



## Nagoya City University Academic Repository

学位の種類	博士 (医学)
報告番号	乙第1897号
学位記番号	論第1662号
氏名	有馬 菜千枝
授与年月日	平成 31年 3月 25日
学位論文の題名	Normalization of breathing with adenotonsillectomy in Japanese pediatric OSA (日本人小児睡眠時無呼吸症の手術治療成績について) Auris Nasus Larynx (accept for publication)
論文審査担当者	主査： 齋藤 伸治 副査： 新実 彰男、村上 信五

## 論文内容の要旨

### 〔目的〕

小児の閉塞性睡眠時無呼吸症（Obstructive Sleep Apnea 以下 OSA）は、国際的なガイドラインによると終夜睡眠ポリグラフ検査（Polysomnography 以下 PSG）にて無呼吸低呼吸指数（Apnea Hypopnea Index 以下 AHI） $\geq 1$  回/時が小児 OSA と診断される。

小児 OSA の原因の多くは両口蓋扁桃およびアデノイド肥大であり、両口蓋扁桃摘出術、アデノイド切除術は国際的に治療の第一選択である。その際 AHI は参考になるものの、手術適応に一定の基準が  $AHI \geq 2$ 、あるいは  $AHI \geq 5$  と未だ定まっていない。

一方、小児 OSA の診断について、PSG は検査自体の煩雑さにより容易には行い難く、実際施行している施設は限られているため、本邦における小児 OSA の手術成績についての論文は数少ない。

諸外国では、小児 OSA の手術成績に影響する因子について、肥満、性別、年齢、人種などがあげられているが本邦からの報告は過去に認められない。

本研究では、本邦における小児 OSA の手術前後に PSG を施行しえた症例について AHI など種々の睡眠パラメータを解析、検討を行った。

### 〔方法〕

#### 1) 対象

2011 年より 2017 年の間に名古屋市立大学病院睡眠医療センターおよび豊橋メイツ睡眠クリニックで、OSA のため施行された手術の前後に PSG を行った 3 歳から 15 歳までの小児を対象とした。

#### 2) 方法

手術前後に行った PSG における各種睡眠係数や肥満度などについて後方視的に比較検討を行った。

#### 3) 検討項目

手術前後の無呼吸指数、低呼吸指数などの睡眠係数を主要検討項目とし、副次項目は肥満児の割合（BMI z スコア  $> 1.65$ ）とした。解析は対応のある t 検定、または two way repeated ANOVA を行い、 $p < 0.05$  を統計学的に有意とした。

### 〔結果〕

1) 背景：対象は 242 名で、男児 168 名、女児 74 名、平均年齢  $5.4 \pm 2.3$  歳であった。

2) 肥満児の割合：術前 11%から 14%になった。BMI z スコアは有意に高くなった。

3) 睡眠係数：閉塞性無呼吸指数（24.1 から 3.3 回/時）、低呼吸指数（16.1 から 2.1 回/時）、覚醒指数（24.5 から 12.5 回/時）、酸素飽和度低下指数（18.6 から 2.9 回/時）など、術後有意に改善した。また手術により中枢性無呼吸指数（1.4 から 0.8 回/時）も有意に改善した。

4) Normalization（正常値化）：術後  $AHI < 2$  は全体の 42%、術後  $AHI < 5$  は 85%であった。術前肥満群では  $AHI < 2$  ; 29%、 $AHI < 5$  ; 74%であるのに対し、術前非肥満群では  $AHI < 2$  ; 44%、 $AHI < 5$  ; 87%

であった。

[考察]

- 1) アジア人の小児 OSA に対する手術成績の報告はまれである。北米での手術成績の報告では白人、黒人、ヒスパニックの間に人種間の差があるとされるがアジア人については症例数が少ないため不明である。
- 2) OSA 遺残 (術後 AHI $\geq$ 5) について肥満群と非肥満群を比較すると肥満群に多く、肥満は OSA 遺残のリスク因子とされる。本研究では肥満群の 26%、非肥満群の 13%に OSA 遺残が認められた。また本研究における肥満児の割合は 10%で、アメリカ (33-35%) やインドネシア (38%) と比べ少なかった。本研究でも諸外国と同様に遺残 OSA は肥満群に多いが肥満の割合が少ないため、日本の小児 OSA にとって肥満は大きなリスク因子とは言い難いと考えた。
- 3) 正常値化: 正常値化の定義も報告でまちまちである。AHI $<$ 2 とするもの、AHI を 1 と 5 で区切って検討したものなどがある。本研究において AHI $<$ 2 ; 42%、術後 AHI $<$ 5 ; 85%であった。小児 OSA にとって手術は第一選択ではあるが AHI $<$ 2 を正常値化の基準にすると 50%にしか改善がない。一方、小児では AHI は季節性変動があり、冬季は AHI $>$ 2 との報告もある。よって AHI が 2 から 5 では季節、肥満の有無、残 AHI の可能性などを加味して慎重な検討が要されると思われた。
- 4) 日本の小児 OSA の因子として肥満以外には顎顔面が平坦であるといわれ、関連する可能性がある。
- 5) 中枢性無呼吸: 中枢性無呼吸は不十分な換気や酸塩基平衡の不均衡に起因して生じ、小児 OSA に起きやすいともいわれ、本研究でも術後に閉塞性無呼吸のみならず中枢性無呼吸も有意に改善した。閉塞性無呼吸の存在は中枢性無呼吸に関わりがあると思われた。

