

## 【5】

氏 名	いま い かん た 今 井 貫 太
学 位 の 種 類	博士（医学）
学 位 記 番 号	甲第836号
学位授与の日付	令和5年3月3日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項 (耳鼻咽喉・頭頸部外科学)
学位論文題目	Evaluation of polysomnography before and after treatment using polysomnography in children with obstructive sleep apnea (小児睡眠時無呼吸症候群の検討：治療前後のPSG検査の結果から)
論文審査委員	(主査) 教授 鈴木圭輔 (副査) 教授 徳田信子 教授 田中康広

### 論 文 内 容 の 要 旨

#### 【背 景】

小児における閉塞性睡眠時無呼吸症候群(obstructive sleep apnea; 以下OSA)は稀な疾患ではない。しかしながら成人とは異なり小児では、その身体的特徴や成長発達において同じ疾患、症候名であっても同様に考えて診療できないとされている。

#### 【目 的】

今回われわれは当科を受診した小児OSAに対する外科的治療成績に加え、一般的な小児OSAの特徴と異なる点はないかを手術前後にpolysomnography (PSG) 検査にて評価し得た症例を中心に検討した。

#### 【対象と方法】

本研究は患者・家族にインフォームド・コンセントを取得した上で施行した。2008年（平成20年）4月から2021年（令和3年）3月までの13年間にいびきや睡眠時の呼吸障害を訴えて当院を受診した789症例に、詳細な問診、OSA-18質問紙、上気道・頸部の形態評価、ビデオ記録、鼻腔通気度検査、BMI測定を施行し、PSG検査で評価し得た16歳未満の小児144例のうち、最終的に外科的治療の前後もPSG検査を施行した32例を対象とした。顎顔面形態異常を呈する先天性疾患や神経疾患、てんかんなどの合併症例は対象からは除外した。局所所見において、口蓋扁桃肥大をその肉眼的所見からMackenzieが定義した山本の分類の3段階とBrodsky分類を用い5段階に分け、アデノイドはParikhの内視鏡を用いた咽頭扁桃分類によって4段階に分けた。

PSG検査の各パラメーターから当院ではApnea Hypopnea Index（以下AHI）1/hr以上をOSAと診断し、AHI 10/hr以上は要治療対象とした。なお、AHIを参考値とし、軽症をAHIが1/hr以上5/hr未満、中等症をAHIが5/hr以上10/hr未満、重症をAHIが10/hr以上に分類した。なお術後のPSG検査による評価は術後3ヶ月以上経ってから実施し、PSG検査に基づく治療効果判定には、AHI 2/hr未満とAHI 5/hr未満で検討した。

外科的治療は、全例全身麻酔下に開口器を用いて口蓋扁桃を明視下におき、口蓋弓に粘膜切開を加え扁桃被膜を露出し、適宜血管を焼灼し、定法的に口蓋扁桃摘出術を施行した。アデノイド切除術は主にマイクロデブリッター（Medtronic, USA）を用いてストレートタイプのブレードを鼻腔から挿入しアデノイド組織を間接喉頭鏡下に確認し、可及的に切除した。

統計解析にはIBM社SPSS Statistics（Ver.28.0.0.0）を使用した。統計学的検定にはウィルコクソンの符号順位検定を用い、 $p < 0.05$ をもって統計学的に有意差ありと判定した。

### 【結 果】

本検討の対象は144例（男児93例、女児51例で初診時年齢は平均 $9.1 \pm 2.9$ 歳、7歳未満の未就学児は30例）のうち外科的治療前後の評価が可能であった32例（男児18例、女児14例で初診時年齢は平均 $8.4 \pm 2.4$ 歳、7歳未満の未就学児は8例）とした。また治療前のBody Mass Index（以下BMI）が $25 \text{ (kg/m}^2\text{)}$ 以上の患児は8例であった。合併症はアレルギー性鼻炎が32例中18例（56.3%）と最も多く、滲出性中耳炎は2例で鼓膜換気チューブ挿入術を同時に併施した。術前のAHIを参考値として、軽症（AHIが1/hr以上5/hr未満）中等症（AHIが5/hr以上10/hr未満）、重症（AHIが10/hr以上）の3段階に分類した場合の合併症の頻度は重症例で多い傾向を示した。手術適応と判断した32例全例で口腔咽頭の局所所見は山本の分類で2度以上、Brodsky分類で+2以上の口蓋扁桃肥大であり、口蓋扁桃摘出術を施行した。アデノイドは32例中24例でParikhの分類2度以上でアデノイド切除術を併施した。術後のPSG検査ではAHI、Apnea Index（AI）、Oxygen Desaturation Index（ODI）は減少し、有意差を認めた（ $p < 0.05$ ）。しかしながら、肥満合併の8例で術後のAHIは2以上のままで、そのうち1例は術後に経鼻的持続陽圧換気（nCPAP）療法を実施している。睡眠効率（sleep efficiency）や睡眠潜時（sleep latency）、深睡眠の割合（stage N3）は治療前後では統計学的有意差を認めなかったが、stage REMは有意差をもって増加した（ $p < 0.05$ ）。

