

日本人の先天性中枢性低換気症候群における遺伝子型と臨床型との関連

: 治療成績の向上を目指して

山形大学大学院医学系研究科 (医学専攻)

(責任・指導講座 山形大学医学部小児科学講座)

下風朋章

要旨

【緒言】先天性中枢性低換気症候群 (congenital central hypoventilation syndrome : CCHS) は、呼吸の調節と自律神経系の障害を特徴とする。主に睡眠時に、重症例では覚醒時にも低換気をきたし、巨大結腸症などを合併する。転写調節因子の *PHOX2B* 変異が病因で、24~33 個のポリアラニン伸長変異 (polyalanine repeat expansion mutations: PARMs) が 90% を占め、約 10% に非ポリアラニン伸長変異 (non-PARM: NPARMs) を認める。24 と 25PARM では、低換気は乳児期以降に発症することもあり、それ以外では、新生児期に発症し、巨大結腸症の合併も多い。診断は、炭酸ガス換気応答試験もしくは遺伝子解析に基づき、治療は、呼吸管理が基本である。精神運動発達予後は、適切に呼吸管理が施行されれば概ね良好である。遺伝子解析に基づく頻度は、フランスの報告のみである。周産期情報のまとまった情報はない。罹患者全体の性別に差はないとされる。山形大学小児科では、日本人のほぼ全症例の遺伝子診断を実施している。【目的】日本における CCHS の頻度、変異と臨床的特徴および精神運動発達予後について明らかにする。

【対象・方法】CCHS 92 例 (男:女, 49:43) を対象とし、精神運動発達の予後は、発達および知能指数を測定した 83 例を検討した。*PHOX2B* 解析は、直接塩基配列を決定した。【結果】PARMs が 86 例、NPRAMs が 6 例であった。頻度は、少なくとも出生 14.8 万人に 1 人と推定された。25PARM では、男児が女児の約 3 倍検出され、他の変異型では性差を認めなかった。羊水過多が 3 例 (3%) に、Apgar スコアの生後早期の低値が 12 例 (19%) に認めた。低換気症状は殆ど新生児期に発症したが、25PARM の 19 例中 7 例 (37%) が乳児期以降に発症した。6 例 (26 と 27PARM の各 1 例、NPARMs 4 例) は覚醒時にも低換気がみられた。25PARM に巨大結腸症はなく、巨大結腸症と便秘はアラニン伸長数と関連した。全体で 30%、25PARM では 42% に発達遅滞を認め、遅滞例で初期の呼吸管理に在宅酸素療法が行われる傾向を認めた。【考察】遺伝子型の割合、発症頻度、遺伝子型と臨床像の関係は欧米と同様であった。25PARM では乳児期以降に発症することもあり、発症には他の遺伝的およびエピジェネティックな要因が関連し、男性は発症促進因子であることが示唆された。羊水過多や Apgar スコアの低値も特徴と考える。発達予後は、良好とは言えず、特に、25PARM では非典型的な症状を呈し、診断および呼吸管理が遅延し、低酸素性脳症による発達遅滞を来している可能性が考えられる。精神運動発達の向上のためには、疾患の周知と *PHOX2B* 検査による早期診断の普及が求められる。

緒言

先天性中枢性低換気症候群 (congenital central hypoventilation syndrome : CCHS) (MIM 209880) は, neurocristopathy (神経堤由来の前駆細胞の遊走と分化の異常による疾患) のひとつで, 呼吸の調節と自律神経系の障害を特徴とする. 呼吸中枢の先天的な異常により主に睡眠中に, 重症では覚醒時にも低換気をきたす.^{1,2)} また, 巨大結腸症 (Hirschsprung 病) (約 20%), 神経芽細胞腫 (約 6%) および不整脈, 便秘や低体温などの自律神経系の異常を合併することが知られている²⁻¹³⁾. 頻度は, フランスでは 20 万人出生に 1 人と推定されている.¹⁴⁾

CCHS は, 呼吸中枢の形成および自律神経系の分化・誘導に重要な役割を有している *PHOX2B* の遺伝子変異が病因であり¹⁵⁾, 2003 年に Amiel らにより報告され¹⁶⁾, 同年, 山形大学医学部小児科学教室の Sasaki ら¹⁷⁾ および Weesmeyer ら¹⁸⁾により, 同遺伝子の変異であることが確認された. *PHOX2B* は, 染色体 4p12 に位置し, 9 個と 20 個のアラニンからなる 2 つのポリアラニン鎖を各 1 個, homeobox を 1 個有する, 314 のアミノ酸から成る転写調節因子をコードしている.¹⁹⁾ 90%以上の症例には, 20 ポリアラニン鎖における 4~13 アラニン伸長変異 (24~33 ポリアラニン変異) (polyalanine repeat expansion mutations: PARMs) が検出され, 約 10%には, 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-polyalanine repeat expansion mutations: NPARMs) が検出される.²⁰⁾ 優性遺伝を示し, 症例は変異のヘテロ接合体である. 変異の遺伝については, PARMs および NPARMs の殆どは *de novo* 変異と考えられてきた. しかし, 近年, PARMs の約 25%はモザイクの親, 遺伝子変異を有するが無症状の親 (保因者) または late onset congenital central hypoventilation syndrome (LO-CCHS) の親からの遺伝であることが明らかにされた. 一方, PARMs の約 75%

