

小児の睡眠呼吸障害の特徴

Clinical features of sleep disordered breathing in children

特集

神山 潤
KOHYAMA Jun

睡眠呼吸障害と全身性疾患

Key words 咽頭扁桃 口蓋扁桃 学習障害 注意欠陥多動性障害 発達障害

睡眠に関連した呼吸障害(睡眠呼吸障害)は sleep related breathing disorders と総称され、International classification of sleep disorders の第二版(ICSD-2)では5つに大別されている。このなかで小児に関連した疾患名は乳幼児期の原発性睡眠時無呼吸、小児の閉塞性睡眠時無呼吸症候群、先天性中枢性低換気症候群の3つがある。本稿ではこの3疾患について、小児の閉塞性睡眠時無呼吸症候群を中心に概説する。

乳幼児期の原発性睡眠時無呼吸¹⁾

乳幼児期の原発性睡眠時無呼吸のうち、未熟性に基づく無呼吸は、基本的には20秒以上の遷延性中枢性呼吸停止、またはより短い無呼吸(この場合は閉塞性あるいは混合性無呼吸も含む)であっても、心拍数減少、低酸素血症、明らかな臨床的兆候、あるいは介入の必要性といった、顕著な生理的变化を伴う場合が在胎37週前に認められた場合とされている。乳幼児の無呼吸は20秒以上の遷延性中枢性呼吸停止、またはより短い無呼吸(この場合は閉塞性あるいは混合性無呼吸も含む)であっても、徐脈、チアノーゼ、蒼白、あるいは著明な低緊張を伴う場合が在胎37週以降に認められた場合とされている。

病態は呼吸調節障害であり、脳幹の呼吸中枢が未発達であることに関連した発達のな問題か、中

東京ベイ浦安市川医療センター 管理者

枢性呼吸調節の直接的抑制、酸素供給障害、または換気障害によって無呼吸を引き起こすような他の身体疾患に続発する。有病率は受胎週齢が増すほど下がる。

なお、乳幼児期の原発性睡眠時無呼吸は乳児突然死症候群(sudden infant death syndrome: SIDS)とは切り離すべきである。SIDSは「それまでの健康状態および既往歴からその死亡が予測できず、しかも死亡状況調査および解剖検査によってもその原因が同定されない、原則として1歳未満の児に突然の死をもたらした症候群」と定義される。SIDSの被害者のなかには死亡前に無呼吸症状が認められるものも存在するが、新生児や乳児の原発性無呼吸はSIDSの独立危険因子としては確立されていない。

先天性中枢性低換気症候群¹⁾

新生児期から、神経筋疾患や肺、心臓あるいは

呼吸中枢の存在する脳幹部に明らかな病変がないにもかかわらず低換気に陥るまれな疾患。ヒルシュプリング病や、神経堤起源の腫瘍を含む自律神経系の機能異常を伴う。4番染色体に存在するPHOX2B遺伝子の機能が失われ、そのために自律神経系の成熟が障害され、睡眠中の呼吸調節ができなくなる。寝入ると呼吸が停止するため、古くはオンディーンのかいといと称された。最近では横隔膜を刺激するペースメーカーの利用も行われ始めている。



小児の閉塞性睡眠時無呼吸症候群^{1)~3)}

1. 病 因

上気道の狭窄そして閉塞が主因で、上気道の狭窄要因は①上気道壁を構成する軟部組織の腫脹、②上気道周囲への脂肪沈着、③小顎、④上気道周囲筋の緊張低下、⑤気道内陰圧がある。

①には扁桃とアデノイドの肥大の頻度が高いが、感染、アレルギーも関与する。②は肥満で生ずるが、小児の場合、必ずしも肥満を呈さない患児も少なくない。③については種々の顎顔面の形態異常でも生ずる。④は主としてレム睡眠中に生じ、⑤には筋力も関わるのでこれらについては神経筋疾患での関与に注意を要する。Down症児、脳性麻痺、胃食道逆流、重症心身障害児・者、骨系統疾患あるいは早期産児では③~⑤の関与による発症に注意したい。

