

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

群馬大学大学院医学系研究科小児科	緒方 朋実
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	村松 一洋
群馬大学大学院医学系研究科小児科	荒川 浩一

Analysis of prognostic factors for developmental outcomes and disease survey in congenital central hypoventilation syndrome

Department of Pediatrics, Graduate School of Medicine, Gunma University,	OGATA, Tomomi
Department of Pediatrics, Graduate School of Medicine, Osaka University,	IRAHARA, Kaori
Department of Pediatrics, Graduate School of Medicine, Gunma University,	MURAMATSU, Kazuhiro
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(CCHS)は睡眠時の無呼吸・低換気の特徴とする稀な疾患である。CCHS児の発達予後に関するデータは少なく、呼吸管理方法との関連を示したデータはほとんどない。欧米では気管切開による人工呼吸器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、マスクによる非侵襲的な人工呼吸器管理をされている症例も多い。出生直後から発症することが多い本疾患では、乳幼児期の低酸素エピソードによる中枢神経合併症をいかに防ぐかがポイントとなる。本邦における88名のCCHS罹患した就学児を統計学的に検討したところ、生後3か月未満からの気管切開による人工呼吸器管理を行った群が、生後3か月以降からの気管切開管理群やマスク換気症候群と比較して、発達予後が最も良好であることが示唆された。

【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 a very rare disease characterized by apnea during sleep. There are few studies on the developmental prognosis of patients with CCHS. In Europe and America, ventilation via tracheotomy is the main treatment administered to these patients. In Japan, there is no guideline for respiratory management of CCHS. Many children are cared for by noninvasive ventilation methods such as bilevel positive airway pressure(BiPAP). However, prevention of the central nervous system complications caused by the anoxia that often

occurs soon after birth is important. We found that a group of patients treated using positive pressure ventilation via tracheotomy in the first three months of life had better developmental prognoses than a group of patients managed via tracheostomy after three months of age and a group of patients treated using ventilation by mask BiPAP.

【Key words】 Congenital central hypoventilation syndrome(CCHS), intellectual development, tracheostomy, bilevel positive airway pressure(BiPAP)

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。翻って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べく調査を行った。なお本研究は群馬大学疫学倫理委員会の承認を得ている。

方法・結果

1. 予備調査 (2013 年 9 月~11 月)

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・東京近隣の臨床的・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 か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. 一次全国調査 (2013 年 11 月~2014 年 7 月)

予備調査の結果を確実なものにするべく大規模な全国調査を行った。

【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, 小児神経科) に対してハガキにより、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、Hirschsprung 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、気管切開管理の流れ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. 二次全国調査 (2014年7月～2015年10月)

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。得られた情報を統計学的に検討した。すべての統計に SPSS(IBM)を使用した。

【調査内容】 診断、治療、神経学的評価 (在籍学校、運動発達、知的発達)、社会福祉制度の利用状況

【結果】 国内に 136 名の CCHS 患者が存在し、そのうち 129 名 (回答率 94.9%) から詳細な情報を得ることができた。死亡症例 5 例と過去の詳細が不明であった 1 例を除く 123 例で検討した。CCHS の診断には約半数で *PHOX2B* 遺伝子検査が行われていた(図 1: 診断デバイス)。年齢分布と治療初期の呼吸管理を図 2 (調査時年齢と呼吸管理方法) に示す。0 歳から 31 歳の CCHS 患者が確認された。治療初期の呼吸管理方法としては、マスクでの在宅用人工呼吸器が出始めた時期からマスク換気症例が増加している。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。気管切開群とマスク換気群では性別、調査時年齢に有意差を認めなかった。発症時期は出生直後が 67%で、90%以上が生後 1 か月以内に発症しており、うち 75.5%が生後 3 か月未満に診断されていた。

