

〔題名〕

Time-course evaluation of body mass index in Japanese
children with obstructive sleep apnea syndrome after
adenotonsillectomy: A three-year follow-up study

(日本人小児閉塞性睡眠時無呼吸症候群におけるアデノイド・
口蓋扁桃摘出術後3年間の BMI の経時的変化の検討)

氏名 福田 謙

所属 山口大学大学院医学系研究科

小児科学講座

令和3年 1月

1. 要旨	3
2. 研究の背景	4
3. 目的	4
4. 方法	
(1) 対象	4
(2) 方法	4
(3) 解析	5
5. 結果	5
6. 考察	6
7. 結語	7

〔 1. 要旨 〕

成長障害は小児閉塞性睡眠時無呼吸症候群（obstructive sleep apnea syndrome，以下，OSAS）の合併症の一つである。アデノイド・口蓋扁桃摘出術（adenotonsillectomy，以下，AT）は小児の OSAS に対する第一選択の治療法である。

OSAS 患者の AT 後の BMI を経時的に検討した研究はごくわずかである。本研究では，小児 OSAS 患者の AT 後の BMI Zスコアの経時変化を評価検討した。AT を受けた OSAS 患者 33 名を対象とし BMI Zスコアに基づいて 2 つのグループに分けた（低 BMI 群，15 名，非低 BMI 群，18 名）。身長と体重の臨床記録は，AT 前と AT 後 6 か月，12 か月，24 か月，36 か月の各時点で収集した。両群の平均 BMI Zスコアの経時変化を AT 後 36 か月まで評価した。AT 後 6 か月において平均 BMI Zスコアは，低 BMI 群で有意に増加した。対照的に，非低 BMI 群では，平均 BMI Zスコアの有意な増加は認められなかった。

AT 後に低 BMI 群の OSAS 患者では，その改善を認めた。以上の結果から，AT は発育不良を認める小児 OSAS 患者の身体的発育を改善する治療法であることが示唆された。

〔 2. 研究の背景 〕

小児における OSAS は“部分的な上気道閉塞および/または間欠的な完全閉塞（閉塞性無呼吸）の持続を特徴とし、正常な呼吸を阻害する、睡眠中に発生する呼吸障害”と定義されている (1). 新生児期から思春期までの全年齢の小児に発症し、有病率は 1-3%以上と考えられている (1-3). 臨床症状は、いびき、睡眠中の呼吸困難、反復する閉塞性無呼吸などが挙げられる (1, 4). アデノイド・口蓋扁桃肥大 (adenotonsillar hypertrophy, 以下, ATH) は小児における OSAS の主な原因であり、空気の流れ、低酸素血症、過呼吸、睡眠からの短時間の覚醒を介在させた断続的な咽頭気道虚脱を引き起こす (4). 小児における OSAS の合併症として、夜尿、睡眠中の発汗過多、神経認知の低下、問題行動、学業成績の低下 (5-7) 等を引き起こす可能性がある。OSAS の合併症として成長障害は一般的なものの一つである (5, 8, 9). Bonuck ら (9) は、6 歳未満の小児において OSAS による成長障害の有病率は 21%と推定している。ATH による睡眠時呼吸障害は成長障害の危険因子である。小児 OSAS の第一選択の治療法は AT である。AT 後の睡眠時無呼吸検査の改善は臨床症状の改善と関連している (5, 10-13). 多くの研究で、AT 後の OSAS 患者の身長、体重、BMI の増加が示されており (5, 13-23), 身体発育の改善が示唆される。しかし、ほとんどの研究で、AT 後のある時点でしか患者の身長、体重を測定していないか、身長、体重の経時的な記録が不十分なため、身体発育の経時的分析を行うために必要なデータが限定的で、これらの研究での評価は不十分である可能性がある。また、OSAS 患者における成長障害の有無に応じた AT の効果を検討した研究はないため、これを検討する必要がある。

〔 3. 目的 〕

本研究の目的は、AT 後 6, 12, 24, 36 か月後の BMI Z-スコアを測定することにより、小児 OSAS 患者の身体的発育の変化を評価し、発育不良の有無により、AT が身体的発育の変化にどのような影響を与えうるかを検討することである。

