

疾患別移行支援ガイド

先天性中枢性低換気症候群(CCHS)



1. 疾患名 先天性中枢性低換気症候群

- 1) 小慢対策での疾病名
先天性中枢性低換気症候群 (8. 先天性中枢性低換気症候群)
- 2) 難病対策での疾病名
指定難病 230 肺胞低換気症候群 2) 先天性中枢性低換気症候群
- 3) 病態

先天性中枢性低換気症候群 (Congenital Central Hypoventilation Syndrome: CCHS) は、呼吸中枢の先天的な障害により、典型例では新生児期に発症し主に睡眠時に、重症例では覚醒時にも低換気をきたす疾患である。延髄にある呼吸中枢の化学性調節の異常があり、高炭酸ガス血症(高二酸化炭素血症)や低酸素血症に対して換気応答が生じないため、呼吸障害のない重篤な低換気が遷延する。呼吸中枢の障害に対する有効な治療はないため、人工呼吸管理が必須であり、いかに低換気による低酸素血症、高炭酸ガス血症を防ぐかが管理の上で重要である。CCHS は 1970 年に初めて報告された比較的新しい疾患であり、また症例数が少ないために疾患の全体像については明らかになっていない点も多い。2003 年には CCHS の病因遺伝子として、自律神経の分化・誘導に重要な役割を果たしている *PHOX2B* 遺伝子が特定された。この発見以降、CCHS の自律神経障害という側面にも注目が集まっている。また近年では、*PHOX2B* の遺伝子変異型と CCHS の臨床症状には関連があることや新生児期以降に発症する late onset 型が存在することなど、現在も多くの研究が進行しており病態の解明が進んでいる。

2. 小児期における一般的な診療 (概略)

- 1) 主な症状

CCHS の低換気は、延髄の呼吸中枢における先天的な障害によるものである。呼吸の化学性調節が障害されているため、低換気が生じていても呼吸困難は認めず、呼吸賦活は起こらない。低換気は軽症例では睡眠時のみであるが、重症例では覚醒時にも認める症例があり割合は決して低くはない。特に 26PARM (polyalanine repeat mutation) 以上の遺伝子変異型を有する患児では、覚醒時低換気がないか詳細な評価が必要である。低換気の重症度を正確に把握し適切な換気サポートが得られなければ、低換気によるダメージが蓄積し、神経・生命予後に大きな影響を与える。また、CCHS では病因遺伝子である *PHOX2B* 遺伝子が自律神経の分化・誘導に関与するため、種々の自律神経障害を合併し、Hirschsprung 病、神経堤由来の腫瘍、不整脈、種々の自律神経失調症状

などがある。低血糖や甲状腺機能など内分泌的異常を認めることもある。合併率は大きい PARM 数、NPARM (non-polyalanine repeat mutation) の方が高いことが明らかになっている。

2) 主な合併症

低換気以外の合併症としては以下のものがある。Hirschsprung 病、神経芽細胞腫、不整脈、自律神経障害としての瞳孔異常、眼位異常、体温・発汗調節障害や種々の自律神経失調症状、低血糖、甲状腺機能異常などである。ただし、CCHS は *PHOX2B* 遺伝子異常による自律神経障害ととらえれば、疾患の本態という考え方もでき、包括的に評価、対応が必要である。各疾患における移行支援については各疾患の項目も参考にされたい。

3) 診断の時期と検査法

CCHS の殆どは新生児期に発症することから、新生児期の遷延する無呼吸の鑑別疾患として念頭に置くことが大切である。睡眠時に低換気およびチアノーゼを認める症例や高炭酸ガス血症を認めるにもかかわらず、呼吸努力が認められない症例に CCHS が疑われる。最初に循環器疾患、呼吸器疾患、神経・筋疾患、代謝性疾患、感染症、先天奇形を除外する。乳児期以降に発症する LO-CCHS(Late onset-CCHS) では、1) 全身麻酔または中枢神経の抑制後、2) 重篤な肺感染症の罹患、3) 閉塞性無呼吸発作などを契機として睡眠時低換気が顕症化し疑われることがある。

確定診断は遺伝子検査もしくは呼吸機能検査に基づく。遺伝子診断では、*PHOX2B* 遺伝子変異を確認し、呼吸機能検査では炭酸ガス換気応答試験と、横隔膜電氣的活動 (Edi) モニタリングがある。病因遺伝子である *PHOX2B* 遺伝子は、染色体 4p12 に位置する。症例の約 90%には、*PHOX2B* 遺伝子の 20 個のポリアラニン鎖における 4~13 個のポリアラニン伸長変異 (polyalanine repeat mutation: PARM) が検出される。残り約 10%には frameshift 変異や点変異の非ポリアラニン伸長変異 (non-polyalanine repeat mutation: NPARM) が検出される。変異のヘテロ接合体であり、優性遺伝形式をとる。PARM ではアラニン伸長数に比例して重篤であり、伸長数の大きい PARM と NPARM も概ね重篤であり、これらの変異は完全浸透を示す。重篤な症例では、新生児期に発症し、巨大結腸症および不整脈などの自律神経系の障害を合併する頻度も高く、覚醒時にも呼吸管理を要することがある。一方 24PARM (4 個のアラニン伸長変異)、25PARM (5 個のアラニン伸長変異) および一部の NPARM では不完全浸透を示し、即ち変異を有していても必ずしも発症しない。

