

## 230 肺胞低換気症候群

### ○ 概要

#### 1. 概要

睡眠関連低換気障害 (sleep related hypoventilation disorders) には以下の6病態が含まれる。①肥満低換気症候群、②先天性中枢性低換気症候群 (Congenital central hypoventilation syndrome: CCHS)、③視床下部機能障害を伴う遅発性中枢性低換気、④特発性中枢性肺胞低換気症候群、⑤薬剤や物質による睡眠関連低換気、⑥身体障害による睡眠関連低換気。これらの中で、③、⑤、⑥を除外し、①肥満低換気症候群の一部 (覚醒時の肺胞低換気が CPAP による治療でも改善しない場合をいう。)、②CCHS、および④特発性中枢性肺胞低換気症候群については、肺胞低換気の主たる病態として呼吸調節系の異常が強く疑われる場合を肺胞低換気症候群 (alveolar hypoventilation syndrome: AHS) とする。肥満低換気症候群における覚醒時の肺胞低換気は肥満の存在とは関係しない。肺胞低換気は様々な病態で起こり得るので、二次性肺胞低換気症候群の鑑別をして、AHS の診断をする。難治性稀少性疾患であり、発症機序は不明であるが、呼吸中枢機能異常に関係した睡眠関連低換気 (覚醒から睡眠になると呼吸障害が生じる。)、呼吸調節異常 (無意識では生理学的に正常な呼吸状態を維持できない。) が病態の主体である。AHS は、呼吸器・胸郭・肺機能上に明らかな異常がない、または軽度の異常があっても AHS の主たる原因とは考えられない。すなわち、呼吸調節上の異常が主たる病態で睡眠時に肺胞低換気 (高二酸化炭素血症と低酸素血症) を呈する病態である。肺胞低換気は覚醒中よりも睡眠中に悪化する。

#### 2. 原因

原因として、呼吸の自動調節 (化学、代謝、行動性呼吸調節) 系の異常、睡眠/覚醒機構の障害が主たるものと考えられている。先天性中枢性低換気症候群 (CCHS) では *PHOX2B* 遺伝子変異が病態に関与する。*PHOX2B* は染色体 4p12 に位置する *PHOX2B* 遺伝子異常が病因である。*PHOX2B* 変異の約 90% は exon3 にある 20 ポリアラニン鎖における 4-13 アラニンの伸長変異 (polyalanine repeat expansion mutation: PARM) であり、伸長変異数によって 24PARM (正常の 20 ポリアラニン鎖に 4 アラニンの伸長変異が加わったもの) から 33PARM に分類されている。残り約 10% はミスセンス、ナンセンス、フレームシフト変異などの非アラニン伸長変異 (Non PARM) を認める。CCHS のほとんどは de novo 変異であるが、一部はモザイクの親または軽症例の親からの遺伝例があり常染色体優性遺伝の形式をとる。

#### 3. 症状

睡眠時の低換気が病態の主体であるが、覚醒時にも睡眠低換気の影響が及ぶ。日中の覚醒障害/眠気 (過眠)、睡眠時低換気に伴う不眠傾向や中途覚醒などの睡眠障害などが現れることがある。CCHS では自律神経機能異常による諸症状 (巨大結腸症、神経堤細胞由来の神経芽細胞種、不整脈、食道蠕動異常、体温調節障害、発汗異常などの多くの自律神経異常による合併症) が出現することがある。呼吸管理が不十分であるため、または神経系の合併症として、CCHS の小児では発達遅滞を呈する症例も少なくない。成長・罹病期間により日中活動性低下に伴う諸症状が進行し、右心不全の徴候 (呼吸困難、全身の浮腫など) が出現することもある。

#### 4. 治療法

難治性稀少性疾患であり、根治的治療法は確立されていない。CCHS の低換気は有効な治療法がなく、成長によっても改善しない永続性のものである。そのため、適切な呼吸管理により低換気の悪化をできる限り避け、全身臓器への影響を最小限にすることが、患児の quality of life や予後改善において最も重要である。新生児期、乳児期発見の CCHS では、早期から気管切開下での呼吸管理を行うことが推奨される。一部の患者では、24 時間人工呼吸から夜間睡眠時のみ、あるいは成長に伴いマスク換気に移行できる場合もある。

低酸素血症に対しては酸素投与されることがあるが、炭酸ガスナルコーシスに注意が必要である。呼吸器感染症、麻酔時、鎮静剤投与により、肺泡低換気が急激に進行して、呼吸不全の増悪を誘導することがあり、注意が必要である。CCHS に対する治療としては、気管切開ないしはマスクによる人工呼吸管理、酸素投与、横隔膜ペーシングなどが行われる。