は *de novo* 変異で、父親の精子形成時における不当姉妹染色分体交換により生成されると考えられる。²¹⁻²³⁾

遺伝子型と臨床像との関係については、26-33PARMs や NPARMs では、低換気は新生児期に発症し、覚醒時にも呼吸管理を必要とする症例も存在し、巨大結腸症の合併も多い。また、NPARMs では、神経芽細胞腫の合併も多い。^{20, 24, 25)} 一方、24 や 25PARM では、低換気が新生児期以降の乳児期～成人に発症する症例 (LO-CCHS) や全く発症しない症例 (不完全浸透) も存在し、巨大結腸症もみられない。^{2, 20), 26)}

CCHS の診断は、呼吸機能検査を用いた炭酸ガス換気応答試験もしくは遺伝子解析に基づき、治療は、睡眠時もしくは覚醒時も含めた呼吸管理が基本である。学童期までは、気管切開し強制換気が標準的である。低換気なので、酸素吸入単独は推奨されていない。

²⁶⁾ 精神運動発達予後は、遺伝子による診断が普及してから、アメリカの同一グループからのみ報告されており、適切に呼吸管理が施行されれば概ね良好という結果であった。^{27, 28)}

私達の施設は日本人のほぼ全症例の遺伝子診断を実施しており、多数の症例のデータを有している。遺伝子による診断が標準的になってからの、発症頻度は、これまでフランスのデータのみである。¹⁴⁾ また、これまで周産期情報のまとまった報告はない。罹患患者全体の性別に差はないとされるが、遺伝子型をそれぞれ確認した報告はない。²⁶⁾ 日本における頻度、変異型と臨床像、精神運動発達予後について解析し考察を加えたので報告する。

方法

本研究は山形大学医学部倫理委員会の承認を得ており、遺伝子の解析には両親の同意を得ている。

対象

山形大学医学部小児科学教室にて 2003-2015 年に遺伝子診断を施行した 92 症例（2 組の同胞例を含む。男：女，49:43）を対象とした。^{16, 29-31} また，精神運動発達の予後に関しては，協力の得られた 83 例（男：女，43:40）について検討した。CCHS の診断は American Thoracic Society statement on CCHS に従った。²⁶ 在胎週数（データの得られた 81 例）の中央値は 39 週（四分位範囲 38-40 週），出生体重（データの得られた 78 例）の中央値は 2857g（四分位範囲 2602-3104g）であった。正期産は 80 例（86%），早産は 6 例（7%，1 例 33 週，5 例 35-36 週出生），過期産は 6 例（7%，42 週出生）であった。週数と出生体重（データの得られた 73 例）の関係は，不当過大児が 1 例（1%），不当過小児が 6 例（9%）で，残りは 66 例（90%）週数相応であった。

疫学，臨床情報および発達の評価

日本における CCHS の罹患率は，2008-13 年の出生数と比較し推計した。出生数は厚生労働省の統計を利用した。

合併症を含む臨床所見は，検体受付時のデータおよびアンケート調査により収集した。精神運動発達の予後に関しては，遠城寺式乳幼児発達検査³²⁾，新版 K 式発達検査³³⁾および Wechsler Preschool and Primary Scale of Intelligence³⁴⁾により評価し，developmental quotient (DQ) で示した。Wechsler Intelligence Scale for Children-Third Edition³⁵⁾による評価では intelligence quotient (IQ) で示した。

PHOX2B 解析

末梢血から，標準的方法を用いてゲノム DNA を抽出し，検索に用いた。遺伝子解析は，原則的には既報に従い PHOX2B のエクソンおよびエクソン・イントロン移行部を PCR 法により増幅し，塩基配列を決定した。^{15, 17, 29, 36} 塩基配列は BigDye Terminator Cycle Sequencing

Ready Reaction Kit (PE Applied Biosystems, Foster City, CA, USA)を用いて, ABI PRISM 3100 Genetic Analyzer (PE Applied Biosystems, Foster City, CA, USA)により塩基配列を決定した.^{17, 36)}

統計解析

症例の臨床データは, 中央値と四分位範囲又は範囲で示した. 25PARM とその他の変異における症例の男女差は, ピアソンのカイ二乗検定を用いて検定した. 独立2群間の比較には Mann-Whitney U-test を用いて検定した. 結果の関連性に関しては, スピアマンの順位相関係数を算出し評価した. P 値 <0.05 を統計学的有意と判断した. 解析には SPSS version 22 (IBM, Armonk, NY, USA)を用いた.