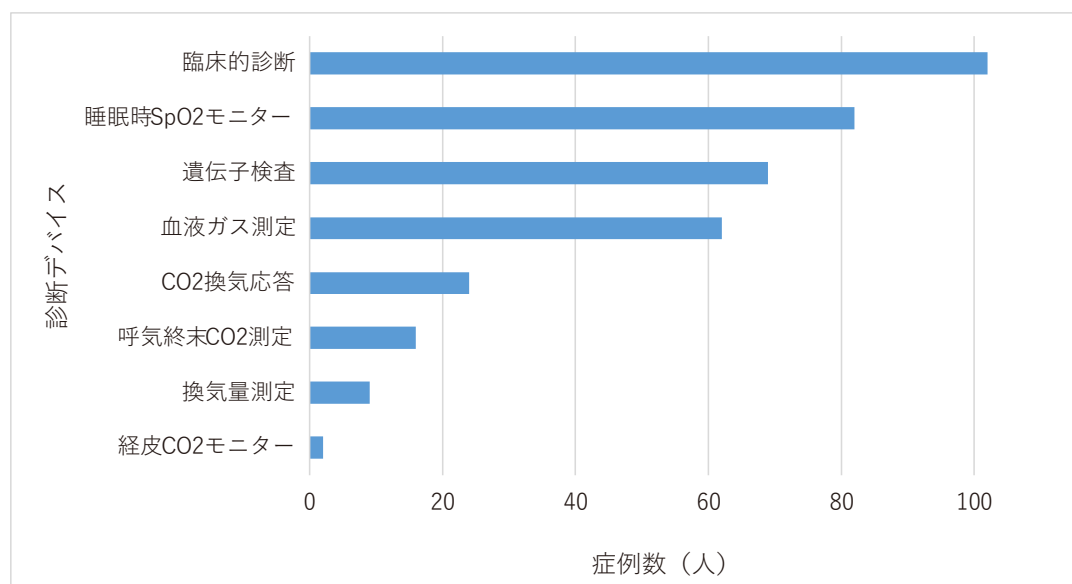


図 1 診断デバイス

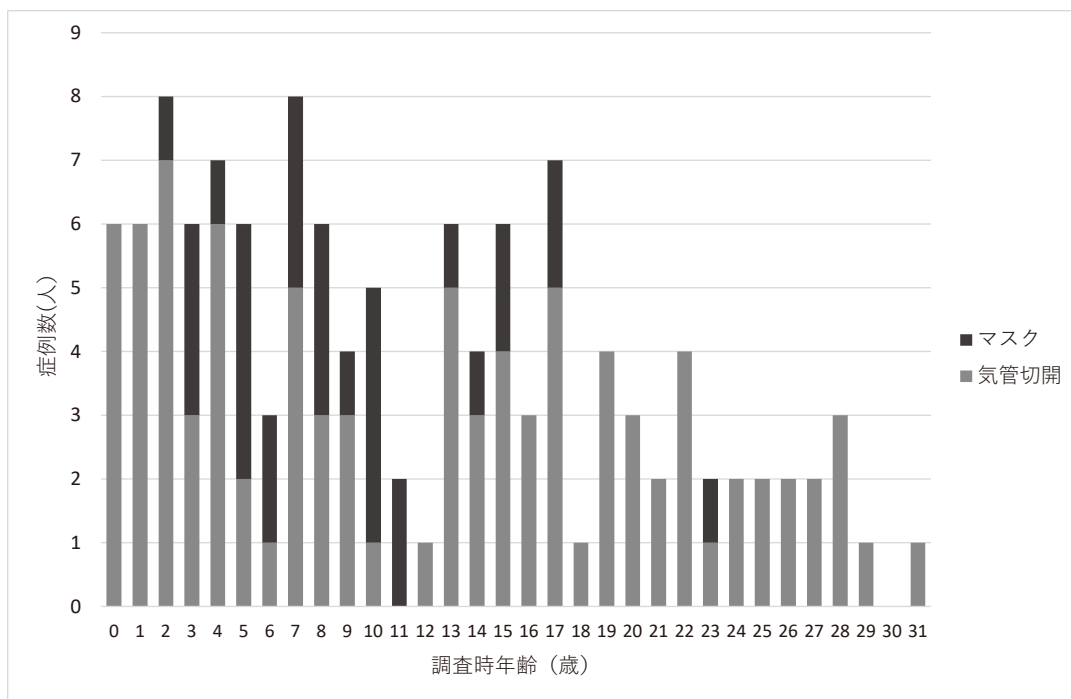


図 2 調査時年齢と呼吸管理方法

合併症には Hirschsprung 病や覚醒時低換気, 不整脈, てんかん, 気管軟化症, 斜視が多かった (図 3 : 合併症)。咬合不全は全例マスク換気症例に認められた。