成人の肺泡低換気症候群では、非侵襲的陽圧換気 (noninvasive positive pressure ventilation: NPPV) 療法がほとんどの例で有効であるが、根治的治療法でなく対症療法である。特発性中枢性肺泡低換気症候群、CCHS 以外の病態で、睡眠呼吸障害の主体が睡眠時無呼吸であり、かつ持続陽圧 (continuous positive airway pressure: CPAP) 療法で病態が改善される ( $\text{PaCO}_2$  が 50 mmHg 未満になる) 場合は AHS には含めない。重症例では、気管切開による呼吸管理／人工呼吸療法が必要になる。外国では横隔神経ペーシングが行われることがあるが、日本ではまれである。

#### 5. 予後

難治性稀少疾患のため、正確な疫学調査は行われていないが、人工呼吸療法／非侵襲的換気療法の継続治療が施行されていない場合、夜間の突然死が多いことが報告されている。長期予後は不良と推定される。

#### ○ 要件の判定に必要な事項

##### 1. 患者数

約 3000 人

##### 2. 発病の機構

CCHS は *PHOX2B* 遺伝子変異が発病に関係する。それ以外の AHS では特定の遺伝子異常はまだ未解明である。

##### 3. 効果的な治療方法

根治的治療方法はなく、人工呼吸療法／非侵襲的換気療法による対象療法が施行されている。

##### 4. 長期の療養

CCHS は遺伝素因に基づく疾患であり、それ以外の AHS も含めて長期管理が必要である。

##### 5. 診断基準

あり(難治性呼吸器疾患・肺高血圧症に関する調査研究班作成の診断基準)

##### 6. 重症度分類

低換気に関係する徴候、低換気の種類、治療の必要性を基に重症度分類を行う。

○ 情報提供元

「難治性呼吸器疾患・肺高血圧症に関する調査研究」

研究代表者 千葉大学大学院医学研究院 呼吸器内科学 教授 巽浩一郎

「先天性中枢性低換気症候群(CCHS)の診断基準・ガイドライン・重症度分類の確立」

研究代表者 東京女子医科大学東医療センター新生児科 教授 長谷川 久弥

## <診断基準>

Definite、Probable を対象とする。

### 1) 肥満低換気症候群

#### A. 症状／徴候

睡眠低換気に関する症状／徴候が一つでもある(日中の過眠、覚醒維持障害、一過性でない睡眠時無呼吸)。重症化すると浮腫、息切れなどの右心不全症状がでる。

#### B. 検査所見

肺胞低換気の定義は PaCO<sub>2</sub> 値 > 45 mmHg であるが、測定誤差、日内変動などを考慮し、肥満低換気症候群の認定基準は以下とする。以下の1および2をともに満たすことが必要である。フェノタイプ A: 低換気型、フェノタイプ B: 無呼吸型とする。

1. 覚醒時の動脈血液ガス; PaCO<sub>2</sub> 値 > 50 mmHg、BMI ≥ 30kg/m<sup>2</sup>
2. 終夜睡眠検査(ポリソムノグラフィー: PSG)が診断上必須であり、フェノタイプ A では睡眠中に肺胞低換気を認める。フェノタイプ B では PSG 検査上睡眠時無呼吸が主であり、治療前および CPAP 治療施行後も覚醒時動脈血液ガス PaCO<sub>2</sub> 値 ≥ 50 mmHg であることが診断に必要である。肥満低換気症候群の原因は呼吸中枢機能異常であり、肥満と関係なく肺胞低換気を呈する。CPAP/NPPV 治療後も肺胞低換気を呈する。肥満症の程度が改善しても、明らかな肺胞低換気(覚醒時動脈血液ガス PaCO<sub>2</sub> 値 ≥ 50 mmHg)を呈することが肺胞低換気症候群の診断に必要である。