結果

日本人 CCHS 92 症例 (2組の同胞例を含む) に検出した *PHOX2B* 変異の内訳は, PARMs 86 例 (25PARM 19 例, 26PARM 25 例, 27PARM 31 例, 30PARM 3 例, 31PARM 3 例, 32PARM 2 例, 33PARM 3 例), NPARMs 6 例であった. NPARMs に関しては, c.590delG と c.866InsG 変異は既に報告しており^{16, 26)}, c.609_616del18, c.678_693dup16, c.733_762dup30 と c.941_945del5 変異は新規の変異であった (表 1). 24PARM は検出されなかった.

日本に於ける頻度は遺伝子診断の情報が普及し, 検索依頼数が安定した 2008-2013 年のデータをもとに算出し, 少なくとも出生 14.8 万人に 1 人 (11.9~20.6 万人に 1 人) と推定した.

罹患者の性差に関しては, 25PARM における男女比は 14 対 5 で, 男児は女児に比べて約 3 倍多く検出された. 他の変異型 (26-33 PARMs と NPARMs) では, それぞれ, 男女の人数は同様であった (表 1). 25 PARM では, 他の変異型 (26-33 PARMs および NPARMs) では, 男女比は 35 対 38) と比較して男児の比率が有意に高頻度であった ($P = 0.045$).

患児の周産期異常に関しては、胎児期に羊水過多が 3 例(3%) ; 25 PARM, 26 PARM と NPARM (c. 678_693dup16), に認められた. Apgar score に関しては, 1 分の中央値 (69 例) は 8.0 (四分位範囲 : 6.0-9.0), 5 分の中央値は (63 例) 9.0 (四分位範囲 : 7.5-9.5) であった. 生後の落ち込み (1 分 4 点以下または 5 分 6 点以下, 呼吸補助をすると心拍と皮膚色で達し得る 4 点と一般的な新生児仮死の基準 5 分値 6 点以下で定義した) は 12 例, 19% (25 PARM 3 例, 26 PARM 5 例, 27 PARM 2 例, 32 PARM 1 例, NPARM 1 例) で認められた. アラニン伸長数と Apgar score の相関関係は 1 分値 $r = -0.32$ ($P < 0.01$), 5 分値 $r = -0.10$ ($P = 0.44$) であった.

遺伝子型と出生後の臨床症状の関係について検討すると, 25 PARM での低換気症状の出現は 19 例中 12 例 (63%) が新生児期に, 7 例 (37%) は乳児期以降に認められた (表 1). CCHS の臨床診断は, 中央値は 4 か月で (四分位範囲 : 1-33 か月), 新生児期に 4 例 (21%) が診断された. 26-33PARMs および NPARMs の 73 例では, 全て新生児期に明らかな低換気を認めている. 26PARM の 25 例中 1 例 (4%), 27PARM の 31 例中 1 例 (3%), NPARMs の 6 例中 4 例 (67%); c. 866InsG, c. 609_616del8, c. 733_762dup30, c. 941_945del5 では, 覚醒時にも低換気があり人工呼吸器による管理を必要とした. 診断の中央値 (73 例) は 1 か月 (四分位範囲 : 0-3 か月) で, 33 例 (45%) は新生児期に診断された. 診断時期は 25PARM (中央値 4 か月) とその他の遺伝子型 (中央値 1 か月) で有意差を認めた ($p < 0.01$).

25 PARM で巨大結腸症の合併は認めなかった. 26-33PARMs (67 例) の内, 27 例 (40%) に巨大結腸症を合併していた. NPARMs (6 例) では, c. 590delG と c. 733_762dup30 を除く 4 例 (67%) に巨大結腸症の合併を認めた (表 1). アラニン伸長数と巨大結腸症の合併には関連 ($r = 0.33$, $p < 0.01$) を認め, 巨大結腸症を伴わない便秘 ($r = 0.37$, $p < 0.01$) についても同様に関連を認めた.