その他の自律神経障害に関するものは、疑わせる症状があれば検査を進め、そうでなくても CCHS の診断がいたら一通りはスクリーニングを行う。

4) 経過観察のための検査法

診断が確定し、呼吸管理法が決定した後は、呼吸器設定が適切か、幼児期までは 1 年に 1 回程度、学童期以降は数年に 1 回程度は、少なくとも確認することが望ましい。特に乳児期から幼児期は、体の成長が著しく、体格に合わせて呼吸数や換気量を調整する必要がある。また、覚醒時に低換気があるかどうかについては、成長後に明らかになることがあるため、こちらも適宜評価を行う。呼吸以外の不整脈や神経腫瘍等については、診断時以降に出現することがあるため、遺伝子型ごとに定期検査スケジュールが推奨されている。

5) 治療法 (外科的治療、内科的治療)

現在のところ呼吸中枢障害を改善する治療法はないため、適切な人工呼吸管理を行い低換気による

ダメージの蓄積を防ぐことが最も重要である。呼吸管理法には、気管切開や鼻マスク等からの人工呼吸器や、横隔膜ペーシングによる人工呼吸がある。乳幼児期は気管切開からの人工呼吸管理が推奨される。乳幼児期は一日のうち睡眠回数が多くさらに睡眠時間も長い、そのたびに呼吸器を装着する必要があることや、換気の安定性が成長発達に大きく影響するためである。幼児期後半から学童期以降は、児の状態により鼻マスクなどからの人工呼吸管理も適応となる。人工呼吸器設定は SpO_2 や $EtCO_2$ などの連続モニタリングを元に決定する。特に、覚醒時の低換気がある症例では呼吸管理について慎重な対応が求められる。横隔膜ペーシングは横隔神経または横隔膜に電極を埋め込み、体外式のパルス発生器から信号を送り呼吸させる人工呼吸である。従来の人工呼吸器より携帯性にすぐれ、生活の質を改善する。覚醒時に低換気を認める症例は、覚醒時も呼吸管理ができるという点でとても有用である。横隔膜のみ収縮する人工呼吸のため、上気道の閉塞呼吸が問題となることがある。本邦では 2019 年より横隔膜ペーシングが保険適応となり、今後は注目されている治療法である。

呼吸以外の治療は、それぞれの合併症に合わせて行われる。**Hirschsprung** 病は乳児期に外科手術を必要とし、不整脈は成長に伴い増悪しペースメーカーの挿入が行われることがある。

3. 成人期以降も継続すべき診療

1) 移行・転科の時期のポイント

CCHS においては、小児期、特に新生児期に発症する症例がほとんどであることや、2004 年ころから遺伝子検査で確定診断ができるようになった疾患であるため、成人科への移行例がほとんどないのが現状である。成人科で診療経験のある医師がほぼいないことや、小児領域においてもまだ病態の把握や呼吸管理の確立も完全でないため、トランジションに非常に難渋する疾患である。そのような背景のため、この項目以下は現状のまとめと今後の展望を中心として記載する。

これまでにトランジションした例では、高校を卒業するころに、年齢的な面を主な理由として成人科に移行している例が散見されている。成人科は、呼吸器内科か神経内科のどちらかがほとんどである。経路は、個人的なかかわりの中で依頼されることが多い。現状では、成人科で診療経験のある医師が少ないため、15-18 歳ころから将来を見据えて小児科医がメインで担当しながらも成人科医師にも併診してもらい、徐々に成人科にウェイトをうつしていくような方法が、移行しやすいと考えられる。受診する科としては、在宅人工呼吸管理が可能な成人診療科がメインとなり、その他にその症例に必要な科を加えていく。成人期には肺高血圧や不整脈が問題になるため循環器内科のサポートが必要になることが多い。また、小児科医受診中と同様、専門性の高い疾患であるため、引き続き CCHS の専門医との連携を維持することも重要である。

2) 成人期の診療の概要

基本的に呼吸中枢障害は永続性のため、引き続き厳密な呼吸管理を継続する必要がある。気管切開を閉鎖しての非侵襲的陽圧換気 (non-invasive positive pressure ventilation: NPPV) への移行に加えて、今後は横隔膜ペーシングを希望する患者も増えてくると予想されるため、正確な呼吸状態の評価と、適切な呼吸管理を行うことが重要である。呼吸関連以外の小児期より続く、自律神経系の疾患の管理、障害については引き続き対応が必要である。成人期における呼吸関連が起因する障害