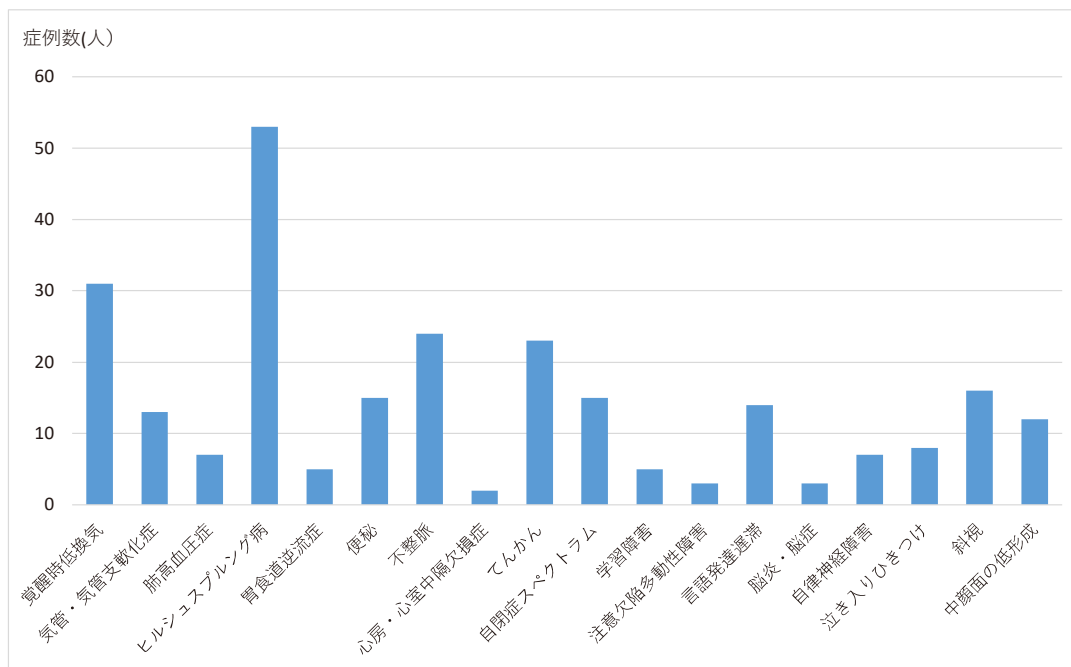


図 3 合併症

呼吸管理と発達予後の関連は、脳炎・脳症罹患症例を除く就学児 88 名で検討した。普通学級在籍もしくは発達検査にて IQ75 以上を「発達遅滞なし」とし、特別支援学級（特別支援学校）在籍もしくは IQ74 以下を「発達遅滞あり」として検討した。生後 3 か月未満での気管切開管理群と生後 3 か月以降での気管切開管理群、マスク管理群の 3 群で比較したところ、生後 3 か月未満での気管切開管理群がもっとも発達遅滞の発症リスクが低かった。

考 察

本邦に生存する CCHS 患者 123 例のうち、74.8%が気管切開、25.2%がマスク換気による管理をされていた。欧米では早期気管切開管理が推奨されているにも関わらず、このような結果となっている原因として本邦において CCHS における治療ガイドラインがなく、臨床の現場において新生児に対して気管切開のような侵襲的な治療をためらう傾向があることが考えられた。

マスク換気に関しては侵襲がないことが一番のメリットであるが、乳幼児期は上気道炎などの感染症にかかることが多く、痰や鼻汁が多い時には確実な呼吸管理ができないことがデメリットとして挙げられる。またマスク装着の状態によってはリークが多くなること、密着面積が大きいので装着を嫌がる児もいることが問題となる。顔面骨の形成時期にマスクによる圧迫から中顔面の低形成とそれに伴う反対咬合を引き起こす。

翻って気管切開管理は感冒時にも気道分泌物を吸引することにより確実な呼吸管理ができることが最大のメリットである。しかしながら、生後数年は昼夜を問わず痰の吸引などのケアが必要で家族の負担が大きいこと、カニューレが抜ける・閉塞するなどのトラブルに気を付けなければならないこと、水泳ができないなどの児の活動内容に影響することなどが挙げられる。

CCHS の発達予後に関して、CCHS 児に知的発達遅滞や学習困難といった障害を合併することは以前から報告されている（Oren ら 1987, Silvestri ら 1992, Vanderlaan ら 2004）。2010 年 Zelko らは 20 名の幼児・学童の CCHS 児で Wechsler Intelligence Scale for Children (WISC) を施行し、視覚推理と事務的/視覚的処理速度の低下を指摘した。また 2016 年 Charnay らが 31 名の幼児の CCHS 児を対象に Bayley 式発達検査を施行し、正常児の群と比して運動・知的発達ともに低下を認め、重度の泣き入りひきつけや覚醒時低換気、不整脈を知的発達遅滞の関連因子とし、てんかんを運動発達遅滞の関連因子とした。しかしながら、呼吸管理方法と発達予後の差を検討したものは過去になかった。

今回の研究結果により、3 か月未満での気管切開管理がもっとも発達予後を良くする可能性を認めた。中枢神経ダメージを減らすためには新生児期から幼児・学童期にかけて気管切開による確実な呼吸管理を行うのが適切であり、顔面骨が形成される学童期以降に気管切開からマスク換気や横隔膜ペーシング、体外式陰圧換気への移行を検討するのが適切と考えられた。

引用文献

- Charnay AJ, Antisdell-Lomaglio JE, Zelko FA, et al. (2016) Congenital Central Hypoventilation Syndrome: Neurocognition Already Reduced in Preschool-Aged Children. *Chest*. 149:809-15.
- Gozal D. (1998) Congenital central hypoventilation syndrome: an update. *Pediatr Pulmonol*. 26:273-82.
- 長谷川久弥, 川崎一輝, 井上壽茂, ら. (2008) 先天性中枢性肺胞低換気症候群 (オンディーズの呪い) の全国アンケート調査. *小呼誌* 19:80-4.
- 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.
- Ruoff 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.