精神運動発達予後に関して、表 2 に示すように、追跡調査可能な 83 症例について検討した。25PARM では 19 例中 8 例 (42%) で精神運動発達遅滞 (DQ あるいは IQ<70 および検査不能な明らかな発達遅滞) を認め、26PARM では 24 例中 6 例 (25%), ≥ 27 PARM では 35 例中 9 例 (26%), NPARM では 5 例中 2 例 (40%) に精神運動発達遅滞を認めた。25PARM とそれ以外の変異における発達遅滞の合併頻度は、42%対 27% ($p=0.26$)であった。25PARM では、臨床的に軽症であるが、その他の遺伝子型と発達遅滞の合併頻度が同等であることから、詳細な検討を試みた。表 3 に示すように、初期の呼吸管理に在宅酸素療法が行われていたのは、発達遅滞の 8 例中 5 例で、発達正常および境界の 9 例中 1 例であった。また、初期の呼吸管理に気管挿管し陽圧換気が行われていたのは、発達遅滞例ではみられず、発達正常および境界の 9 例中 4 例であった。

考察

遺伝子診断された日本人 CCHS 92 症例を対象とし、疫学、遺伝子型と臨床像との関連および発達予後について解析した。

PHOX2B の遺伝子型は、PARMs が 86 例 (93%), NPRAMs が 6 例 (7%) であり、この比率および遺伝子型の分布は、欧米の報告と同様であった。²⁶⁾ NPRAMs では、4 つの新規の変異を検出した。遺伝子診断された症例をもとに頻度を解析すると少なくとも出生 14.8 万人に 1 人と推定され、フランスから報告されている出生 20 万人に 1 人というデータと同様であった。¹⁴⁾ 日本では当施設のみが遺伝子診断を提供しており、日本人の症例をほぼ網羅していると考えられる。ただし、本研究は臨床的な表現型のサーベイランスに基づくものではなく、臨床的にのみ診断されている症例や海外において遺伝子診断された症例は含まれていない。

罹患者の性差について、25PARM では、他の遺伝子型と異なり、男児が女児の約 3 倍検出されている。25PARM では低換気症状は、新生児期や乳児期以降に出現することが知られ、

また、遺伝子変異を有していても発症しないこともあり不完全浸透を示す。即ち、他の遺伝的要因やエピジェネティックな要因が CCHS 発症に関連していることが示唆される。Progesterone 誘導体は呼吸刺激作用を持つことが知られているが、経口避妊薬の服用により低換気症状が改善した CCHS 女性の 2 例の報告が注目される。^{37), 38)} 女性は 25PARM および 26PARM を有する症例で、desogestrel (強力な progestin) を含む経口避妊薬により低換気が改善し、炭酸ガス応答試験においても賦活反応が確認されている。思春期前の女性は男性に比べて、血中 estrogen は高く、testosterone と 17OH-progesterone は低い。³⁹⁻⁴¹⁾ また、未熟ラットでは、血中の estrogen 濃度が同等でも、大脳皮質と視床下部では濃度の違いが報告されている。⁴²⁾ 性ホルモンが直接的ないし間接的に呼吸ニューロンへ作用している可能性も考えられる。CCHS における男女差は新しい知見であるが、サンプルバイアスも完全には否定できず、多くの症例における確認が必要と考える。

周産期異常に関しては、羊水過多が 3 例 (3%) に認められ、Apgar スコアの生後早期の低値が 12 例 (19%) にみられた。1 分値の Apgar スコアの低下は、PARMs におけるポリアラニンのリピート数と相関しており、生後まもなくの低値は CCHS の症状の一つと考えられる。羊水過多に関しては、Chiari I 型奇形を合併した 1 症例において報告されている。⁴³⁾ Faure ら⁴⁾ は、食道内圧検査により CCHS の 7 例に食道の蠕動不良を確認し、嚥下をコントロールする中枢神経の障害を推測している。先天性筋強直性ジストロフィーにおける羊水過多と同様な機序による嚥下障害も考えられる。

遺伝子型と出生後の臨床症状の関係については、既報のように 25PARM では、乳児期以降に低換気症状が出現した症例 (37%) も存在し、巨大結腸症はみられなかった。25PARM を除く遺伝子型では、新生児期から低換気を認めた。PARMs ではアラニン伸長数に比例し巨大結腸症および便秘も多く、NPARMs では c. 590delG と c. 733_762dup30 を除き多くに巨大結腸