〔 4. 方法 〕

(1) 対象

本研究は後方視的観察研究である。山口大学医学部附属病院耳鼻咽喉科で 2004 年 1 月から 2016 年 5 月までに AT を施行した小児 OSAS 患者 176 名を対象とした (24). OSAS の診断は国際睡眠障害分類 (第 3 版) に基づいている。135 名は、観察期間 36 か月間の身長・体重データが不完全であったために除外した。さらに染色体異常、早産、心疾患、腫瘍性疾患を合併する 8 名を除外した。その結果、フローチャート (図 1) に示すように、本研究では最終的に 33 名の患者を対象とした。

(2) 方法

耳鼻咽喉科で AT を施行した小児 OSAS 患者を対象とし診療記録を用いて後方視的に検討し、術後 3 年間の身体的成長の追跡調査を行った。対象者は全員、術前、術後 6 か月、12 か月、24 か月、36 か月の各時点で身長、体重を測定した。すべての測定は 訓練を受けた看護師によって実施された。身長は身長測定器を用いて 1.0 mm 単位で、体重は電子体重計を用いて 0.1kg 単位で測定した。各対象患者の身長と体重 Z-スコアを 2000 年度の乳幼児身体発育調査報告書、学校保健統計報告書のデータに基づいて算出した。BMI Z-スコアは、井ノ口らの報告 (26) に基づき算出した。

(3) 解析

33 名の小児 OSAS 患者を本研究の対象とし、患者は、BMI Z-スコアの値により 2 つのグループに分類した。

低 BMI 群 (BMI Z-スコア < 0 , $n = 18$)

非低 BMI 群 (BMI Z-スコア ≥ 0 , $n = 15$)

さらに低 BMI 群を BMI Z-スコアの値に基づき 2 つのサブグループに分類した。

非重度低 BMI 群 (BMI Z-スコア $0 > , > -1.0$, $n = 9$)

重度低 BMI 群 (BMI Z-スコア ≤ -1.0 , $n = 9$)

これらの各群の平均 BMI Z-スコアの経時的変化を比較検討した。

すべての統計解析は統計ソフトウェアとして JMP[®] 13.1 (SAS Institute Inc, Cary, NC, USA) を用いて解析した。母集団分布の正規性の検定に Kolmogorov-Smirnov を用いた。身長と体重の術前、術後 (36 か月まで) の Z-スコアは、対応する t 検定を用いて比較した。術前と術後 (36 か月まで) の BMI Z-スコア間の時間依存性の変化の有意性の検定に、対応する t 検定を使用し、多重検定のためボンフェローニ補正を行った。

本研究は山口大学医学部附属病院治験及び人を対象とする医学系研究等倫理審査委員会の承認を得て実施した (承認番号 H30-150)。

[5. 結果]

対象とした OSAS 患者の臨床的特徴を表 1 に示す。手術時の平均身長 Z-スコア、体重 Z-スコア、BMI Z-スコアはそれぞれ $-0.42SD (\pm 1.45)$ 、 $-0.45SD (\pm 1.31)$ 、 $-0.12SD (\pm 1.99)$ であり、AT を受けた OSAS 患者は全体的に小柄な傾向を認めた。

低 BMI 群と非低 BMI 群の両群間で男女比、年齢に有意差を認めなかった (表 1)。さらに、術前と AT 後 6 か月、12 か月、24 か月、36 か月の平均 BMI Z-スコアを両群間で比較した (図 2)。平均 BMI Z-スコアは、AT 後 6 か月と術後 36 か月の間に有意な差を認めなかったが、低 BMI 群では AT 後 6 か月で有意に増加した。逆に、非低 BMI 群では平均 BMI Z-スコアの有意な上昇を認めなかった。これらの結果から、BMI Z-スコアは低 BMI 群では低値から改善し、非低 BMI 群では肥満の増悪を認めないことが示された。

