

## 230 難治性肺胞低換気症候群 (Alveolar Hypoventilation Syndrome: AHS)

### ○ 概要

#### 1. 概要

肺胞低換気症候群(alveolar hypoventilation syndrome: AHS)とは、一般に、覚醒時の動脈血二酸化炭素分圧( $\text{PaCO}_2$ )が45 mmHgを超える症候群の総称である。このうち、呼吸調節系の異常を主病態とする肺胞低換気症候群(Alveolar Hypoventilation Syndrome: 「難治性AHS」)は国の指定難病に位置づけられており、これには①先天性中枢性低換気症候群(Congenital central hypoventilation syndrome: CCHS)、②特発性中枢性低換気症候群(idiopathic central alveolar hypoventilation: ICAH)、③難治性肥満低換気症候群(obesity hypoventilation syndrome: 「難治性OHS」)の3つが含まれる。CCHS、ICAH、OHSのいずれもが、主要な病態は呼吸調節系の問題であり、肺実質や気道疾患、肺血管病変、胸壁疾患、薬物、物質使用、神経疾患、筋力低下、肥満などによるものではない。

CCHS、ICAHでは覚醒時において動脈血二酸化炭素分圧(はも $\text{PaCO}_2$ 値)が基準となる間欠的に45 mmHgを境に超える、45 mmHg以下となるなど変動を認めることがあるも多い。国際的に一般的な難治性OHSは、指定難病に該当しないOHSと概念の区別を必要とする。OHSの診断基準は覚醒時の $\text{PaCO}_2$ が45 mmHgを超えることであるが、OHS指定難病の診断基準においては、難治性OHSは呼吸調節系の異常がより顕著であり、治療前の覚醒時の $\text{PaCO}_2$ が50 mmHg以上であることや、減量や睡眠中の標準的な持続気道陽圧(continuous positive airway pressure: CPAP)陽圧換気療法を適切に行っているにもかかわらず覚醒時の低換気が残存すること、が指定難病の診断基準定義上の要件となっている。

これらの難治性AHSの3疾患は、睡眠呼吸障害(sleep-disordered breathing: SDB)の1病態である睡眠関連低換気障害(sleep-related hypoventilation disorders: SRHDs)を併存する。SRHDsには、難治性AHSの3疾患に加え、④視床下部機能障害を伴う遅発性中枢性低換気、⑤薬剤や物質による低換気、⑥身体障害に起因する低換気の6病態が含まれる。SRHDsの6疾患は、SDBの別の1病態である睡眠時無呼吸低呼吸(閉塞性、中枢性)を合併することが多い。特にOHSの90%以上は閉塞性睡眠時無呼吸低呼吸を合併している。

CCHSではヒルシュスプルング病、自律神経機能不全(不整脈、便秘、体温調節障害など)および神経腫瘍などを併存することもある。CCHS、ICAH、難治性OHSのいずれもが、主要な病態は呼吸調節系の問題であり、肺実質や気道疾患、肺血管病変、胸壁疾患、薬物、物質使用、神経疾患、筋力低下、肥満などによるものではない。CCHSの患者のほとんどがPaired-like homeobox 2b (*PHOX2B*)の遺伝子異常を示し、*PHOX2B*検査は難治性AHSの診断、鑑別に極めて重要である。すなわち、成人発症の難治性AHSではCCHSとICAHの鑑別が困難であるが、*PHOX2B*に異常が認められれば、成人発症CCHS、異常がなければ、ICAHと診断される。また、難治性OHSとの鑑別にもBMIと*PHOX2B*検査が重要である。一般的に、睡眠関連低換気状態はREM(rapid eye movement)睡眠期に高度になるがと異なり、CCHSではREM(rapid eye movement)睡眠よりもNREM(non-REM)睡眠期に高度になるのが特徴的とする報告もある。呼吸管理をはじめとする管理法の改善と普及により、CCHSの成人例は増加傾向にあるものの、長期継続医療が必要であるので、小児から成人への移行期医療が重要な課題となっている。ICAHは成人で発見されることが多い。