症を認めた。

精神運動発達予後に関して、全ての遺伝子型において 83 例中 25 例（30%）に発達遅滞が確認され、特に 25PARM では 19 例中 8 例（42%）に発達遅滞が認められた。病因遺伝子が同定される以前の報告では、CCHS 罹患者に知能、認知障害が共通して認められた。^{44, 45)} しかし、病因が確認されてからは、早期診断・治療が可能となり、低酸素性脳症が回避され予後が改善されている。Zelko らは、新生児期に診断され呼吸管理を受けている 20 例の学童を Wechsler intelligence scale で評価し、IQ 84.9 ± 23.6 (mean \pm sd) と報告している。²⁷⁾ 更に Charnay らは 31 例の幼児を解析し 25PARM および 26PARM の 16 例では、良好な発達を確認している。²⁸⁾ 欧米の報告に比し、日本における精神運動発達予後は良好とは言えない。特に、25PARM では 42%に発達遅滞を認めており、詳細を検討すると 25PARM の 37%は乳幼児・小児期に中枢性低換気が認められた。但し、精神運動発達は発症や診断時期との関連は認められなかった。一方、発達遅滞の 8 例中 5 例では在宅酸素療法を受けており、25PARM では、軽度で不規則な低換気症状を呈することも多く、臨床診断が遅延し、適切な呼吸管理がなされず、低酸素性脳症による発達遅滞を来している可能性が考えられる。日本における精神運動発達の向上のためには、疾患の周知と *PHOX2B* 遺伝子検査による早期診断の普及が求められる。

結語

遺伝子診断された日本人 CCHS 92 症例を対象とし、疫学、遺伝子型と臨床像との関連および精神運動発達予後について解析した。新規の 4 つの NPARMs を検出し、また 25PARM では男性が女性より 3 倍も多く存在し、男性は 25PARM の発症促進要因であると考えられる。日本における精神運動発達予後は、欧米に比し良好とは言えず、疾患の周知と早期遺伝子診断により、侵襲的陽圧換気をすることで 2 次的な低酸素脳症を予防し予後改善に寄与する可

能性がある.

この論文は, Shimokaze T, Sasaki A, Meguro T, Hasegawa H, Hiraku Y, Yoshikawa T, Kishikawa Y, Hayasaka K: Genotype-phenotype relationship in Japanese patients with congenital central hypoventilation syndrome. J Hum Genet. 2015; 60:473-477.

で報告した論文を基に知見を加えて新たに記載しました.

文献

- 1) Mellins RB, Balfour HH Jr, Turino GM, Winters RW. : Failure of automatic control of ventilation (Ondine's curse). Report of an infant born with this syndrome and review of the literature. Medicine (Baltimore) 1970;49:487-504
- 2) Weese-Mayer DE, Shannon DC, Keens TG, Silvestri JM. : Idiopathic Congenital Central Hypoventilation Syndrome: Diagnosis and Management. Am J Respir Crit Care Med 1999;160:368-373
- 3) Goldberg DS, Ludwig IH: Congenital central hypoventilation syndrome: ocular findings in 37 children. J Pediatr Ophthalmol Strabismus 1996;33:175-180

- 4) Faure C, Viarme F, Cargill G, Navarro J, Gaultier C, Trang H: Abnormal esophageal motility in children with congenital central hypoventilation syndrome. *Gastroenterology* 2002;122:1258-1263
- 5) Silvestri JM, Weese-Mayer DE, Flanagan EA : Congenital central hypoventilation syndrome: cardiorespiratory responses to moderate exercise, simulating daily activity. *Pediatr Pulmonol* 1995;20:89-93
- 6) Paton JY, Swaminathan S, Sargent CW, Hawksworth A, Keens TG. : Ventilatory response to exercise in children with congenital central hypoventilation syndrome. *Am Rev Respir Dis* 1993;147:1185-1191
- 7) Shea SA, Andres LP, Shannon DC, Guz A, Banzett RB : Respiratory sensations in subjects who lack a ventilatory response to CO₂. *Respir Physiol* 1993;93:203-219
- 8) Spengler CM, Banzett RB, Systrom DM, Shannon DC, Shea SA : Respiratory sensations during heavy exercise in subjects without respiratory chemosensitivity. *Respir Physiol* 1998;114:65-74
- 9) Trang H, Girard A, Laude D, Elghozi JL : Short-term blood pressure and

- heart rate variability in congenital central hypoventilation syndrome (Ondine's curse). Clin Sci (Lond) 2005;108:225-230
- 10) O'Brien LM, Holbrook CR, Vanderlaan M, Amiel J, Gozal D : Autonomic function in children with congenital central hypoventilation syndrome and their families. Chest 2005;128:2478-2484
- 11) Gronli JO, Santucci BA, Leurgans SE, Berry-Kravis EM, Weese-Mayer DE : Congenital central hypoventilation syndrome: PHOX2B genotype determines risk for sudden death. Pediatr Pulmonol 2008;43:77-86
- 12) Silvestri JM, Hanna BD, Volgman AS, Jones PJ, Barnes SD, Weese-Mayer DE : Cardiac rhythm disturbances among children with idiopathic congenital central hypoventilation syndrome. Pediatr Pulmonol 2000;29:351-358
- 13) Woo MS, Woo MA, Gozal D, Jansen MT, Keens TG, Harper RM : Heart rate variability in congenital central hypoventilation syndrome. Pediatr Res 1992;31:291-296
- 14) Trang H, Dehan M, Beaufils F, Zaccaria I, Amiel J, Gaultier C : The