さらに低 BMI 群を 2 つのサブグループ（重度低 BMI 群, 非重度低 BMI 群）に分類し解析した（図 3）。BMI Z-スコアは, AT 後 12 か月の時点で両サブグループとも有意に増加した。しかし, BMI Z-スコアの変化は, 非重度低 BMI 群に比して重度低 BMI 群が増加が大きく, 重度の発育不良（低 BMI）を認める患者では, AT 後 12 か月の時点で著明な低値からの回復を認めることが示された。

[6. 考察]

本研究では, 小児 OSAS 患者の AT 後の BMI の経時的な変化を, BMI が低値の群と低値でない群とで比較した。その結果, 低 BMI 群の OSAS 患者の BMI Z-スコアは, AT 後に有意に増加した。一方, 非低 BMI 群の OSAS 患者では, BMI Z-スコアの有意な増加を認めなかった。さらに, 重度の低 BMI 群の OSAS 患者で, より著明な BMI Z-スコアの増加を認めた。これらの結果は, 身体発育不良の OSAS 患者では AT により成長の回復が期待できることを示唆している。特に, 重度の発育不良を認める患者（重度低 BMI 群）では, AT 後 12 か月で, より著明な身体的成長の回復が期待できることが示された。

OSAS における成長障害に関連する因子があることを示すいくつかの報告がある。OSAS 患者は, 成長ホルモン（Growth Hormone, 以下, GH）放出ホルモンに対する GH 分泌反応が低下しており, 未治療の OSAS 患者では GH 注射後にインスリン様成長因子 1 型（Insulin growth factor-1, 以下, IGF-1）合成が遅延することが報告されている（27）。AT は GH-IGF AXIS の活性を回復させ, 成長の回復をもたらしている可能性がある。さらに, 肥大した扁桃は食物摂取の物理的障壁となるため, 経口カロリー摂取量を減少させる（28）。Bar ら（19）は, 83%の親が AT 後に子供の食欲が増加した認識を持つことを報告した。Nachalon ら（28）は, 手術後の OSAS 患児の食事内容に有意な変化を認めたことを示した。また手術後の睡眠中のエネルギー消費量の減少と体重増加（14）は小児 OSAS 患者の睡眠時における消費エネルギーが OSAS により増加していることを示唆している。

OSAS 患者における AT 後の身体的成長回復の理由は完全には解明されていない。しかし, カロリー摂取量と睡眠時のエネルギー消費量, 成長ホルモンの分泌のバランスが, AT 後の身体的成長の変化に関連している可能性があると考えられている。IGF-1 および IGF 結合タンパク 3 の血中濃度は AT 後 3-6 か月後に上昇することが報告されており（19, 24, 29）。これらの結果は, 本研究で観察された身体的発育不良からの回復時期と一致している。

OSAS 患者の AT 後の肥満を報告している研究がいくつかある（17, 20-22）。本研究では, 低 BMI 群の OSAS 患者では平均 BMI Z-スコアが増加し, 低値から正常レベルに戻ったが, 非低 BMI 群の OSAS 患者では, AT 後 36 か月まで BMI Z-スコアの有意な増加を認めなかった。これらの結果は, 手術前の肥満の有無にかかわらず日本人では AT 後に肥満が引き起こされる可能性が低いことを示している。日本人の 5 歳児における肥満の有病率は, 男子 2.73%, 女 2.58%と低値である（30）。アジア系の小児は, 白人に比して軽度の肥満でも, それによる代謝障害を起こしやすい。このため, 一般的に肥満に対して早期に注意, 介入が行われる傾向にあ

る。本研究においても、肥満児は手術前にすでに家庭や学校での食事制限が行われており、術後の経口摂取量の増加が抑制されていた可能性がある。本研究と同様の小児 OSAS 患者を対象とした韓国の報告 (31) でも、本研究の結果と同様の傾向が見られた。このことから、この特徴的な現象は人種の違いが影響している可能性が示唆される。本研究では、身体発育不良 (低 BMI 群) のサブグループに焦点を当てたが、今後、肥満のサブグループを評価するため症例数を増やしていく予定である。