### 【考 察】

本検討の対象は32例のうち8例の未就学児を除けば、いずれも小中学校の学童であり、アデノイドや口蓋扁桃の生理的肥大の時期を逸脱しており、対象に偏りがあることは否定できない。今回の検討では外科的治療によって32例中5例（15.6%）の症例で術前に認められたいびき症状も消失し、術後AHIが2/hr未満へと正常化しているが、アレルギー性鼻炎合併例では18例中3例（16.7%）でのみ正常化し、BMI  $25 \text{ (kg/m}^2\text{)}$ 以上の肥満例では全例正常化を認めなかった。その後nCPAP療法に移行している例もあり、外科的治療だけでは小児OSAの治療としては不十分であることがわかる。合併症の有無から検討するとアレルギー性鼻炎が最も多く、次いでBMIが $25 \text{ (kg/m}^2\text{)}$ 以上の肥満例が多かった。術前AHIの重症度別ではこれらの合併率が重症（AHI 10/hr以上）以上で明らかに高く、ア

アレルギー性鼻炎では鼻腔抵抗の上昇が口呼吸による舌根沈下や咽頭気道の虚脱を誘発しやすくしていることが考えられる。また肥満は就学前後のOSA例で増加し、口蓋扁桃摘出術の治療効果は約10-25%程度にすぎないと指摘する報告と一致する。つまり本検討のように32例中24例が小中学生の学童の場合、肥満の合併例におけるOSA治療はアデノイド切除術・口蓋扁桃摘出術と一律に第一選択と論じることができないため、その治療介入について再考する必要がある。今後術前はもとより術後も小児科との協力で栄養指導を行うことで治療成績を向上させることが期待される。手術加療に際しては、他家の報告同様に、局所所見のみでは手術適応かは判断できず、成人OSAの薬物睡眠下のダイナミックMRIや内視鏡検査に相当する睡眠中の小児に対する非侵襲的な上気道の閉塞部位診断の開発が望まれる。外科的治療によりいびきや無呼吸・低呼吸などの症状が改善するだけでなく、stage REMが増加傾向を示すなど、睡眠構築の正常化が示唆され、睡眠の質の改善により学習障害や日常生活のQOLも改善されることが期待された。

## 【結 論】

今回、当科にて手術前後にPSG検査を施行し得た小児OSAの診断、治療、予後に関する臨床像について後方視的に検討した。多くの小児OSAもまた成人例と同様に多因子疾患であると考えられ、局所の口腔内所見だけでなく、鼻呼吸障害からみたOSAへの影響、肥満の合併例の有無などの全身的要因についても評価する必要がある。とくに成長発達と睡眠は相互に影響することから、安易に経過観察を指示することなく、耳鼻咽喉科医による積極的な小児OSAの診断・治療介入が期待される。

## 論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

### 【論文概要】

小児における閉塞性睡眠時無呼吸症候群(obstructive sleep apnea; 以下OSA)は稀な疾患ではない。しかし成人とは異なり小児では、身体的特徴や成長発達において同じ疾患、症候名であっても同様に考えて診療できないとされている。今回、小児OSAに対する外科的治療成績に加え、一般的な小児OSAの特徴と異なる点はないかを手術前後に終夜睡眠ポリグラフ検査 (Polysomnography; 以下PSG検査)にて評価し得た症例を中心に検討した。