## 2. 原因

呼吸の調節系として、化学(代謝)、神経、行動調節が存在するが、~~難治性~~AHS では、化学調節系が高度に障害されている。CCHS 患者のほとんどでは *PHOX2B* 遺伝子異常変異がみられる。*PHOX2B* は染色体 4p12 に位置する。*PHOX2B* 変異の約 90%は exon33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 ~~又はまたは~~ 軽症例の親からの遺伝例があり常染色体顕性遺伝の形式をとる。*PHOX2B* 遺伝子異常は、ヒルシュスプルング病、自律神経機能不全 (不整脈、便秘、体温調節障害など) を起こし、神経腫瘍などの原因となる。ICAH、~~難治性~~OHS では特異的な遺伝子異常は同定されていないが、いずれも高二酸化炭素血症、低酸素血症に対する化学調節が高度に障害されている。

## 3. 症状

~~難治性~~AHS では夜間の睡眠呼吸障害 SDB (低換気、睡眠時無呼吸、低呼吸) が管理されていないと、不眠、熟睡感の欠如、日中の眠気、早朝起床時の頭痛などの症状が出現する。また、夜間の高二酸化炭素血症と共に起こるに伴う低酸素血症により、呼吸困難や、進行すると浮腫などの右心不全症状の進展を見ることがある。CCHS ではヒルシュスプルング病、自律神経機能不全 (食道蠕動異常、徐脈を含む不整脈、便秘、体温調節障害、発汗異常など) を起こし、神経腫瘍なども発症することもある。CCHS の小児では夜間の呼吸管理が不十分であると、発達遅滞のリスクを呈する症例が増加する。成人で発見されることが多い ICAH は、~~既述の睡眠障害を呈する事もあるが、無症状であっても、~~の患者が、飲酒時、睡眠薬服薬後、麻酔後などにより症状が顕在化することも多い。~~難治性~~OHS の 90%以上は閉塞性睡眠時無呼吸を呈するが、睡眠関連低換気のみ患者も存在しする。~~難治性~~OHS では、日中の過度の眠気を呈することも多い。~~←、覚醒中も存在する高度の高二酸化炭素血症と共に起こる低酸素血症のため、呼吸困難、右心不全を呈しやすい。~~なお、いずれの病態も夜間の睡眠呼吸障害 SDB の適切な治療により、CCHS の自律神経機能異常による諸症状不全以外の症状は軽減、消失し、~~一見、異常がないように見える~~することもあるので、~~←、症状、特に適切な呼吸管理中に、症状のみで、病態の重症度を判定することはできない。~~

## 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。睡眠関連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り、~~る~~(ICAH でごくまれに無治療で経過観察のみで、病状観察可能な時期もある)。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。~~主な治療は呼吸管理である。~~持続気道陽圧 (continuous positive airway pressure: CPAP)、人工呼吸管理 (気管切開下人工呼吸管理 ~~又はまたは~~ 非侵襲的陽圧換気 (noninvasive positive pressure ventilation: NPPV) ~~などが主な呼吸管理になる。~~適切な呼吸管理を行っても、低酸素血症、右心不全などを伴う場合は、酸素投与、投薬なども必要となる。~~ただし、が、~~酸素投与による CO<sub>2</sub> ナルコーシスなどにも留意する。また、~~難治性~~AHS は呼吸器感染症、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 の低換気は、重症度が様々であるが、多くの場合、生後から永続的に人工呼吸管理を要する例も多い。特に睡眠中に重度になる血液ガスの悪化は脳、発達障害を起こすので、適切な呼吸管理により低換気の悪化と低酸素血症をできる限り避け、全身臓器への影響を最小限にすることが、患児の quality of life (QOL) や予後改善において最も重要である。気道確保が困難な事から、新生児期、乳児期発症児期発症の CCHS では気道確保が困難な事から、早期から気管切開下人工での呼吸管理を行うことが推奨される。終日の人工呼吸管理を要した一部の患者では、成長に伴い、24 時間人工呼吸から夜間睡眠時のみの使用み、あるいは成長に伴い非侵襲的陽圧換気(noninvasive positive pressure ventilation: NPPV)療法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、酸素投与による低換気の悪化により CO<sub>2</sub>ナルコーシスになる可能性もあるため注意が必要である。CCHS に対する治療として、近年、横隔膜ペーシングが行われるようになり、日中にも低換気がある症例への有効性が明らかになっている。また、夜間にも使用例が増加しつつある。今後、長期的な有効性も含めた検討が必要である。

