

特別講演

主催 総合医療センター 総合周産期母子医療センター 新生児科

後援 医学教育センター 卒後研修委員会

平成26年3月11日 於 総合医療センター5階 小講堂

先天性中枢性低換気症候群とシトリン欠損症の病態と治療

早坂 清

(山形大学 小児科学教室)

先天性中枢性肺泡低換気症候群 (CCHS: congenital central hypoventilation syndrome) では世界を代表する研究者のおひとりである山形大学小児科学教室教授、早坂清先生に、本疾患への研究成果、病態について遺伝子解析をはじめとする幅広い臨床家としての見地からご講演をいただいた。更に、新生児から成人に至る長期の代謝異常疾患であるシトリン欠損症に話題が展開され、新生児胆汁うっ滞 (NICCD: neonatal intrahepatic cholestasis caused by citrin deficiency)、成人型発症II型シトルリン血症症例を見据えたMCTオイル (マクトンオイル) の治療有用性について、新しいしかし、極めて理論的な解説と治療の実際から、肝移植も回避可能と考えられる素晴らしい講演をいただくことができた。

CCHSの講演の冒頭に、本疾患はオンディーヌの呪いと言われるが、家族の会から、この言葉は使わないで欲しいという強い要望があることをお話しいただき、本疾患の病態である、大脳皮質からの化学受容器を経て、脳幹部から延髄への刺激を呼吸中枢が受ける過程で、酸素、炭酸ガス分圧をモニターする受容器の二酸化炭素に対する換気応答が鈍であることを解説された。本疾患の多くは新生児期に発症し睡眠時の低換気もしくは無呼吸を特徴として高炭酸ガス血症、低酸素症に対する呼吸中枢の換気反応の欠如が原因となっている。軽症では、幼児期、成人期に発症する遅発性CCS (Late onset CCS) という症例もある。幼児期後期に発症し、急激な肥満を伴うROHHAD症候群というタイプもある。また巨大結腸 (ヒルシュスプルング病) の合併が2割程度あり、頭部MRIでは髄鞘化形成障害が報告され、その頻度は5万～20万人に1名の頻度で報告されている。

研究の歴史を紹介されながら、その原因遺伝子はPHOX-2Bであることが判明している。本遺伝子

は染色体4p12に位置し、9個と20個のアラニンからなる転写調節因子をコードしている。呼吸中枢の形成及び自律神経系の分化・誘導に重要な役割を担っている。90%以上の症例では20ポリアラニン鎖における、5～13アラニン (25～33ポリアラニン) の伸長変異 (polyalanine repeat expansion mutation: PARM) が検出されている。Late onset CHSでの変異は50～80%となっている。臨床症状としては、とくに感染症時に悪化をみることが多い。講演では10歳児で、新生児期に呼吸障害があり4か月まで入院、その後在宅酸素療法となっていた症例で、顔は無表情、咳嗽がひどく、夜間酸素飽和度が低下した症例が紹介された。この児の発症診断を契機に家族、親族へLate onset CHSと診断となった例を紹介され、成人期に疾患が確定されるものもあることが紹介された。

ポリアラニン鎖の伸長変異では、その数でプロフィールに特徴があり、26, 27Alaでは新生時期の発症、不整脈等の合併、29では神経芽細胞腫の合併、30Alaでは覚醒時の無呼吸、巨大結腸などがあり、この反復配列によって遺伝子が伸長し、本来と異なるプロモータを活性化することによるという解説であった。またこれに関連してPaternal Biasについても解説があり、FGFR3に由来する軟骨無形成では父の加齢で患者の発症が増加する原因となる、分裂回数が多い精子由来による父の影響についても解説があったが、CCHSではこのような効果はみられないとのことであった。生殖細胞、卵巣の遺伝子がモザイクであったポリアラニン伸長異常についても解説され、次世代シーケンサーによる解析が期待される。本疾患の治療法には、呼吸器の使用は重要であるが、プロゲステロン投与によって無呼吸が消失したことによる研究と、アストロサイトへの治療効果の期待についても言及された。

話題が変わって、新生児では胆汁うっ滞、低血糖、高アンモニア血症を症状とする、肝臓でのミトコンドリアへのNADHの供給障害、糖新生障害を引き起こすシトルリン欠損症についても、幅広い世代にわたる臨床例の紹介と、画期的とも思われる成人へのMCT食の応用について、解説講演をいただいた。

シトルリン欠損症は新生児から老年までの幅広い年齢にわたり、また、それぞれの患者で異なる症状を呈する。新生児・乳児期では、子宮内発育不全、高シトルリン血症、ガラクトース血症、肝内胆汁うっ滞症、黄疸、発育不全、低血糖症、ビタミンK欠乏性凝固異常を呈するが生後6～12ヶ月で自然軽快する。幼児から青年期では食癖異常（高脂肪高蛋白低糖質、頻回摂取）、成長障害（体重増加不良）、易疲労感、低血糖症、肝機能異常を伴う。成人期には成人発症Ⅱ型シトルリン血症として、高アンモニア血症、高シトルリン血症、高アルギニン血症、肝不全、けいれん、精神症状（見当識障害、異常行動など）がみられる。

治療は、現在確立されたものではなく、肝移植が最終手段にあげられている。早坂教授は、MCT投与

による脂肪作成によりNAD産生を促し、Glucoseの存在なしでのエネルギー供給について臨床例を交えながら、その治療効果を紹介された。成人期発症Ⅱ型シトルリン血症例では、1歳からチーズ、バターが好みという特殊な食習慣があり、低血糖を反復、低身長であった症例で、その後診断が確定した本症例に対し、MCTオイルを投与することにより、脂肪肝所見が軽快し、低血糖発作は消失し治療効果が確認され、成人型にみられる見当識障害、異常行動などの精神症状の改善もみられていることがわかった。この治療経過では、BMIをプロットすることも極めて重要で、効果判定にも有用であることが示され、現在治療法の殆どを肝移植に依存している経緯からも、これを回避できると考えられる画期的な方法であると実感することができた。

本講演会では、2つの疾患に対する早坂教授の幅広い臨床症例経験と、患者の日常にも密着した親身の臨床医の面と、厳しい病態解析への研究方法に接することができた素晴らしい講演会であった。

（文責 側島久典）