第 69 回厚生科学審議会疾病対策部会 指定難病検討委員会	
R８.11.25	資料４

230 肺胞低換気症候群

○ 概要

1. 概要

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: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特発性中枢性肺胞低換気(idiopathic central alveolar hypoventilation:ICAH)、③肥満低換気症候群(obesity hypoventilation syndrome: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($PaCO_2$)が基準となる45mmHgを境に変動を認めることがある。OHSは、呼吸調節系の異常が顕著であり、治療前の覚醒時$PaCO_2$が50mmHg以上であることや減量や睡眠中の持続気道陽圧(continuous positive airway pressure:CPAP)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上の要件となっている。

CCHSの患者のほとんどがPaired-like homeobox 2B (*PHOX2B*)遺伝子変異を示し、*PHOX2B*遺伝子検査はAHSの診断、鑑別に極めて重要である。すなわち、成人発症のAHSではCCHSとICAHの鑑別が困難であるが、*PHOX2B*遺伝子に変異が認められれば成人発症CCHS、変異がなければICAHと診断される。また、OHSとの鑑別にもBMIと*PHOX2B*遺伝子検査が重要である。一般的な睡眠関連低換気と異なり、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。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、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* 遺伝子変異がみられる。*PHOX2B* 遺伝子は染色体 4p12 に位置する。*PHOX2B* 遺伝子変異の約 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又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* 遺伝子変異は、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、OHS では特異的な遺伝子変異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

AHS では夜間の睡眠呼吸障害(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

起こる低酸素血症により、呼吸困難や、浮腫などの右心不全症状が出現することがある。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、発達遅滞のリスクが増加する。ICAH は、無症状であっても、飲酒、睡眠薬服薬、麻酔などにより症状が顕在化することも多い。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の患者も存在し、日中の過度の眠気を呈することも多い。なお、いずれの病態も夜間の睡眠呼吸障害の適切な治療により、CCHS の自律神経機能不全以外の症状は軽減、消失することもあるので、特に適切な呼吸管理中に、症状のみで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、ICAH でごくまれに無治療で経過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。CPAP、人工呼吸管理（気管切開下人工呼吸管理又は非侵襲的陽圧換気（noninvasive positive pressure ventilation：NPPV））など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、酸素投与による CO_2 ナルコーシスに留意する。また、AHS は呼吸器感染症、麻酔、鎮静剤投与により、肺胞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、多くの場合、生後から永続的に人工呼吸管理を要する。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。新生児期、乳児期発症の 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呼吸管理が推奨される。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、夜間睡眠時のみの使用あるいは NPPV に移行できる。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。

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、気管切開下人工呼吸管理、NPPV 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ならびに生涯の QOL 向上が期待できる。

○ 要件の判定に必要な事項

1．患者数

AHS 全体で約 15,000 人

2．発病の機構

不明（CCHS のほとんどは *PHOX2B* 遺伝子変異が発病に関係する。ICAH、OHS では特定の遺伝子変異は同定されていない。）

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 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、長期の療養が必要である。

5. 診断基準

あり

6. 重症度分類

低換気の程度、治療の必要性により重症度分類を行う。

○ 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＞

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）肥満低換気症候群（OHS）の3つから成る。

1）先天性中枢性低換気症候群（Congenital central hypoventilation syndrome：CCHS）
Definite と Probable 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. $PaCO_2$(あるいは代替の経皮又は呼気終末 PCO_2)が 55mmHg を超えて 10 分以上持続する。
b. $PaCO_2$(あるいは代替の経皮又は呼気終末 PCO_2)が覚醒時仰臥位と比較して睡眠中に 10mmHg 以上上昇し、50mmHg 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、$PaCO_2$(あるいは代替の経皮又は呼気終末 PCO_2)が 50mmHg 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。

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 $PaCO_2$(あるいは代替の経皮又は呼気終末 PCO_2)連続測定が困難な場合、覚醒中の $PaCO_2$45mmHg 以上で代用可能である。

C. 遺伝学的検査（必須）※

PHOX2B 遺伝子変異を認める
※PHOX2B 遺伝子検査は必須で施行のこと

D. 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を満たし、かつB1またはB2を満たし、かつCを満たし、Dを除外できる
Probable：Aを満たし、かつB1またはB2を満たし、Dを除外できるが、Cを満たさない

＜参考事項＞

本疾患の原因として、2023 年までは国際的に「*PHOX2B* 遺伝子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、非侵襲的陽圧換気(NPPV)
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	安定時においても終日必要

※横隔膜ペーシング治療は原則 II 期又はⅢ期となる。

2）特発性中枢性肺胞低換気（idiopathic central alveolar hypoventilation：ICAH）

Definite 及び 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。

a. $PaCO_2$（あるいは代替の経皮又は呼気終末 PCO_2）が 55mmHg を超えて 10 分以上持続する。

b. $PaCO_2$（あるいは代替の経皮又は呼気終末 PCO_2）が、覚醒時仰臥位と比較して睡眠中に 10mmHg 以上上昇し、50mmHg を超える値が 10 分以上持続する。

c. 乳児から小児では、総睡眠時間の 25%超において、$PaCO_2$（あるいは代替の経皮又は呼気終末 PCO_2）が 50mmHg 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）

a. 覚醒中の $PaCO_2$が 50mmHg 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. 覚醒中の $PaCO_2$が 45mmHg 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 遺伝子変異を認めない。

C. 鑑別診断

睡眠関連低換気の主な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、先天性低換気症候群など。

＜診断のカテゴリー＞

Definite1：A−1とBとCを満たす

Definite2：A−2aとBとCを満たす

Probable：A−2bとBと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 $PaCO_2$
I	覚醒中 $PaCO_2$ 45mmHg 未満
II	覚醒中 $PaCO_2$ 45mmHg 以上 50mmHg 未満
III	覚醒中 $PaCO_2$ 50mmHg 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）肥満低換気症候群(obesity hypoventilation syndrome：OHS)
Definite を対象とする。

A. 身体所見
肥満が存在する。
成人では BMI30kg/m²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治療反応性
覚醒中に $PaCO_2$ 50mmHg 以上が確認されている。持続気道陽圧（CPAP）治療を行っても、$PaCO_2$ が 45mmHg 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. $PaCO_2$（あるいは代替の経皮又は呼気終末 PCO_2）が 55mmHg を超えて 10 分以上持続する。
b. $PaCO_2$（あるいは代替の経皮又は呼気終末 PCO_2）が覚醒時仰臥位と比較して睡眠中に 10mmHg 以上上昇し、50mmHg 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、$PaCO_2$（あるいは代替の経皮又は呼気終末 PCO_2）が 50mmHg 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。

C. 鑑別診断
低換気の主な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。

＜OHS＞	持続気道陽圧(CPAP)治療後
I	覚醒中 $PaCO_2$ 45mmHg 未満
II	覚醒中 $PaCO_2$ 45mmHg 以上 50mmHg 未満
III	覚醒中 $PaCO_2$ 50mmHg 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、特段の規定がない場合、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。