

科学研究費助成事業（学術研究助成基金助成金）研究成果報告書

平成 25 年 5 月 25 日現在

機関番号：13501

研究種目：若手研究（B）

研究期間：2011～2012

課題番号：23791157

研究課題名（和文）乳幼児閉塞型睡眠時無呼吸症候群の診断基準の確立と病態解明、治療効果の検討

研究課題名（英文）Establishing diagnostic criteria for infantile obstructive sleep apnea syndrome, elucidating the pathology, and assessing the therapeutic effects

研究代表者

杉山 剛（SUGIYAMA TAKESHI）

山梨大学・医学部附属病院・助教

研究者番号：30436878

研究成果の概要（和文）：就学前の乳幼児における睡眠時無呼吸症候群は脈拍数や酸素飽和度に大きな影響を与え、簡易ポリソムノグラフィーによる無呼吸低呼吸指数 ≥ 5 が治療（扁桃摘出術）のよい適応であると考えられた。乳幼児に対する扁桃摘出術は免疫学的な脆弱性を招くことが懸念されたが、術後1年間の経過観察期間中、免疫学的異常は見られず、むしろ感染機会の減少や睡眠中の脈拍数や酸素飽和度を改善させ、保護者の術後満足度は高かった。

研究成果の概要（英文）：Obstructive sleep apnea syndrome in infants below the schooling age considerably affects the parameter of pulse rate and oxygen saturation. An apnea-hypopnea index ≥ 5 in portable polysomnography is considered an indication for therapy (Adenotonsillectomy). Though there has been a concern that Adenotonsillectomy for infants could lead to immunological vulnerability, no immunological abnormality was observed during the observation period of 1 year after surgery; instead, improvements were observed in the sleeping pulse rate and oxygen saturation, as well as reduction in risk of infection. Further, caregivers reported high postoperative satisfaction

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
交付決定額	3,100,000	930,000	4,030,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・小児科学

キーワード：睡眠時無呼吸症候群、小児、扁桃肥大、睡眠呼吸障害、簡易検査

1. 研究開始当初の背景

小児、特に乳幼児の睡眠時無呼吸症候群（OSAS）はアデノイド増殖や口蓋扁桃肥大が原因であることが多く、Adenotonsillectomy（AT）により劇的に改善することが多い。また、小児のOSASにおいても診断のgold standardはポリソムノグラフィー（PSG）である。PSGは多数の電極やセンサーを装着するため手間がかかるうえに拘束性が高く、被験者である小児への侵襲性は高い。そのため小児、特に乳幼児にPSGを実施可能な施設は専門施設のみに限定されてい

る。一方、乳幼児OSASの治療であるATは多くの施設で行われており、診断（PSG）を受けられないために治療（AT）を受けられないという潜在的乳幼児OSAS患者の存在が懸念される。このパラドクスを解消するためには非専門施設においても実施可能な乳幼児OSAS診断システムの確立が急務であると言える。

2. 研究の目的

(1) 乳幼児OSAS診断の確立

① 診断基準の確定

②スクリーニング法の確立

③診断基準の妥当性の検証。

④治療効果の検証。

(2) 乳幼児(就学前の小児) OSAS の病態解明。

(3) 睡眠医療の非専門施設において実施可能な乳幼児 OSAS 診断システムの確立。

(4) 乳幼児 OSAS モデルマウスの樹立および生理学的影響の解明

3. 研究の方法

(1) 乳幼児 OSAS 診断基準・スクリーニング法の確立、診断基準妥当性、治療効果の検証のため具体的に以下を行った。

①PSGによらない乳幼児 OSAS の診断基準を確立するため、呼気フローセンサーと酸素飽和度モニターから成る Type3 の簡易 PSG を「鼾と扁桃肥大のない」健常乳幼児ボランティアに実施し、乳幼児における簡易 PSG の正常値を決定した。

