

論文内容要旨

論文題目

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

指導（紹介）教授： 三井哲夫
氏 名： 下風朋章

【内容要旨】（1，200字以内）

【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、NPARMs 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相関した。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。

平成 30年 1月 11日

山形大学大学院医学系研究科長 殿

学位論文審査結果報告書

申請者氏名： 下風 朋章

論文題目：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

審査委員：主審査委員 北中 千史



副審査委員 川前 金幸



副審査委員 永瀬 智



審査終了日：平成 30年 1月11日

【 論 文 審 査 結 果 要 旨 】

先天性中枢性低換気症候群(congenital central hypoventilation syndrome: CCHS)は転写調節因子PHOX2B変異を原因とし、呼吸調節と自律神経の障害に特徴づけられる疾患である。PHOX2B変異の多くは24-33個のポリアラニン伸長変異(24-33 PARMs)であり一部非ポリアラニン伸長変異(NPARMs)が存在することが知られているが、本邦におけるこれらPHOX2B変異型と臨床像との関連、あるいは本邦におけるCCHSの罹患率そのものについては報告がない。そこで本研究では国内でCCHSと臨床診断された92症例を対象に上記の点につき検討を行った。その結果、

- 1) 本邦での罹患率は14.8 万出生に1人と推定され、欧米からの報告にほぼ一致していること、
 - 2) NPARM症例において4つの新たなPHOX2B変異が存在すること、
 - 3) リポート数26以上の症例(25< PARM)あるいはNPARMと比較して、リポート数25のPARM症例(25 PARM)では男女比が約3対1と性差を認めない他の変異型より男児が多い傾向があり、低換気の発症が遅く精神運動発達遅滞の頻度が高い傾向が認められたこと、
- を新たに示した。

本研究が行われた山形大学医学部小児科学講座は事実上国内の全てのCCHS症例を集積しており、その症例検討に基づく上記結果は本邦におけるCCHSの実態を初めて明らかにした点で価値あるものと考えられる。また、25 PARMでのみ性差が存在する可能性は世界的にみてもこれまで報告がなく、CCHS発症機序を考えるうえでも興味深い知見である。加えて、本来換気障害が軽度と考えられる25 PARMの症例で精神運動発達遅滞の頻度が高いという所見は本邦のCCHSに固有と考えられ、申請者はその理由として軽症ゆえの診断の遅延とその間の不適切な呼吸管理が二次的に精神運動発達に悪影響を与えている可能性を提唱している。以上より本審査委員会は、申請者が本研究において初めて本邦CCHSの実態解明を行い有意義なクリニカルクエスションの生成に貢献した点の評価し、本研究が学位(医学)の授与に値するものと判定する。尚、学位論文の記載内容については、論点が不明瞭な箇所が散見されたため、一部改訂が望ましいとの指摘があった。

(1, 200字以内)