## 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、挿管、気管切開下人工呼吸管理療法、NPPV 療法の継続治療が適切に行われた場合、予後の改善が見られる。CCHS の場合、早期発見と、適切な呼吸管理により、脳・発達障害の発症予防が期待できならびに、生涯の QOL の向上のためにも、睡眠中の呼吸管理を含め日中の PaCO<sub>2</sub> の上昇、低酸素血症に対する管理も重要であるが期待できる。また、CCHS の場合、PHOX2B 遺伝子異常に伴うヒルシユスプルング病、自律神経機能不全(不整脈、便秘、体温調節障害など)、頻度的に高い神経腫瘍合併に注意が必要である。

### ○ 要件の判定に必要な事項

#### 1. 患者数

難治性 AHS 全体で約 15,000 人

#### 2. 発病の機構

不明(CCHS のほとんどは PHOX2B 遺伝子異常変異が発病に関係する。ICAH、OHS それ以外の難治性 AHS では特定の遺伝子異常は同定されていない未解明である。)

#### 3. 効果的な治療方法

根治的治療方法はなく、気管切開下人工呼吸療法、NPPV 療法などによる対症療法が施行されている。

#### 4. 長期の療養

呼吸管理を含め、CCHS のほとんどは PHOX2B 遺伝子異常に基づく疾患であり、それ以外の難治性 AHS も含めて長期の療養管理が必要である。

#### 5. 診断基準

あり

#### 6. 重症度分類

治療前の低換気の程度、治療の必要性により、効果を基に重症度分類を行う。

### ○ 情報提供元

難治性疾患政策研究事業「難治性呼吸器疾患・肺高血圧症に関する調査研究」

## <診断基準>

**難治性**AHS は1)先天性中枢性低換気症候群(CCHS)、2)特発性中枢性肺胞低換気(ICAH)、3)**難治性肥満低換気症候群(OHS)の(難治性 OHS)中の呼吸調節異常が顕著な群の**3つから成るがいずれも睡眠関連低換気を呈する。

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

Definite を対象とする。

#### A. 症状

呼吸調節異常に関連する症状、兆候がある。

ヒルシュスプルング病、自律神経機能不全(不整脈、便秘、体温調節障害などの自律神経系の異常)、神経腫瘍などを合併することもある。

#### B. 検査所見

##### 1. 睡眠中検査

以下のいずれかを満たす睡眠関連低換気が確認される

a. PaCO<sub>2</sub>(あるいは代替の経皮**又はまたは**呼気終末 PCO<sub>2</sub>)が 55-mmHg を超えて 10 分以上持続する。

b. PaCO<sub>2</sub>(あるいは代替の経皮**又はまたは**呼気終末 PCO<sub>2</sub>)が覚醒時仰臥位と比較して睡眠中に 10-mmHg 以上上昇し、50-mmHg を超える値が 10 分以上持続する。

c. **乳児から**小児は総睡眠時間の 25%~~9%~~~~6%~~超において、PaCO<sub>2</sub>(あるいは代替の経皮**又はまたは**呼気終末 PCO<sub>2</sub>)が 50-mmHg より高い場合に低換気と判定してもよい。安全性を考慮して総睡眠時間は**14**時間を越えれば可とする。

##### 2. 覚醒時検査所見による代替評価(睡眠中検査が困難な場合)

睡眠中の PaCO<sub>2</sub>(あるいは代替の経皮**又はまたは**呼気終末 PCO<sub>2</sub>)連続測定が困難な場合、覚醒中の PaCO<sub>2</sub> **値** 45-mmHg 以上で代用可能である。