②問診票、酸素飽和度モニターを用いた上記診断基準に対し有用なスクリーニング法を確立するため、独自に開発した乳幼児 OSAS 用問診票「YATHES-4」の有用性を検討した。また、終夜解析可能な酸素飽和度モニターと簡易 PSG の同時測定を行い、酸素飽和度、脈拍数に関する各パラメーターのスクリーニングにおける有用性の検討を行った。

③簡易 PSG による診断基準(手術適応)の妥当性を検討するため、治療(AT)後5-7日に簡易 PSG を再検し、術前の無呼吸低呼吸指数(AHI)および正常コントロール群の AHI と比較した。に簡易 PSG を再検査し、術後群と術前群、正常コントロール群とを比較した。また、術後6-12ヶ月時に保護者に対し、術後の満足度に関するアンケート調査を行った。

④本研究における診断基準により AT を行った症例に、術後評価目的で AT 後に再度、簡易 PSG を行い酸素飽和度、脈拍数の変化を解析した。また AT 前後で血清免疫グロブリン値を比較し、AT 後の感染状況に関するアンケート調査を保護者に対し行った。

(2) 乳幼児 OSAS の病態解明のため、OSAS が疑われて入院精査を行う症例に脳性ナトリウム利尿ペプチド(BNP)、心房性ナトリウム利尿ペプチド(ANP) の測定、心臓超音波検査、

血清免疫グロブリン値の測定を行った。

(3) 簡易 PSG、喉頭ファイバースコープ検査、血液検査などを組み合わせた乳幼児 OSAS 診断システムを臨床パス化し、本学以外の病床数150床前後の中規模病院で運用出来るかを検証した。また、乳幼児 OSAS 診療システムとして山梨県内の小児科、耳鼻科と連携し診断・治療・術後フォローアップまでを一貫して行うシステムの確立を目指した。

(4) 2-4週令のBALB/cマウスを用い、幼弱モデルマウスを作成するため、間欠的低酸素曝露下での飼育を可能にするマウスゲージの開発を行った。

4. 研究成果

(1) 上記「研究の方法」に記載した番号に対応させてそれぞれの結果について記す。なお「睡眠時無呼吸症候群」は厳密には自覚症状を伴うことが必須であるが、乳幼児においては自覚症状の有無の確認が難しいため、本研究発表の際はすべて「睡眠呼吸障害(SDB)」に統一して発表した。そのため以降の成果欄もこれに従い「OSAS」という用語は用いず「SDB」に統一して記載した。

①乳幼児 OSAS の診断基準確立とその妥当性について検証した。「常習性鼾と扁桃肥大のない」7歳以下の健常ボランティア10例に行ったType3の簡易 PSG における AHI は 2.19 ± 0.43 であったことから $AHI \geq 3$ を睡眠呼吸障害(SDB)、 $AHI \geq 5$ を手術(AT)適応の SDB とした。なお、呼吸イベントは「低呼吸」を通常呼吸フローの90%以上の減弱を10秒以上認めた場合、「低呼吸」を50%以上の呼気フローの減弱に3%以上の酸素飽和度低下を伴う場合をと定義した。イベント持続時間は一般に推奨されている「2呼吸分」とすると測定者により検査値が一定しないため成人同様の10秒とした。

②問診票 YATHES-4 と酸素飽和度モニターによるスクリーニング法の有用性を検証した。YATHES-4 の結果は現在集計中であり今後、学会発表を予定している。酸素飽和度モニターによるスクリーニング法の検討では最低酸素飽和度、酸素飽和度標準偏差、最大脈拍数、脈拍数標準偏差は感度・特異度ともに高かった。特に最低酸素飽和度、酸素飽和度標準偏差は AHI との相関係数もそれぞれ -0.63 、 0.69 と高く、感度/特異度(カットオフ値)も、前者で $0.88/0.56 (\leq 91\%)$ 、後者で $0.84/0.78 (\geq 0.9)$ とともに高く、スクリーニングにおける有効なパラメーターであると考えられた。