OSAS の合併症として成長障害が挙げられるが、OSAS が直接の原因なのか、他の要因によるものなのかは明確でない。本研究では、AT 後、低 BMI 群患者では BMI Z-スコアが改善し、特に重度の低 BMI を認めた患者で BMI Z-スコアがより急激に増加したことを明らかにした。これらの結果から、OSAS 患者の成長障害は、OSAS が直接の原因である可能性があり、AT は OSAS 患者の成長を改善する有効な治療法である可能性が示唆された。

本研究にはいくつかの限界がある。本研究は単一施設で実施された予備的研究である。今後、成長障害を有する OSAS 患者において、AT が成長改善のための有効な治療法であるかどうかを評価検討するために、異なる地域、人種、集団を対象としたさらなる多施設研究または前方視的研究が必要である。

[7. 結語]

身体的発育不良 (低 BMI) を認める OSAS 患者では、AT 後 6 か月以内に BMI の改善が認められたが、身体的発育不良を認めない患者群では肥満の増悪 (BMI の有意な増加) を認めなかった。このように、AT は身体的発育不良を有する OSAS 患者の成長を改善するための有効な治療法である可能性が示された。

参考文献

1. Farber JM. Clinical practice guideline: diagnosis and management of childhood obstructive sleep apnea syndrome. *Pediatrics* (2002) 110:1255-7.
2. Marcus CL, Brooks LJ, Draper KA, Gozal D, Halbower AC, Jones J, et al. Diagnosis and management of childhood obstructive sleep apnea syndrome. *Pediatrics* (2012) 130:e714-55.
3. Brunetti L, Rana S, Lospalluti ML, Pietrafesa A, Francavilla R, Fanelli M, et al. Prevalence of obstructive sleep apnea syndrome in a cohort of 1,207 children of southern Italy. *Chest* (2001) 120:1930-5.
4. Martin J, Hiscock H, Hardy P, Davey D, Wake M. Adverse associations of infant and child sleep problems and parent health: an Australian population study. *Pediatrics* (2007) 119:947-55.
5. Ahlqvist-Rastad J, Hultcrantz E, Melander H, Svanholm H. Body growth in relation to tonsillar enlargement and tonsillectomy. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* (1992) 24:55-61.
6. Schwengel DA, Dalesio NM, Stierer TL. Pediatric obstructive sleep apnea. *Anesthesiol Clin* (2014) 32:237-61.
7. Tan HL, Alonso Alvarez ML, Tsaoussoglou M, Weber S, Kaditis AG. When and why to treat the child who snores? *Pediatr Pulmonol* (2017) 52:399-412.
8. Esteller E, Villatoro JC, Agüero A, Lopez R, Matiñó E, Argemi J, Girabent-Farrés M. Obstructive sleep apnea syndrome and growth failure. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* (2018) 108: 214-8.
9. Bonuck K, Parikh S, Bassila M. Growth failure and sleep disordered breathing: a review of the literature. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* (2006) 70:769-78.
10. Fernandes AA, Alcantara TA, D'Avila DV, D'Avila JS. Study of weight and height development in children after adenotonsillectomy. *Braz J Otorhinolaryngol* (2008) 74:391-4.
11. Leiberman A, Stiller-Timor L, Tarasiuk A, Tal A. The effect of adenotonsillectomy on children suffering from obstructive sleep apnea syndrome (OSAS) : the Negev perspective. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* (2006) 70:1675-82.
12. Tatlipinar A, Atalay S, Esen E, Yilmaz G, Koksall S, Gokceer T. The effect of adenotonsillectomy on serum insulin like growth factors and the adenoid/nasopharynx ratio in pediatric patients: a blind, prospective clinical study *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* (2012) 76:248-52.
13. Williams EF 3rd, Woo P, Miller R, Kellman RM. The effects of adenotonsillectomy on