本検討の対象は144例(男児93例、女児51例)で初診時年齢は平均 $9.1 \pm 2.9$ 歳、7歳未満の未就学児は30例)のうち外科的治療前後の評価が可能であった32例(男児18例、女児14例)で初診時年齢は平均 $8.4 \pm 2.4$ 歳、7歳未満の未就学児は8例)とした。また治療前のBody Mass Index (以下BMI)が $25 \text{ (kg/m}^2\text{)}$ 以上の患児は8例であった。合併症はアレルギー性鼻炎が32例中18例(56.3%)と最も多かった。術前のApnea Hypopnea Index (以下AHI)を参考値として、軽症(AHIが1/hr以上5/hr未満)中等症(AHIが5/hr以上10/hr未満)、重症(AHIが10/hr以上)の3段階に分類した場合の合併症の頻度は重症例で多い傾向を示した。手術適応と判断した32例全例で口腔咽頭の局所所見は山本の分類で2度以上、Brodsky分類で+2以上の口蓋扁桃肥大であり、口蓋扁桃摘出術を施行した。アデノイドは32例中24例でParikhの分類2度以上でアデノイド切除術を併施した。術後のPSG検査ではAHI、Apnea Index (AI)、Oxygen Desaturation Index (ODI)は減少し、有意差を認めた( $p < 0.05$ )。

しかしながら、肥満合併の8例で術後のAHIは2以上のままで、そのうち1例は術後に経鼻的持続陽圧換気（nCPAP）療法を実施している。睡眠効率（sleep efficiency）や睡眠潜時（sleep latency）、深睡眠の割合（stage N3）は治療前後では統計学的にも変化を認めなかったが、stage REMは有意差をもって増加した。外科的治療によりいびきや無呼吸・低呼吸などの症状が改善するだけでなく、stage REMが増加傾向を示すなど、睡眠構築の正常化が示唆され、睡眠の質の改善により学習障害や日常生活のQOLも改善されることが期待された。多くの小児OSAもまた成人例と同様に多因子疾患であると考えられ、局所の口腔内所見だけでなく、鼻呼吸障害からみたOSAへの影響、肥満の合併例の有無などの全身的要因についても評価する必要がある。とくに成長発達と睡眠は相互に影響することから、安易に経過観察を指示することなく、積極的な小児OSAの診断・治療介入が期待される。

#### **【研究方法の妥当性】**

申請論文では、当大学臨床研究審査委員会の承認を得た上で、睡眠障害国際分類によって作成された診断基準に基づき、適切な群分けを行っている。そして適切な臨床データの収集と統計解析をおこなっている。そこから導き出された結論は論理的に矛盾するものではなく、本研究は妥当なものである。

#### **【研究結果の新奇性・独創性】**

小児睡眠時無呼吸症の診断基準にはPSG検査が必須であるが、実臨床において全例にPSG検査を施行するのは困難であるため、手術加療が睡眠構築に与える影響は十分に明らかでない。申請論文では、貴重な症例を用いてその臨床像と詳細な解析から、stage REMの増加を明らかにしている。この点において本研究は新奇性・独創性に優れた研究と評価できる。

#### **【結論の妥当性】**

申請論文では、睡眠障害国際分類によって作成された診断基準に基づき、確実に小児睡眠時無呼吸症の診断をした上で、適切な群分けと臨床データの収集を行っている。また適切な統計解析を用いており、導かれた結果から新奇の知見となり、既存の研究も踏まえて結論として妥当なものである。

#### **【当該分野における位置付け】**

申請論文では主に小児睡眠時無呼吸症に対する手術前後のPSG検査を比較・検討し、手術加療の睡眠構築に与える影響を示した。

小児に対するPSG検査は実臨床的には十分に行われておらず、病態の全貌解明には至っていないのが現状である。この研究結果は今後の小児睡眠時無呼吸症の治療の発展・病態解明の一助となる、大変有意義な研究と評価できる。

#### **【申請者の研究能力】**

申請者は睡眠学の理論を学び実践した上で作業仮説をたて、実験計画を立案した後、適切に本研究を遂行し貴重な知見を得ている。この研究結果は本学の医学雑誌に掲載が承認されており、申請者の研究能力は高いと評価できる。

**【学位授与の可否】**

本論文は独創的で質の高い研究内容を有しており、当該分野における貢献度も高い。よって博士(医学)の学位授与に相応しいと判定した。

**(主論文公表誌)**

Dokkyo Medical Journal

(2 (2) : 130-137, 2023)