③術前後のAHIは有意差を認めたが(図1A)、術後AHIと正常コントロール群のAHIは有意差を認めなかった(図1B)。また、ATの6-12ヶ月後に患者保護者に行ったアンケート調査では、「手術をして良かったと思いますか」の質問に対し「はい」が100%であり、本診断基準は手術適応を決定する上で有用であると考えられた。

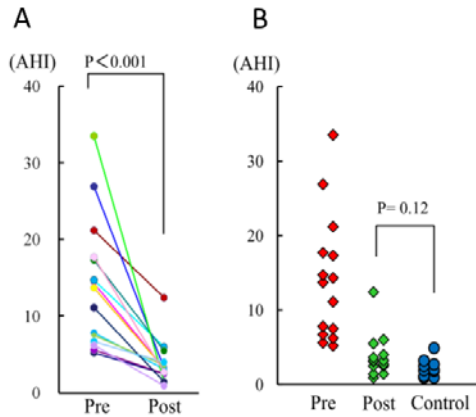


図1 AT前後でのAHI変化(A)と正常コントロール群との比較(B)

④乳幼児SDBの治療効果を検証するため、酸素飽和度、脈拍数に関する各パラメーターをAT前後で比較し。平均酸素飽和度、最低酸素飽和度は有意に増加し、平均脈拍数、最大脈拍数、最低脈拍数はすべて有意に低下した(図2)。乳幼児SDBは呼吸・循環負荷を惹起するが、ATによりそれらの負荷は改善することが明らかとなった。

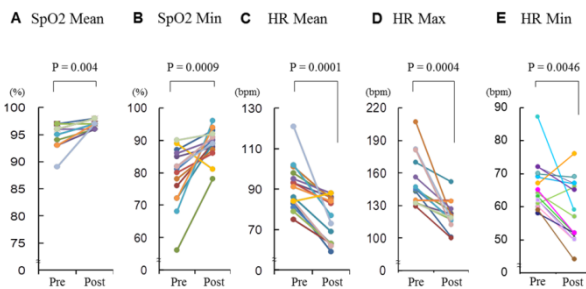


図2 AT前後での酸素飽和度、脈拍数パラメーターの変化

また、本研究成果により得られた診断基準によりSDBと診断し、ATを行った7歳以下の男女14名を対象にAT前とAT6ヶ月後の血清免疫グロブリン値を比較したところ、IgG、IgM値は有意な変化を認めなかったが、血清IgA値は有意な低下を認めた(表1)。しかし、この変化は血清IgA値の3-7歳における基準値内での変化であった。さらに、AT後に保護者に対し行った質問紙法による調査では30%以上の保護者が「風邪を引きにくくなった」、「急な発熱が減少した」、「鼻汁が出なくなった」と回答し、臨床的にはAT後、感染機会はむしろ減少していた。また、感染

罹患状況以外の質問では50%以上の保護者が「鼾が改善した」、「寝起きが良くなった」、「日中の活動性が上がった」、「よく食べるようになった」、「声質が変わった」など日常生活におけるQOLの向上を実感していたことが明らかとなった。

(2)SDB精査を行った31名に心臓超音波検査を行った。三尖弁逆流から推測する右房-右室間の圧較差、および左室駆出率はSDB群(AHI \geq 5)と、non-SDB群(AHI $<$ 5)との間に有意差は認められなかった。また、早朝採血時のANP値とBNP値はSDB群でANPが高い傾向を認めたものの、ともに両群間で有意差は認められなかった(図3)。ANP、BNPなどの慢性的心負荷を反映する循環マーカーは発症からの経過が短い小児SDBでは、成人SDBにみられるような慢性的な心負荷の影響は現れにくいものと推測された。