[結語]

- 1) 日本の小児 OSA について治療効果を調査した。諸外国と同様、術後有意に各種睡眠係数は改善した。
- 2) 肥満児の割合: 諸外国に比べ少なかった。術後肥満児の割合は増加するも諸外国に比べ少なかった。術前の無呼吸指数は肥満児の方が有意に高かった。
- 3) 中枢性無呼吸: 手術により中枢性無呼吸も有意に減少した。

## 論文審査の結果の要旨

### 【目的】

小児の閉塞性睡眠時無呼吸症（Obstructive Sleep Apnea 以下 OSA）は、国際的なガイドラインによると終夜睡眠ポリグラフ検査（Polysomnography 以下 PSG）にて無呼吸低呼吸指数（Apnea Hypopnea Index 以下 AHI） $\geq 1$  回/時が小児 OSA と診断される。

小児 OSA の原因の多くは口蓋扁桃およびアデノイド肥大であり、口蓋扁桃摘出術、アデノイド切除術は国際的に治療の第一選択になっている。その際 AHI は参考になるものの、手術に関しては適応基準が  $AHI \geq 2$ 、あるいは  $AHI \geq 5$  と未だ定まっていない。

一方、小児 OSA の診断については、PSG 検査は煩雑で実際に実施している施設は限られているため、本邦における小児 OSA の PSG 検査と手術成績に関する論文は少ない。本研究では、小児 OSA の手術前後に PSG を施行しえた症例について AHI など種々の睡眠パラメータを解析し、日本人における手術の効果と適応について検討した。

### 【方法】

2011 年より 2017 年の間に名古屋市立大学病院睡眠医療センターおよび豊橋メイツ睡眠クリニックで、OSA のため施行された口蓋扁桃摘出およびアデノイド切除の前後に PSG を行った 3 歳から 15 歳までの 242 名の小児について手術前後に行った PSG における各種睡眠係数や肥満度などについて後方視的に比較検討を行った。検討項目は、手術前後の無呼吸指数、低呼吸指数などの睡眠係数を主要検討項目とし、副次項目として肥満児の割合（BMI z スコア  $> 1.65$ ）とした。解析は対応のある t 検定、または two way repeated ANOVA を行い、 $p < 0.05$  を統計学的に有意とした。

### 【結果】

- 1) 242 名のうち男児 168 名、女児 74 名平均年齢  $5.4 \pm 2.3$  歳であった。
- 2) 睡眠係数：閉塞性無呼吸指数（24.1 から 3.3 回/時）、低呼吸指数（16.1 から 2.1 回/時）、覚醒指数（24.5 から 12.5 回/時）、酸素飽和度低下指数（18.6 から 2.9 回/時）など、手術により有意に改善した。また手術により中枢性無呼吸指数（1.4 から 0.8 回/時）も有意に改善した。
- 3) 肥満児の割合：術前 10.7% で術後は 14% であった。

### 【考察】

アジア人の小児 OSA に対する手術成績の報告はまれであり、今回の報告では手術後の呼吸や睡眠の質に関わる治療効果は諸外国と同様に認められた。中枢性無呼吸の有意な改善は閉塞性無呼吸イベントに続発する換気の不安定による中枢性無呼吸が手術により閉塞性無呼吸イベントが解消されたため改善されたと考えられた。日本人の小児無呼吸症に占める肥満の割合は 10.7% であり、アメリカやインドネシアにおける 30% を超える割合と比べ肥満が少ないことが分かった。肥満は小児無呼吸症のリスク因子と言われるが日本においては諸外国ほど肥満が含まれていないため、他のリスク因子の検討が望まれる。一方でアジア人は顎顔面が平坦との報告もあり小児無呼吸症との関わりについて今後の検討課題と思われる。

### 【審査の内容】

主査の齋藤教授から 1) 小児無呼吸症の受診時主訴、検査施設 2 施設の検査件数や患者背景に差について、2) 手術適応に扁桃サイズは考慮されるか、3) 術前後の QOL の変化についてなど計 10 項目の質問があった。第 1 副査の新実教授から 1) 男児に多い理由、2) 全身疾患との関わり、3) CPAP やマウスピースなどその他の治療選択について、4) リスク因子としての喘息についてなど計 5 項目の質問があった。第 2 副査の村上教授から 1) 小児無呼吸症の診断基準が成人より厳しい理由、2) 手術施行症例と経過観察症例の予後について、3) 中枢性無呼吸が手術により改善した機序、など専門領域に関連した 5 項目の質問があった。

これらの質問に対して申請者からはおおむね適切な回答が得られた。以上より本論文の著者は学位論文の内容を十分に把握していると判断した。

本研究は、日本人における小児無呼吸症の PSG 検査と手術成績の関連を検討したもので、症例数も多く非常に貴重な研究成果である。そして、今後、諸外国における小児無呼吸症の診療にも影響を与える有意義な研究であり、医学的に高く評価される。よって、本論文の著者は博士（医学）の学位を授与するのに値するものと判定した。