#### C. 鑑別診断

以下の二次性肺胞低換気症候群を呈する疾患を鑑別する。

1. COPD、胸郭拘束性疾患など肺の閉塞性・拘束性換気障害による低換気  
但し、軽症～中等症 COPD(%FEV<sub>1</sub> ≥ 50%)で PaCO<sub>2</sub> > 55Tor の場合は、肥満低換気症候群の合併を考慮する。%VC が予測値の 60%未満の拘束性換気障害を呈する場合、肥満低換気症候群は除外される。
2. 睡眠時無呼吸症候群(SAS)  
SAS で体重減少後および CPAP 治療後も覚醒時 PaCO<sub>2</sub> ≥ 50 mmHg の場合は、肥満低換気症候群の合併を考慮する。通常の SAS は体重減少により一時的な肺胞低換気は改善する。
3. 神経筋疾患: 重症筋無力症  
呼吸中枢の異常に関係する中枢神経系の器質的病変を有する場合は除外する。
4. 薬剤(呼吸中枢抑制、呼吸筋麻痺)、代謝性疾患に伴う二次的な肺胞低換気

## <診断のカテゴリー>

Definite: Aを満たし+Bの全てを満たし、Cを除外したもの

## 2) 先天性中枢性低換気症候群 (CCHS)

### A. 症状／徴候

睡眠低換気に関する症状／徴候が一つでもある(日中の過眠、覚醒維持障害、一過性でない睡眠時低換気・睡眠時無呼吸)。重症化すると浮腫、息切れなどの右心不全症状がでる。

### B. 検査所見

睡眠時に 1) 動脈ライン確保による動脈血液ガス PaCO<sub>2</sub>、2) 経皮二酸化炭素分圧 (TcPCO<sub>2</sub>)、3) 呼気終末二酸化炭素分圧 (EtCO<sub>2</sub>) の値を測定する。診断のための検査は、1)~3)の中のどれか一つで良い。睡眠時に動脈血液ガス PCO<sub>2</sub> 値ないしは呼気終末二酸化炭素分圧 (EtCO<sub>2</sub>)、経皮二酸化炭素分圧 (TcPCO<sub>2</sub>) の値が 10 分以上 50mmHg を超える(睡眠中に、動脈血液ガスは 10 分以上の間隔をあけて 2 回測定する、EtCO<sub>2</sub>・TcPCO<sub>2</sub> は 10 分以上連続モニタリングを行い、50mmHg を下回らない)。

### C. 鑑別診断

以下の二次性肺胞低換気症候群を呈する疾患を鑑別する。

1. 主たる病態が先天性の呼吸器・胸郭・神経・筋肉系の器質的疾患(新生児肺低形成、先天性肺疾患)
2. 肺の閉塞性・拘束性換気障害による低換気
3. 睡眠時無呼吸症候群(SAS)
4. 薬剤(呼吸中枢抑制、呼吸筋麻痺)、代謝性疾患に伴う二次的な肺胞低換気

### D. 遺伝学的検査

#### 1. *PHOX2B* 遺伝子の変異

先天性中枢性低換気症候群(CCHS)では *PHOX2B* 変異(アラニン、非アラニン伸長変異)が報告されている。海外では CCHS の診断に *PHOX2B* 変異が必須である。

### <診断のカテゴリー>

Definite: A、BおよびDを満たし、Cを除外したもの

Probable: AおよびBを満たし、Cを除外したもの

### <参考所見>

#### 合併症

- ・巨大結腸症、神経堤細胞由来の神経芽細胞種、不整脈、食道蠕動異常、体温調節障害、発汗異常などの自律神経異常による合併症の存在は、CCHS の存在を疑う根拠となる。

#### 検査所見

- ・終夜睡眠検査(ポリソムノグラフィー: PSG)は診断上必須でないが、施行した場合には低呼吸が主である。
- ・炭酸ガス換気応答試験は、呼吸中枢における炭酸ガスに対する換気応答をみる検査であり、検査が可能な施設において、炭酸ガス換気応答の著明低下を認める場合には、肺胞低換気症候群を疑う強い根拠となる。

## 治療

・肺胞低換気の程度が軽度な場合は、睡眠時のみの治療でも対処可能である。しかし、重度の場合には、睡眠時・覚醒時共に治療が必要である。

### 3) 特発性中枢性肺胞低換気症候群

#### A. 症状／徴候

睡眠低換気に関する症状／徴候が一つでもある(日中の過眠、覚醒維持障害、一過性でない睡眠時低換気・睡眠時無呼吸)。重症化すると浮腫、息切れなどの右心不全症状がでる。

#### B. 検査所見

睡眠時に 1) 動脈ライン確保による動脈血液ガス PaCO<sub>2</sub>、2) 経皮二酸化炭素分圧(TcPCO<sub>2</sub>)、3) 呼気終末二酸化炭素分圧(EtCO<sub>2</sub>)の値を測定する。診断のための検査は、1)~3)の中のどれか一つで良い。睡眠時に測定した 1)~3)の中のどれか一つの値が以下の①または②を満たす。