##### 3. ほとんどの症例で PHOX2B 遺伝子**異常変異**が存在する。

#### C. 鑑別診断

以下を除外できる。

他の睡眠障害、医学的障害、薬物使用、物質使用など

## <診断のカテゴリー>

Definite: A及び、Bの1もしくは2及び3を満たし、Cを除外できる

## <参考事項>

本疾患の原因として、2023 年までは国際的に PHOX2B 変異が診断の必須項目であったが、その後、「ほとんどの症例で PHOX2B 遺伝子**異常変異**が存在する」とされるようになった。

## <重症度分類>

以下の重症度分類を用いて重症度 I 以上を対象とする。

<CCHS>	気管切開下人工呼吸、 <del>非</del> 非侵襲的陽圧換気(NPPV)治療
I	常時夜間のみ必要
II	安定時夜間のみ、増悪時一部日中追加が必要
III	安定時においても <del>夜間及びおよび</del> 夜間及びおよび日中終日必要

※横隔膜ペーシング治療は原則 II 期 ~~又はまたは~~ III 期となる。

## 2) 特発性中枢性肺泡低換気 (idiopathic central alveolar hypoventilation: ICAH)

Definite ~~及びおよび~~ Probable を対象とする。

### A. 検査所見

1. 睡眠中検査により以下のいずれかを満たす睡眠関連低換気が確認される。

- PaCO<sub>2</sub> (あるいは代替の経皮 ~~又はまたは~~ 呼気終末 PCO<sub>2</sub>) が ~~-~~55-mmHg を超えて 10 分以上持続する。
- PaCO<sub>2</sub> (あるいは代替の経皮 ~~又はまたは~~ 呼気終末 PCO<sub>2</sub>) が、覚醒時仰臥位と比較して睡眠中に 10-mmHg 以上上昇し、50-mmHg を超える値が 10 分以上持続する。
- 乳児から小児では、総睡眠時間の 25% 超において、PaCO<sub>2</sub> 動脈血 PCO<sub>2</sub> (あるいは代替の経皮 ~~又はまたは~~ 呼気終末 PCO<sub>2</sub>) が ~~-~~50-mmHg より高い。安全性を考慮して、総睡眠時間は ~~-~~1 時間を超えれば可とする。

2. 覚醒時検査所見による代替評価 (睡眠中検査が困難な場合)

- 覚醒中の PaCO<sub>2</sub> 値が 50-mmHg 以上 で、夜間の低酸素血症などの睡眠呼吸障害が認められる。
- 覚醒中の PaCO<sub>2</sub> 値が 45-mmHg 以上 で、夜間の低酸素血症などの睡眠呼吸障害が認められる。

### B. 遺伝学的検査

*PHOX2B* 遺伝子 ~~異常変異~~ 異常変異を認めない。

### C. 鑑別診断

睡眠関連低換気的主要原因として以下を除外できる。

肺実質や気道疾患、肺血管病変、胸壁疾患、薬物使用、神経疾患、筋力低下、肥満など。

### <診断のカテゴリー>

Definite 1: A の 1 と、B もしくは C を満たす

Definite 2: A の 2a と、B もしくは C を満たす

Probable: A の 2b と、B もしくは C を満たす

### <重症度分類>

以下の重症度分類を用いて重症度 III 以上を対象とする。

<ICAH>	治療前の PaCO <sub>2</sub>
I	覚醒中 PaCO <sub>2</sub> 45-mmHg 未満
II	覚醒中 PaCO <sub>2</sub> 45-mmHg 以上 50-mmHg 未満

III	覚醒中 PaCO <sub>2</sub> 50-mmHg 以上
IV	夜間人工呼吸管理が必要
V	人工呼吸管理が夜間のみならず、一時でも日中も必要

### 3) 難治性肥満低換気症候群 (obesity hypoventilation syndrome: OHS) ~~難治性 OHS~~

Definite を対象とする。

~~a. 睡眠関連低換気が存在し、覚醒中に PaCO<sub>2</sub> 50 mmHg 以上が確認されている。CPAP 治療を行っても、PaCO<sub>2</sub> 値が 45 mmHg 以下にならない。~~