- French Congenital Central Hypoventilation Syndrome Registry: general data, phenotype, and genotype. *Chest* 2005;127:72-79
- 15) Matera I, Bachetti T, Puppo F, Di Duca M, Morandi F, Casiraghi GM, et al. : PHOX2B mutations and polyalanine expansions correlate with the severity of the respiratory phenotype and associated symptoms in both congenital and late onset Central Hypoventilation syndrome. *J Med Genet* 2004;41:373-380
- 16) Amiel J, Laudier B, Attie-Bitach T, Trang H, de Pontual L, Gener B, et al. : Polyalanine expansion and frameshift mutations of the paired-like homeobox gene PHOX2B in congenital central hypoventilation syndrome. *Nat Genet* 2003;33:459-461
- 17) Sasaki A, Kanai M, Kijima K, Akaba K, Hashimoto M, Hasegawa H, et al. : Molecular analysis of congenital central hypoventilation syndrome. *Hum Genet* 2003;114:22-26
- 18) Weese-Mayer DE, Berry-Kravis EM, Zhou L, Maher BS, Silvestri JM, Curran ME, et al. : Idiopathic congenital central hypoventilation

syndrome: analysis of genes pertinent to early autonomic nervous system embryologic development and identification of mutations in PHOX2b. *Am J Med Genet A* 2003;123A:267-278

- 19) Yokoyama M, Watanabe H, Nakamura M: Genomic structure and functional characterization of NBPhox (PMX2B), a homeodomain protein specific to catecholaminergic cells that is involved in second messenger-mediated transcriptional activation. *Genomics* 1999;59:40-50
- 20) Weese-Mayer DE, Rand CM, Berry-Kravis EM, Jennings LJ, Loghmanee DA, Patwari PP, et al. : Congenital central hypoventilation syndrome from past to future: model for translational and transitional autonomic medicine. *Pediatr Pulmonol* 2009;44:521-535
- 21) Arai H, Otagiri T, Sasaki A, Hashimoto T, Umetsu K, Tokunaga K, et al. : De novo polyalanine expansion of PHOX2B in congenital central hypoventilation syndrome: unequal sister chromatid exchange during paternal gametogenesis. *J. Hum. Genet.* 2007; 52, 921-925
- 22) Bachetti T, Parodi S, Di Duca M, Santamaria G, Ravazzolo R,

Ceccherini I: Low amounts of PHOX2B expanded alleles in asymptomatic parents suggest unsuspected recurrence risk in congenital central hypoventilation syndrome. *J. Mol. Med. (Berl)* 2011;89,505-513

23) Meguro T, Yoshida Y, Hayashi M, Toyota K, Otagiri T, Mochizuki N, et al.: Inheritance of polyalanine expansion mutation of PHOX2B in congenital central hypoventilation syndrome. *J. Hum. Genet.* 2012;57, 335-337

24) Trochet D, O'Brien LM, Gozal D, Trang H, Nordenskjöld A, Laudier B, et al.: PHOX2B genotype allows for prediction of tumor risk in congenital central hypoventilation syndrome. *Am. J. Hum. Genet.* 2005;76,421-426

25) Berry-Kravis EM, Zhou L, Rand CM, Weese-Mayer DE: Congenital central hypoventilation syndrome: PHOX2B mutations and phenotype. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;174:1139-1144

26) Weese-Mayer DE, Berry-Kravis EM, Ceccherini I, Keens TG, Loghmanee DA, Trang H: An official ATS clinical policy statement: Congenital

- central hypoventilation syndrome: genetic basis, diagnosis, and management. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;181:626-644
- 27) Zelko FA, Nelson MN, Leurgans SE, Berry-Kravis EM, Weese-Mayer DE: Congenital central hypoventilation syndrome: neurocognitive functioning in school age children. *Pediatr Pulmonol* 2010;45:92-98
- 28) Charnay AJ, Antisdell-Lomaglio JE, Zelko FA, Rand CM, Le M, Gordon SC, et al. : Congenital Central Hypoventilation Syndrome: Neurocognition Already Reduced in Preschool-Aged Children. *Chest*. 2016 ;149:809-815
- 29) Amimoto Y, Okada K, Nakano H, Sasaki A, Hayasaka K, Odajima H: A case of congenital central hypoventilation syndrome with a novel mutation of the PHOX2B gene presenting as central sleep apnea. *J Clin Sleep Med* 2014;10:327-329
- 30) Horiuchi H, Sasaki A, Osawa M, Kijima K, Ino Y, Matoba R, et al. : Sensitive detection of polyalanine expansions in PHOX2B by polymerase chain reaction using bisulfite-converted DNA. *J Mol Diagn* 2005;7:638-640