上気道のサイズには、上気道周囲のリンパ組織の増大と顎の発育との相対関係で、2~8歳頃に狭くなるという年齢依存性がある。その結果、本症の有病率は学齢前には、幼児期よりは高くなる。なお他に疾患のない正常な幼児の有病率は約2%とされている。思春期前では有病率に性差はないが、思春期に男児では喉頭が拡大し、舌も女児より大きくなり、思春期以降閉塞性睡眠時無呼吸は男性に多くなる。

2. 症 状

睡眠中のいびきと呼吸困難が主症状で、狭窄した上気道に狭小化前と同様の換気を確保しようとするれば気流の速度が増し、周囲の軟組織が振動しいびきが生ずる。吸気力がさらに高まれば、気道内の陰圧が高まり、気道壁の緊張がこの陰圧に耐えられなくなると上気道は虚脱し、閉塞する。

新生児期は胸郭のコンプライアンスが高く、肋間筋の筋緊張が減弱するレム睡眠期には吸気に際し胸郭は陥没する。成長とともに胸骨や脊椎の骨化が進むが、3歳前後まではレム睡眠期の吸気時の胸郭の陥没は生理的に認める。しかし3歳以降は吸気時にも胸郭陥没は基本的に認めなくなり、その存在は閉塞性睡眠時無呼吸の存在を推定させる。

アデノイド肥大に続発する口呼吸、頻回の上気道感染や嚥下障害などが生じることもある。患児は座位、または首の過伸展など、異常な姿勢で寝ることもある。

小児は成人より呼吸数が多く機能的残気量が少ないので、短い閉塞性無呼吸でも高度の低酸素血症が生じる。本症は提唱された当初から、重症例には高血圧、知的障害、呼吸不全、心不全、昏睡が生じることが報告された。夜尿症の続発もある。最近では認知および行動上の合併症(発達遅滞・学業成績不振・注意欠陥/多動障害・攻撃的行動など)も広く知られるようになってきているが、この合併症に関しては原発性いびき症の小児においても認めることが指摘されている^{4)~6)}。

なお最近では乳児例も多く、その特徴として、男児、早期産児に多く、体重増加不良を認める。

3. 診 断

ICSD-2による小児の閉塞性睡眠時無呼吸の診断基準を表1に示す。睡眠ポリグラフ検査(poly-somnography; PSG)では、2呼吸周期以上持続する閉塞性無呼吸を異常として数える。診断のゴールドスタンダードはPSGだが、ルーチンにこれを小児に行うことは現状では困難なのは本

表1 小児の閉塞性睡眠時無呼吸の診断基準

- A. 養育者が、小児の睡眠中のいびき、努力性あるいは閉塞性の呼吸障害、またはその両方を報告する。
- B. 子どもの養育者が、次のうち少なくとも1つを報告する。
- i. 吸気中の胸郭の内方への逆説的運動 ii. 体動覚醒 iii. 発汗 iv. 睡眠中の頸部の過伸展
- v. 日中の過度の眠気、多動、または攻撃的行動 vi. 成長の遅延 vii. 朝の頭痛 viii. 続発性の夜尿症
- C. 睡眠ポリグラフ検査記録で1時間あたり1回以上の呼吸イベント(少なくとも呼吸の2周期分持続する無呼吸や低呼吸)が確認される。
- 注: 低呼吸の標準データはごくわずかで、入手可能なデータはさまざまな手法を用いて得たものである。さらに包括的なデータが得られれば、いずれこの基準は修正される可能性がある。
- D. 睡眠ポリグラフ検査記録で i か ii が確認される。
- i. 以下のうち少なくとも一つ以上が観察される。
- a. 呼吸努力の増加に随伴した睡眠からの頻回の覚醒
- b. 無呼吸エピソードに随伴した動脈血酸素飽和度の低下
- c. 睡眠中の高炭酸ガス血症
- d. 著しい食道内圧の陰圧増大変動
- ii. 睡眠中の高炭酸ガス血症、酸素飽和度の低下、または両者に、いびき、吸気中の胸郭内方への逆説的運動、また以下の少なくとも1つ以上が随伴する。
- a. 睡眠からの頻回の覚醒
- b. 著しい食道内圧の陰圧増大変動
- E. この睡眠障害が、現在知られている他の睡眠障害、身体疾患や神経疾患、服薬、または物質使用障害で説明できない。