~~睡眠関連低換気(\*)とは、以下のいずれかを満たした場合である。~~

~~① PaCO<sub>2</sub> (あるいは代替の経皮または呼気終末 PCO<sub>2</sub>) が 55 mmHg を超えて 10 分以上持続する。~~

~~② PaCO<sub>2</sub> (あるいは代替の経皮または呼気終末 PCO<sub>2</sub>) が覚醒時仰臥位と比較して睡眠中に 10 mmHg 以上上昇し、50 mmHg を超える値が 10 分以上持続する。~~

~~③ 乳・小児は総睡眠時間の 25% 超において、PaCO<sub>2</sub> (あるいは代替の経皮または呼気終末 PCO<sub>2</sub>) が 50 mmHg より高い場合に低換気と判定してもよい。安全性を考慮して総睡眠時間は 1 時間を越えれば可とする。~~

~~\* なお、睡眠中の PaCO<sub>2</sub> (あるいは代替の経皮または呼気終末 PCO<sub>2</sub>) 連続測定が困難な場合、覚醒中の PaCO<sub>2</sub> 値 50 mmHg または 45 mmHg で代用可能である。~~

~~b. 肥満が存在する (BMI が 30 kg/m<sup>2</sup> 以上、小児では年齢、性別で分けた群の 95 パーセンタイル以上)~~

~~c. 低換気の原因が、肺実質や気道疾患、肺血管病変、胸壁疾患、薬物使用、神経疾患、筋力低下、肥満、既知の ICAH あるいは CCHS によるものではない。~~

#### <診断のカテゴリ>

~~上記、a、b 及び c をすべて満たす。~~

#### A. 身体所見

肥満が存在する。

成人では BMI 30 kg/m<sup>2</sup> 以上、小児では年齢・性別で分けた群の 95 パーセンタイル以上とする。

#### B. 検査所見

##### 1. 覚醒時検査所見 及びおよび 治療反応性

覚醒中に PaCO<sub>2</sub> 50 mmHg 以上が確認されている。持続気道陽圧 (CPAP) 治療を行っても、PaCO<sub>2</sub> 値が 45 mmHg 以下にならない。

##### 2. 睡眠中検査により以下のいずれかを満たす睡眠関連低換気が確認される

a. PaCO<sub>2</sub> (あるいは代替の経皮 又はまたは 呼気終末 PCO<sub>2</sub>) が 55 mmHg を超えて 10 分以上持続する。

b. PaCO<sub>2</sub> (あるいは代替の経皮 又はまたは 呼気終末 PCO<sub>2</sub>) が覚醒時仰臥位と比較して睡眠中に 10 mmHg 以上上昇し、50 mmHg を超える値が 10 分以上持続する。

c. 乳児から 小児は総睡眠時間の 25% 超において、PaCO<sub>2</sub> (あるいは代替の経皮 又はまたは 呼気終末 PCO<sub>2</sub>) が 50 mmHg より高い場合に低換気と判定してもよい。安全性を考慮して総睡眠時間は 1 時間を 1 時間を 越えれば可とする。

#### C. 鑑別診断

低換気の原因として以下を除外できる。

肺実質や気道疾患、肺血管病変、胸壁疾患、薬物使用、神経疾患、筋力低下、肥満による気道閉塞や肺拡張不良等、既知の特発性中枢性肺胞低換気 (ICAH)あるいは先天性中枢性低換気症候群 (CCHS)

<診断のカテゴリー>

Definite: AとBの1及びBの2、Cをすべて満たす

<重症度分類>

以下の重症度分類を用いて重症度 III 以上を対象とする。

<難治性 OHS>	持続気道陽圧(CPAP)治療後
I	覚醒中 PaCO <sub>2</sub> 45-mmHg 未満
II	覚醒中 PaCO <sub>2</sub> 45-mmHg 以上 50-mmHg 未満
III	覚醒中 PaCO <sub>2</sub> 50-mmHg 以上
IV	NPPV が必要

※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。