- 31) Fujiwaki T, Hasegawa H, Arai H, Hayasaka K, Ohta S: Slowly progressive sleep apnea in late-onset central hypoventilation syndrome. *Pediatr Int.* 2012 ;54:290-202
- 32) 遠城寺宗徳：遠城寺式・乳幼児分析の発達検査法。東京；慶應義塾大学出版会, 1962
- 33) Koyama T, Osada H, Tsujii H, Kurita H: Utility of the Kyoto scale of psychological development in cognitive assessment of children with pervasive developmental disorders. *Psychiatry Clin. Neurosci.* 2009; 63, 241-243
- 34) Brittain M: The WPPSI: a Midlands study. *Brit. J. Educ. Psychol.* 1969;39, 14-17
- 35) Wechsler D: Wechsler Intelligence Scale for Children Manual, 3rd ed. The Psychological Corporation, TX ; San Antonio, 1991
- 36) Trochet D, de Pontual L, Straus C, Gozal D, Trang H, Landrieu P, et al. : PHOX2B germline and somatic mutations in late-onset central hypoventilation syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;177:906-911

- 37) Straus C, Trang H, Becquemin MH, Touraine P, Similowski T:
Chemosensitivity recovery in Ondine's curse syndrome under treatment
with desogestrel. *Respir Physiol Neurobiol* 2010;171:171-174
- 38) Behan M, Wenninger JM: Sex steroidal hormones and respiratory
control. *Respir Physiol Neurobiol* 2008;164:213-221
- 39) Sulcova J, Hill M, Hampl R, Starka L: Age and sex related differences
in serum levels of unconjugated dehydroepiandrosterone and its sulphate
in normal subjects. *J Endocrinol* 1997;154:57-62
- 40) Winter JS, Hughes IA, Reyes FI, Faiman C: Pituitary-gonadal
relations in infancy: 2. Patterns of serum gonadal steroid
concentrations in man from birth to two years of age. *J Clin Endocrinol
Metab* 1976;42:679-686
- 41) Klein KO, Baron J, Colli MJ, McDonnell DP, Cutler GB Jr: Estrogen
levels in childhood determined by an ultrasensitive recombinant cell
bioassay. *J Clin Invest* 1994;94:2475-2480
- 42) Amateau SK, Alt JJ, Stamps CL, McCarthy MM. Brain estradiol content

in newborn rats: sex differences, regional heterogeneity, and possible de novo synthesis by the female telencephalon. *Endocrinology* 2004;145:2906-2917

43) Bachetti T, Robbiano A, Parodi S, Matera I, Merello E, Capra V, et al. : Brainstem anomalies in two patients affected by congenital central hypoventilation syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;174:706-709

44) Oren J, Kelly DH, Shannon DC: Long-term follow-up of children with congenital central hypoventilation syndrome. *Pediatrics* 1987;80:375-380.

45) Marcus CL, Jansen MT, Poulsen MK, Keens SE, Nield TA, Lipsker LE, et al. : Medical and psychosocial outcome of children with congenital central hypoventilation syndrome. *J Pediatr* 1991;119:888-895

表 1 *PHOX2B* の変異と臨床像

<i>PHOX2B</i> 変異	症例数	男：女	Apgar score		中枢性低換気の出現		覚醒時にも呼 吸器装着	便秘	巨大結腸症
			1 分	5 分	新生児期	乳児期以降			
25 PARM	19	14:5	9 (8-9)	10 (9-10)	12	7	0	1	0
26 PARM	25	12:13	7 (5-8)	8 (7-9)	25	0	1	2	7
27 PARM	31	16:15	8 (6-9)	9 (9-10)	31	0	1	10	13
>30 PARM	11	5:6	6 (6-7)	8 (7-9)	11	0	0	3	7
NPARM	6	2:4	8 (6-9)	9 (6-10)	6	0	4	2	4

PARM: polyalanine repeat expansion mutations; NPARM: non PARM. 値は中央値と四分位範囲で示した. 便秘は巨大結腸症例を除く. *PHOX2B* 変異 5 群間の

Apgar score 1 分値 ($p < 0.01$), 5 分値 ($p < 0.05$) で有意差を認めた.