邦のみではない。また仮に検査を行ったにしても、現時点では、児の経過について明確な予想を立てるのに有用な指標として確立しているものはない。

簡易法として自宅でのパルスオキシメトリがあげられる。本法では確かに重症例を見出すことはできるが、重症例を見出すためのアルゴリズムの確立はまだできていない。また、この方法の役割と限界についての多施設間での検討もまだ十分ではない。

現在成人においては、自宅での多チャンネル機器による測定が実用化しつつあるが、小児においては、成人ほど頻度や重篤度の高い無呼吸イベントが生じないことがあるほか、検査による睡眠自体に対する影響に関する吟味もまだ不十分である。さらに非侵襲的な自律神経機能評価法とパルスオキシメトリとの併用、さらにはいびき音、体位、アクチグラフィ、等々の組み合わせも有望ではあるが、その有効性の検討は今後の課題だ。さらには、本症がもたらす将来的な危険因子を評価できる可能性のあるバイオマーカーについても研究はなされているが、まだ実用化には至っていない。

4. 治療方針の決定

以上のように適切な指標を欠くことから、アデノイド扁桃摘出術の小児の閉塞性睡眠時無呼吸症候群治療における明確な適応基準はまだ確立されていない¹⁾⁻³⁾⁷⁾。「もし扁桃が大きく、全身状態が明らかにそれによって影響を受けているなら、扁桃はただちに除かれるべきだ」との1892年の記載⁸⁾がまだ臨床家のコンセンサスだ。

最近、小児の閉塞性睡眠時無呼吸の治療基準に関する新たな提案があった(表2)⁷⁾。習慣性いびき(週3晩以上大きいいびきがある)を対象とした基準だが、10の大項目と12の小項目からなり、大項目5つ以上、あるいは大項目3、小項目3以上で治療を必要とすべき小児の閉塞性睡眠時無呼吸があるとする提案だ。大項目にはPSG所見も含まれるが、それのみではない。小項目には、本症が全身性の炎症性経路を刺激するとの立場からの項目も多く含まれている。今後、その有用性が検証される必要がある。

また、小児の閉塞性睡眠時無呼吸の手術に至るアルゴリズムも提唱されている(図1)⁷⁾。さらにPSGの実施が困難であることを踏まえ、耳鼻咽喉科医の立場から、基本的には手術を行うという

表2 小児の閉塞性睡眠時無呼吸の治療基準に関する提案

<p>大項目</p> <ul style="list-style-type: none"> ・睡眠時間1時間あたり2を超える閉塞性の無呼吸あるいは低呼吸指数 ・睡眠時間1時間あたり2を超える呼吸努力の増加に随伴した睡眠からの覚醒 ・90%を下回る最低酸素飽和度 ・日中の眠気 ・学業成績不良 ・多動 ・血圧上昇(標準の85%超) ・夜尿 ・肥満(1.67を超えるBMIのZ score) ・2度以上のアデノイド肥大あるいは2度以上の扁桃腺肥大 <p>小項目</p> <ul style="list-style-type: none"> ・CRP>0.4μg/ml ・HDL<40mg/dl ・LDL>80mg/dl ・空腹時インスリン>20μIU/ml ・ノルエピネフリン/クレアチニン比上昇(標準の85%超) ・繰り返す中耳炎あるいは鼓膜チューブの留置 ・呼吸器疾患で年5回以上受診 ・アデノイド(咽頭扁桃)肥大1度以上 ・口蓋扁桃被大1度以上 ・喘息あるいはアレルギー性鼻炎 ・閉塞性睡眠時無呼吸の家族歴(両親のいずれかあるいは3親等内) ・最低酸素飽和度が90~93%の間 <p>10の大項目と12の小項目からなり、習慣性いびき(週3晩以上大きいいびきがある)を呈する場合、大項目5つ以上、あるいは大項目3、小項目3以上で治療を必要とすべき小児の閉塞性睡眠時無呼吸があると考える。</p>

