:1254-9.
- Silvestri JM, Weese-Mayer DE, Nelson MN. (1992) Neuropsychologic abnormalities in children

- with congenital central hypoventilation syndrome. *J Pediatr* 120:388-93.
- Tibballs J, Henning RD. (2003) Noninvasive ventilatory strategies in the management of a newborn infant and three children with congenital central hypoventilation syndrome. *Pediatr Pulmonol* 36:544-8.
- Vanderlaan M, Holbrook CR, Wang M, Tuell A, Gozal D. (2004) Epidemiologic survey of 196 patients with congenital central hypoventilation syndrome. *Pediatr Pulmonol* 37:217-29.
- Weese-Mayer DE, Berry-Kravis EM, Ceccherini I, Keens TG, Loghmanee DA, Trang H (2010) ATS Congenital Central Hypoventilation Syndrome Subcommittee. An official ATS clinical policy statement: congenital central hypoventilation syndrome genetic basis, diagnosis, and management. *Am J Respir Crit Care Med* 181:626-44.
- Weese-Mayer DE, Berry-Kravis EM, Marazita ML. (2005) In pursuit (and discovery) of a genetic basis for congenital central hypoventilation syndrome. *Respir Physiol Neurobiol* 149:73-82.
- Zelko FA, Nelson MN, Leurgans SE, Berry-Kravis EM, Weese-Mayer DE. (2010) Congenital central hypoventilation syndrome: neurocognitive functioning in school age children. *Pediatr Pulmonol* 45:92-8.