表 2 遺伝子型と発達予後

	症例数	発達正常 (DQ \geq 85)	発達境界 (DQ70-84)	発達遅滞 (DQ<70)	発達不明
25PARM	19	6 (32%)	3 (16%)	8 (42%)	2 (10%)
26PARM	24	11 (46%)	4 (17%)	6 (25%)	3 (12%)
\geq 27PARMs	35	10 (29%)	5 (14%)	9 (26%)	11 (31%)
NPARMs	5	1 (20%)	0 (0%)	2 (40%)	2 (40%)
計	83	28 (34%)	12 (14%)	25 (30%)	18 (22%)

92 症例中，追跡調査可能な 83 症例について検討した。

表3 25 ポリアラニン伸長変異の臨床像

症例	性別	在胎週数 (週)	出生体重 (g)	Apgar スコア 1分/5分	中枢性低 換気発症 時期	CCHS の 診断時期	呼吸管理方法 (期間)	DQ 又は IQ (測定方法) 年齢	その他の臨床像
1	男	40	3,046	9/不明	1 か月	5 か月	CPAP (1 か月-) 気管切開と間欠的強制換気(10 か月-4 歳) BiPAP (4 歳-)	DQ 99 (新版 K 式) 5.6 歳	
2	男	39	2,900	8/不明	10 か月	15 歳	長期酸素療法 と間欠的強制換気(11 か月-) 気管切開と間欠的強制換気(11 か月-)	DQ 71 (遠城寺式) 10 か月	
3	男	38	2,902	9/10	<1 か月	1 か月	気管挿管 と間欠的強制換気(<1 か月-)	不明	
4	男	33	2,282	8/9	<1 か月	<1 か月	BiPAP (<1 か月-)	IQ 85 (WISC-III) 8.1 歳	家族例
5	女	38	3,000	9/不明	<1 か月	1.6 歳	気管挿管と間欠的強制換気(<1 か月-2 か月) 気管切開と間欠的強制換気(2 か月-7 歳) BiPAP (7 歳-)	DQ 88 (WPPSI) 5.7 歳	
6	女	41	2,786	9/10	<1 か月	1 か月	気管挿管と間欠的強制換気(日齢 7-1 か月) 気管切開と間欠的強制換気(1 か月)	DQ 117 (遠城寺式) 3 歳	
7	男	37	不明	不明/不明	1.2 歳	1.2 歳	在宅酸素療法 (1.2 歳-5 歳) BiPAP (5 歳-)	DQ 48 (新版 K 式) 5 歳	肺性心
8	女	39	2,758	9/10	<1 か月	2 か月	在宅酸素療法 (<1 か月-2 歳)	DQ 51 (新版 K 式)	

							BiPAP (3歳-)	3.6歳	
9	男	39	2,802	不明/不明	1か月	4歳	BiPAP (1か月-)	不明	肺高血圧、肺性心
10	男	39	2,450	9/9	<1か月	3か月	CPAP (<1か月-3か月 n) 気管切開と間欠的強制換気(3か月 n-)	正常発達	心室中隔欠損
11	男	40	3,436	仮死	<1か月	<1か月	在宅酸素療法 (<1か月 n-3歳) BiPAP (3歳-)	IQ 60 (WISC-III) 8歳	肺高血圧、便秘 症例12の兄
12	男	37	3,312	5/6	<1か月	3か月	在宅酸素療法 (<1か月-)	精神運動発達遅滞	低酸素性虚血性脳症 症例11の弟
13	男	36	2,600	仮死	<1か月	10歳	在宅酸素療法 (<1か月 -1歳) BiPAP (10歳-)	IQ 60 (WISC-III) 6.9歳	自閉症
14	男	不明	不明	不明/不明	<1か月	11歳	CPAP (-1か月) CPAP (11歳-)	IQ 85 (WISC-III) 15.6歳	
15	男	不明	不明	不明/不明	1か月	不明	BiPAP (6か月-)	精神運動発達遅滞	広汎性発達障害、家族例
16	男	37	2,740	8/9	<1か月	<1か月	NPPV (<1か月-) 在宅酸素療法 (4歳-12歳) BiPAP (12歳-)	DQ 67 (新版K式) 6歳	急性脳症(12歳5か月)
17	女	40	3,050	9/10	3歳	3歳	BiPAP (3歳-)	IQ <45 (WISC-III) 5.5歳	
18	女	不明	不明	不明/不明	2歳	2歳	在宅酸素療法 (2歳-2.8歳) 長期酸素療法とBiPAP (2.8歳-)	DQ 78 (新版K式) 3.4歳	
19	男	38	2,705	9/10	<1か月	<1か月	気管挿管と間欠的強制換気 (<1か月-1か月) 気管切開と間欠的強制換気 (1か月-)	DQ 81 (遠城寺式) 10か月	羊水過多

BiPAP: biphasic positive airway pressure; CPAP: continuous positive airway pressure; DQ: developmental quotient; IQ; NPPV: noninvasive positive pressure ventilation; WPPPSI: Wechsler Preschool and Primary Scale of Intelligence; WISC-III: Wechsler Intelligence Scale for Children-third edition;精神運動発達遅滞:特定の検査法で評価されていないか評価困難であるが、臨床的に明らかである。