- ①10分以上 55mmHg を超える(睡眠中に、動脈血液ガスは 10 分以上の間隔をあけて 2 回測定する、EtCO<sub>2</sub>・TcPCO<sub>2</sub>は 10 分以上連続モニタリングを行い、55mmHg を下回らない)。
- ②10 分以上覚醒仰臥位における値と比較して 10mmHg 以上の上昇を認め、その値が 50mmHg を超える(睡眠中に、動脈血液ガスは 10 分以上の間隔をあけて 2 回測定、TcPCO<sub>2</sub>、EtCO<sub>2</sub>は最低 10 分以上モニタリングを行い 2 回測定する)。

診断のための検査は、動脈ライン確保による採血、呼気終末二酸化炭素分圧(EtCO<sub>2</sub>)、経皮二酸化炭素分圧(TcPCO<sub>2</sub>)の中のどれか一つで良い。

#### C. 鑑別診断

以下の二次性肺胞低換気症候群を呈する疾患を鑑別し、特発性中枢性肺胞低換気症候群の診断とする。

1. COPD、胸郭拘束性疾患など肺の閉塞性・拘束性換気障害による低換気

2. 睡眠時無呼吸症候群(SAS)

SASでCPAP治療後も覚醒時PaCO<sub>2</sub> ≥ 50 mmHgの場合は、特発性中枢性肺胞低換気の合併を考慮する。

3. 神経筋疾患:重症筋無力症など

呼吸中枢の異常に関係しうる中枢神経系の器質的病変を有する場合は除外する。

4. 主たる病態が先天性の呼吸器・胸郭・神経・筋肉系の器質的疾患(新生児肺低形成、先天性肺疾患)

5. 薬剤(呼吸中枢抑制、呼吸筋麻痺)、代謝性疾患に伴う二次的な肺胞低換気

#### <診断のカテゴリー>

Definite: AおよびBを満たし、Cを除外したもの

#### <参考所見>

##### 治療

・肺胞低換気の程度が軽度な場合は、睡眠時のみの治療でも対処可能である。しかし、重度の場合には、睡眠時・覚醒時共に治療が必要である。

<重症度分類>

以下の重症度分類を用いて重症度3以上を対象とする。

息切れを評価する修正 MRC(mMRC)分類グレード

0: 激しい運動をした時だけ息切れがある。

1: 平坦な道を早足で歩く、あるいは緩やかな上り坂を歩く時に息切れがある。

2: 息切れがあるので、同年代の人よりも平坦な道を歩くのが遅い、あるいは平坦な道を自分のペースで歩いている時、息切れのために立ち止まることがある。

3: 平坦な道を約 100m、あるいは数分歩くと息切れのために立ち止まる。

4: 息切れがひどく家から出られない、あるいは衣服の着替えをする時にも息切れがある。

重症度	自覚症状	動脈血液ガス分析		治療状況
	息切れの程度	PaCO <sub>2</sub>	PaO <sub>2</sub>	NPPV/HOT 治療
1	mMRC≥1	PaCO <sub>2</sub> >45Torr	問わす	問わす
2	mMRC≥2	A : PaCO <sub>2</sub> > 50Torr, B: >52.5 Torr		PaO <sub>2</sub> ≤70 Torr
3			CPAP/NPPV/HOT 継続治療必要	
4		A,B:PaCO <sub>2</sub> >55Torr	PaO <sub>2</sub> ≤60 Torr	NPPV/HOT 継続治療必要
5	A,B:PaCO <sub>2</sub> >60Torr			
<p>自覚症状、動脈血液ガス分析(PaCO<sub>2</sub>、かつ PaO<sub>2</sub>)、治療状況の項目全てを満たす最も高い重症度を選択、複数の重症度にまたがる項目については他の項目で判定する。</p> <p>動脈血液ガス分析には、診断基準により覚醒時、睡眠時のいずれかが含まれる。診断基準により、経皮二酸化炭素分圧(TcPCO<sub>2</sub>)、呼気終末二酸化炭素分圧(EtCO<sub>2</sub>)に置き換えが可能である。</p> <p>HOT に関しては治療後、夜間を含めて改善すれば中止は可能。</p> <p>PaCO<sub>2</sub>の項目のA、Bは、肥満低換気症候群のフェノタイプ A: 低換気型、フェノタイプ B: 無呼吸型を示す。</p>				

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

1. 病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない（ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る。）。
2. 治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態であって、直近6か月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。
3. なお、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。