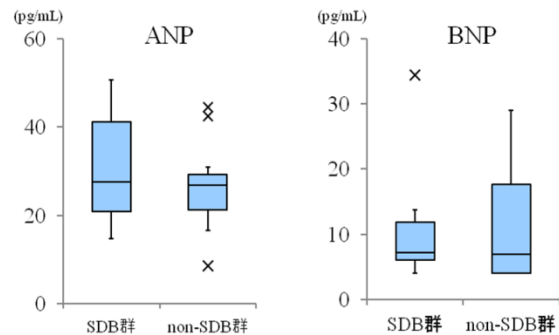


図3 SDB群とnon-SDB群とのANP値、BNP値の比較

(3)本研究成果により確立した乳幼児SDB精査のための2泊3日の入院クリニカルパスを、病床数150床前後の小児科医の常勤する病院に2012年7月より導入し、すでに検査入院数は20例を越えた。現在まで大きなトラブルもなく、検査件数は増加の傾向にある。

(4)窒素流量をガスレギュレーターで調節することで酸素濃度を変化させる酸素コントローラーとサーキュレーターなどを連動させ、30秒ごとにケージ内の酸素濃度を15%から21%まで間欠的に変化させることが可能なマウスケージシステムを確立することができたが、本研究期間内に「睡眠時無呼吸症候群幼若モデルマウス」の作成には至らなかった。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

〔雑誌論文〕(計1件)

(1) 杉山剛、齋藤圭一、杉田完爾、パルスオキシメーターを用いた年少児睡眠呼吸障害(SDB)スクリーニング法の検討、日本小児呼吸器疾患学会雑誌、査読あり、23(2)、2012、pp. 140-146

〔学会発表〕(計8件)

①杉山剛、7歳以下の年少児睡眠呼吸障害(SDB)患者におけるアデノイド口蓋扁桃摘出術後の血清免疫グロブリン値と感染機会の変化、第50回睡眠呼吸障害研究会、:2013年2月16日東京都(千代田区)

②杉山剛、7歳以下の小児睡眠呼吸障害に対するアデノイド口蓋扁桃摘出術後の免疫学的変化についての検討、第45回日本小児呼吸器疾患学会、2012年9月28日、北海道(旭川市)

③杉山剛、小児睡眠呼吸障害スクリーニングにおけるFSASセンサーの有用性と限界、第45回日本小児呼吸器疾患学会、2012年9月28日、北海道(旭川市)

④ Takeshi Sugiyama, The impact of adenotonsillectomy on the immune function of SDB children younger than 7 years, CIPP XI, July 1th 2012, b Bangkok(Thailand)

⑤杉山剛、山梨県における小児の睡眠呼吸障害(SDB)の診断・治療の標準化にむけて、第137回山梨地方会、2012年4月14日、山梨県(甲府市)

⑥杉山剛、アレルギー体質は小児における閉塞型睡眠時無呼吸症候群(OSAS)の発症要因となるか?、第117回日本小児科学会甲信地方会、2011年11月20日、山梨県(中央市)

⑦杉山剛、パルスオキシメーターRadical-5™を用いた7歳未満年少児の睡眠呼吸障害(SDB)スクリーニング法の検討、第44回日本小児呼吸器疾患学会、2011年10月15日、栃木県(宇都宮市)

⑧Takeshi Suiyama, Usefulness of portable monitoring for diagnosis of sleep disordered breathing in children less than 7 years of age, International congress on pediatric pulmonology X, June 26th 2011, Versailles(France)

〔その他〕

ホームページ等

http://erdb.yamanashi.ac.jp/rdb/A_DispI_nfo.Scholar/3_67/D4EDD2DFF65C397C.html

(新聞掲載)

日本経済新聞 掲載

平成23年10月27日(夕刊)

(受賞)

日本小児呼吸器疾患学会、CIPP X トラベルグラント、2010年

日本小児呼吸器疾患学会、CIPP XI トラベルグラント、2011年

6. 研究組織

(1)研究代表者

杉山剛(SUGIYAMA TAKESHI)

山梨大学・医学部附属病院・助教

研究者番号:30436878

(2)研究分担者

なし

(3)連携研究者

なし