では、低換気の蓄積による肺高血圧がある。重症例では20歳代でも発症しうる。発症直後は呼吸管理により低換気を防ぐことで改善できる不可逆性だが、進行すると不可逆性になり、最終的には心不全に進展する。肺高血圧を予防する、進行させない管理が求められる。不整脈については、成人期にペースメーカーを導入する症例が海外で多く報告されており、今後国内でも導入が必要な症例が出てくることが予想される。

4. 成人期の課題

1) 医学的問題

最も重要な課題は上述するように、成人科への移行が進んでいない点である。成人患者を小児科医が見続ける弊害がでてきており、個人の努力のみで解決するのではなく、移行の仕組みづくりを行うことが重要である。

呼吸管理の面では、保護者中心の管理から、成長し自身での管理が中心になっていくため、どうしても管理が甘くなっていく傾向がある。自覚症状、他覚所見に乏しい疾患のため、低換気が蓄積し不可逆的な状態になって初めて気が付くこともあるため、引き続き厳格な呼吸管理を行うことが重要である。

呼吸管理以外の面では、循環器的な問題が顕在化しやすくなるため、定期的な検査、患者・家族への啓蒙などが必須である。また、いわゆる自律神経失調に関連する症状は非特異的なうえに、治療法も対症療法のため、医療者が考えているよりも身体的・精神的に大きな影響を及ぼしていることがあり、患者・家族の訴えに耳を傾けることが必要である。

2) 生殖の問題

現時点では、妊娠・出産を経験している妊婦は国内ではほとんど確認されていない。しかし、成人期に入っている患者が見られ始めているため、今後検討すべき重要な問題である。妊娠・出産に耐えられるかという点では、呼吸管理がしっかり行われていて、合併症の管理もしっかりなされており、全身状態が安定している場合は、専門医による厳密なコントロール下であれば可能であると考えられる。ただ、妊娠に伴う体格やそのほか生理学的変化に対して、患者自身では呼吸の調整ができないため、適宜呼吸状態の評価を行う必要がある。この疾患は孤発例も多いが優性遺伝する疾患である。性別に限らず CCHS 患者が思春期に入る際は、優性遺伝する疾患であること、挙児希望の場合には主治医に相談してもらうことが望ましいことを説明する。主治医は、挙児希望が表明された場合は、遺伝形式などについて確認し、遺伝カウンセリングをうけることができるよう環境を調整し患者に受診を推奨する。

3) 社会的問題

成人期に達することが可能である他の希少疾患と同様に、地域や行政のシステムが比較的整っている中学、高校を出た後にどう社会とかがかわっていくか、という問題がある。適切に管理されている症例では、大学等の高等教育を受ける者や、一般企業に就職する者も出てきているが、患者ごとに個別、自力で対応しているのが現状である。今後、成人期に入る患者が急増することから、生殖と同様に検討すべき重要な問題である。

5. 社会支援

1) 医療費助成

- ・先天性中枢性低換気症候群（8. 先天性中枢性低換気症候群）
- ・指定難病 230 肺胞低換気症候群 2) 先天性中枢性低換気症候群

重症度は、息切れを評価する修正 MRC 分類グレード、動脈血ガスや SpO₂ または CO₂ のモニタリングの値、呼吸管理の状況などにより定義される。ただし、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要なものについては、医療費助成の対象とする。

2) 生活支援

在宅医療が必要な疾患であるため、在宅訪問医、訪問看護などが必要になることが多い。生活していく中で具体的な困難などに対しては、主治医、看護スタッフだけでなく、患者家族会である CCHS ファミリー会が中心となって、相互に助け合いを行っている。

3) 社会支援

医療費等の助成は、小児慢性特定疾病、指定難病により支援されている。病状に応じて、障害者手帳等の社会保障の対応がなされている。患者家族への医学的知識のアップデートは CCHS ファミリー会が主催する、患者カンファレンスが定期的に行われ、アドバイザー医師らによるレクチャーが行われている。

6. 参考文献

- ・ CCHS 診療の手引き 厚生労働省 CCHS 研究班
- ・ 小児慢性特定疾病情報センターホームページ 先天性中枢性低換気症候群
- ・ 難病情報センターホームページ 肺胞低換気症候群 230
[肺胞低換気症候群（指定難病 230） - 難病情報センター \(nanbyou.or.jp\)](http://nanbyou.or.jp)

〔文責〕 日本小児呼吸器学会 小児慢性疾患ワーキンググループ
東京女子医大東医療センター新生児科 山田洋輔
国立成育医療研究センター呼吸器科 肥沼悟郎
東京女子医大東医療センター新生児科 長谷川久弥

初版 令和 3 年 1 月末日