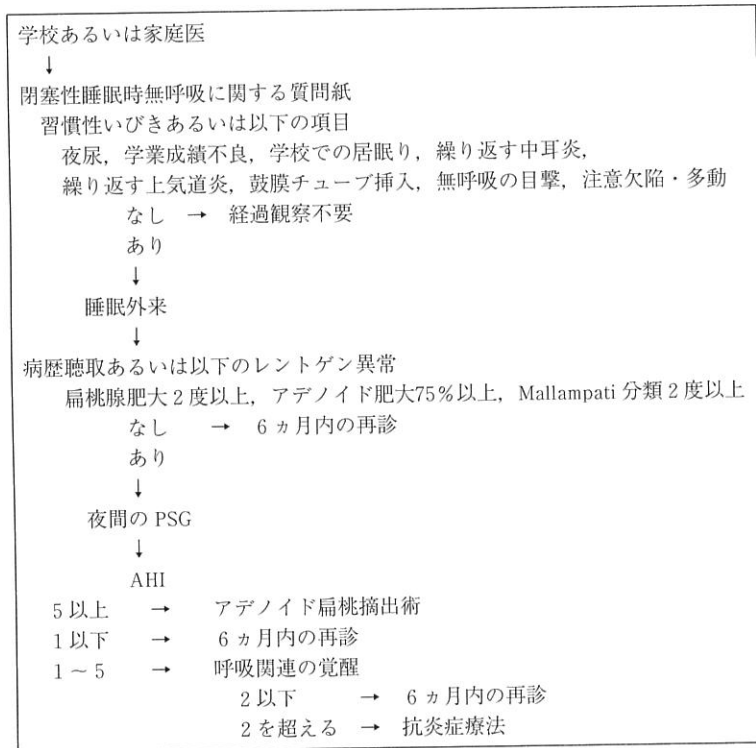


図1 小児の閉塞性睡眠時無呼吸の評価に関する効率的な手順(アルゴリズム)

立場からのアルゴリズムも提唱されている⁹⁾。後者では無呼吸の存在が疑われた場合、3つの大症状(6ヵ月間の治療に反応しない習慣性いびき、視察あるいは動画等で確認された頻回の10秒以上の無呼吸、眠りが体位変換や覚醒で分断される)と5つの小症状(睡眠中に頭部を過伸展させている、イライラしている、発育不良、注意欠陥、多

動)のうち、3つの大症状と1つの小症状があつて、アデノイドの有無にかかわらず扁桃腺を認める場合には閉塞性睡眠時無呼吸疑いとする。そして、詳細な耳鼻科的検索に加え音声学的検索や歯列矯正学的な検索も行ったうえで、抗アレルギー療法や慢性感染に対する抗生物質療法で症状が改善しない例には、アデノイド扁桃腺の大きさに関

ならず、すべてアデノイド扁桃摘除術を施行、3ヵ月後に質問紙、耳鼻科的検索、夜間のパルスオキシメトリで再評価する。この時点で問題があれば歯列矯正学的治療を行い、それでも改善がない場合にPSGを施行する。また無呼吸の存在が疑われる2歳未満、頭蓋顔面疾患、ダウン症候群、脳性まひ、神経筋疾患、慢性肺疾患、遺伝性代謝性疾患の患児にはPSGを行うとしている。PSG後の治療オプションにはアデノイド扁桃摘除術、歯列矯正学的治療、その他(持続陽圧呼吸(continuous positive airway pressure: CPAP)、口蓋垂軟口蓋咽頭形成術、頭蓋顔面術、下咽頭部への手術、気管切開)を提示している。

5. 治療

1) 抗炎症療法

プロジェステロン、アセタゾラミド、テオフィリン、プロトリプチリン、オピオイド拮抗剤使用の報告があるが、これらの使用を支持するエビデンスは十分ではない。抗炎症療法としては、鼻腔内へのステロイド投与と抗ロイコトルエン治療が知られている。前者に関しては1~10歳の患児25名で13名にステロイド(各鼻穴にFluticasone propionate 50 μ gの噴射を始めた1週間は日に2回、その後の5週間は日に1回)、12名にプラセボが計6週間にわたって鼻腔内投与され、ステロイド群はAHIが10.7から5.8に低下したが、プラセボ群では10.9から13.1に変化したという¹⁰⁾。後者については、モンテルカスト(6歳未満4mg、6歳以上5mg)の就床前投与を軽症の閉塞性睡眠時無呼吸患児(2~10歳、24名)に16週行い、扁桃の縮小と、呼吸障害の改善が報告されている¹¹⁾。

2) アデノイド扁桃摘除術

アデノイド扁桃摘除術後合併症の多くは出血で、これに肺浮腫、脱水が続く。入院せずに行った扁桃摘除術では、4歳未満では合併症の危険が高まるが、年長例ほど術後の出血が多い、という報告もある²⁾。なお、最近多い乳児例では術後も再発が多い。

上気道閉塞に対しアデノイド扁桃摘除術を行った場合は、その他の適応の場合よりも合併症として酸素飽和度低下の頻度が高い。そして3歳未満では3~6歳に比べて呼吸にかかわる術後合併症の危険が高まり、無呼吸の程度が重度なほど、術後の酸素飽和度低下の頻度が高いという。なお、扁桃摘除術がその後の感染の危険を高めるという明らかな証拠は得られていないが、手術群で免疫学的な機序が発症に関与している慢性疾患患者の頻度が高いとの指摘はある¹²⁾。

3) Cyclic alternating pattern (CAP) と閉塞性睡眠時無呼吸症候群

ノンレム睡眠期に見られる、背景脳波からはあきらかに識別できる1分内の間隔で繰り返す周期的な脳波活動のパターンをCAPと称する。CAPは、眠りの維持と分断化の両者の要素を含むと考えられるようになってきた¹³⁾。CAPが連続して生じると、覚醒現象と捉えられ、実際覚醒系が刺激されるような病態ではCAPは増し、覚醒が高まらない病態ではCAPは減少する¹⁴⁾。そこで、CAP rateは眠りの不安定性を示す生理学的指標として扱われている。実際、成人の閉塞性睡眠時無呼吸症候群ではCAP rateの高値が報告¹⁵⁾され、小児例でも同様の報告がある²⁾。しかし、小児の閉塞性睡眠時無呼吸症候群ではCAP rate低下の報告¹⁷⁾もある。睡眠時無呼吸症候群におけるCAPの意義については、今後のさらなる検討が必要であろう。

スリープヘルス

眠りの基本は、スリープヘルスの4項目(表3)にある。「症状」に目が奪われがちではあるが、たとえ睡眠時無呼吸症候群と診断できてもスリープヘルスを疎かにしてはならない¹⁷⁾。成人では、睡眠不足と閉塞性睡眠時無呼吸を併せ持つ方は多い。その場合の症状は昼間の眠気となるが、睡眠時無呼吸の治療(CPAP)はしながらも、睡眠不足の改善に気を配らない方も多い。すると、当然な

表3 スリープヘルス

<ul style="list-style-type: none"> ・朝の光を浴びること ・昼間に活動すること ・夜は暗いところで休むこと ・規則的な食事をとること 付帯項目；眠気を阻害する嗜好品(カフェイン, アルコール, ニコチン), 過剰なメディア接触を避けること
--

から昼間の眠気は必ずしも改善しはしない。小児の眠りの重要性は、最近の世界睡眠の日のテーマにこれが取り上げられもしていることからわかるように、あらためて言うまでもない¹⁸⁾。健康教育の基本として、臨床現場では常にこの表3を確認する習慣をつけておきたい。



結 論

病歴、身体所見(扁桃肥大、胸郭変形)、睡眠時の動画情報等から明らかに重篤な本症患者を指摘することは可能である。その際、年齢等から合併症の危険が高いと考えられる際には経験豊富な施設での手術を勧めたい。中等症以下の場合の手術適応については、明確な基準はまだない。ここで紹介した提案、アルゴリズム⁶⁾⁸⁾を参考に患者、患者家族、小児科医、耳鼻科医の緊密な連携のもと方針を決める必要がある。

文 献

- 1) 神山 潤：睡眠の生理と臨床，第2版，診断と治療社，東京，2008。
- 2) 神山 潤：EBMに基づく閉塞性睡眠時無呼吸に対する治療方針：扁桃肥大を放置してはいけないのか？EBM小児疾患の治療，五十嵐隆 編，42-48，中外医学社，東京，2011。
- 3) 千葉伸太郎：小児の閉塞性睡眠時無呼吸症候群。日本臨床 66(supple 2)：261-270，2008。
- 4) Gozal D, Pope DW Jr：Snoring during early childhood and academic performance at ages thirteen to fourteen years. *Pediatrics* 107：1394-1399，2001。
- 5) O'Brien LM, Mervis CB, Holbrook CR, et al：Neurobehavioral implications of habitual snoring in children. *Pediatrics* 114：44-49，2004。
- 6) Bourke RS, Anderson V, Yang JS, et al：Neurobehavioral function is impaired in children with all severities of sleep disordered breathing. *Sleep Med* 12：222-229，2011。
- 7) Gozal D, Kheirandish-Gozal L：New approaches to the diagnosis of sleep-disordered breathing in children. *Sleep Med* 11：708-713，2010。
- 8) Osler W：Chronic tonsillitis. The principles and practice of medicine, Osler W (ed), 335-339, Appleton and Co, New York, 1892。
- 9) Ameli F, Brocchetti F, Semino L, et al：Adenotonsillectomy in obstructive sleep apnea syndrome. Proposal of a surgical decision-taking algorithm. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 71：729-734，2007。
- 10) Brouillette RT, Manoukian JJ, Ducharme FM, et al：Efficacy of fluticasone nasal spray for pediatric obstructive sleep apnea. *J Pediatr* 138：838-844，2001。
- 11) Goldbart AD, Goldman JL, Veling MC, et al：Leukotriene modifier therapy for mild sleep-disordered breathing in children. *Am J Respir Crit Care Med* 172：364-370，2005。
- 12) Johansson E, Hulterantz E：Tonsillectomy--clinical consequences twenty years after surgery? *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 67：981-988，2003。
- 13) Terzano MG, Parrino L, Smerieri A, et al：Atlas, rules, and recording techniques for the scoring of cyclic alternating pattern (CAP) in human sleep. *Sleep Med* 3：187-199，2002。
- 14) Terzano MG, Smerieri A, Del Felice A, et al：Cyclic alternating pattern (CAP) alterations in narcolepsy. *Sleep Med* 7：619-626，2006。
- 15) Terzano MG, Parrino L, Boselli M, et al：Polysomnographic analysis of arousal responses in obstructive sleep apnea syndrome by means of the cyclic alternating pattern. *J Clin Neurophysiol* 13：145-155，1996。
- 16) Kheirandish-Gozal L, Miano S, Bruni O, et al：Reduced NREM sleep instability in children with sleep disordered breathing. *Sleep* 30：450-457，2007。
- 17) 神山 潤：子どもの睡眠外来，中山書店，東京，2011。
- 18) Mindell JA, Owens J, Alves R, et al：Give children and adolescents the gift of a good night's sleep：A call to action. *Sleep Med* 12：203-204，2011。