- growth in young children. *Otolaryngol Head Neck Surg* (1991) 104:509–16.
14. Marcus CL, Carroll JL, Koerner CB, Hamer A, Lutz J, Loughlin GM. Determinants of growth in children with the obstructive sleep apnea syndrome. *J Pediatr* (1994) 125:556–62.
 15. Freezer NJ, Bucens IK, Robertson CF. Obstructive sleep apnoea presenting as failure to thrive in infancy. *J Paediatr Child Health* (1995) 31:172–5.
 16. Conlon BJ, Donnelly MJ, McShane DP. Tonsillitis, tonsillectomy and weight disturbance. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* (1997) 42:17–23.
 17. Soultan Z, Wadowski S, Rao M, Kravath RE. Effect of treating obstructive sleep apnea by tonsillectomy and/or adenoidectomy on obesity in children. *Arch Pediatr Adolesc Med* (1999) 153:33–7.
 18. Ersoy B, Yuceturk AV, Taneli F, Urk V, Uyanik BS. Changes in growth pattern, body composition and biochemical markers of growth after adenotonsillectomy in prepubertal children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* (2005) 69:1175–81.
 19. Bar A, Tarasiuk A, Segev Y, Phillip M, Tal A. The effect of adenotonsillectomy on serum insulin-like growth factor-I and growth in children with obstructive sleep apnea syndrome. *J Pediatr* (1999) 135:76–80.
 20. Roemmich JN, Barkley JE, D'Andrea L, Nikova M, Rogol AD, Carskadon MA, et al. Increases in overweight after adenotonsillectomy in overweight children with obstructive sleep-disordered breathing are associated with decreases in motor activity and hyperactivity. *Pediatrics* (2006) 117:e200–8.
 21. Wijga AH, Scholtens S, Wieringa MH, Kerkhof M, Gerritsen J, Brunekreef B, Smit HA. Adenotonsillectomy and the development of overweight. *Pediatrics* (2009) 123:1095–101.
 22. Katz ES, Moore RH, Rosen CL, Mitchell RB, Amin R, Arens R, et al. Growth after adenotonsillectomy for obstructive sleep apnea: an RCT. *Pediatrics* (2014) 134:282–9.
 23. Tahara S, Hara H, Yamashita H. Evaluation of body growth in prepubertal Japanese children with obstructive sleep apnea after adenotonsillectomy over a long postoperative period. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* (2015) 79:1806–9.
 24. Selimoglu E, Selimoglu MA, Orbak Z. Does adenotonsillectomy improve growth in children with obstructive adenotonsillar hypertrophy? *J Int Med Res* (2003) 31:84–7.
 25. Ministry of Health, Labour and Welfare in Japan. Charts of standard growth in Japanese infants in 2000. (2002) <http://www.mhlw.go.jp/houdou/0110/h1024-4.html> (In Japanese) .
 26. Inokuchi M, Matsuo N, Anzo M, Hasegawa T. Body mass index reference values

- (mean and SD) for Japanese children. *Acta Paediatr* (2007) 96:1674–6.
27. Munzer T, Hegglin A, Stannek T, Schoch OD, Korte K, Buche D, et al. Effects of long-term continuous positive airway pressure on body composition and IGF1. *Eur J Endocrinol* (2010) 162:695–704.
 28. Nachalon Y, Lowenthal N, Greenberg-Dotan S, Goldbart AD. Inflammation and growth in young children with obstructive sleep apnea syndrome before and after adenotonsillectomy. *Mediators Inflamm* (2014) 2014:146893.
 29. Zhang XM, Shi J, Meng GZ, Chen HS, Zhang LN, Wang ZY, et al. The effect of obstructive sleep apnea syndrome on growth and development in nonobese children: a parallel study of twins. *J Pediatr* (2015) 166:646–50.e641.
 30. The Ministry of Education, Culture, Sport, Science and Technology in Japan. Survey on school health statistics. (2018)
https://www.mext.go.jp/b_menu/toukei/chousa05/hoken/1268826.htm (In Japanese) .
 31. Hyun SM, Kim DY, Yi JS, Lee BJ, Chung YS. The Effect of Adenotonsillectomy on Growth in Prepubertal Children. *Sleep Med Re* (2016) 7.1: 21–5.

この学位論文は、Fukuda K, Yasudo H, Ohta N, Narumi H, Abe N, Tarumoto S, Yamashita H, Ichihara K, Ohga S, Hasegawa S, Time-course evaluation of body mass index in Japanese children with obstructive sleep apnea syndrome after adenotonsillectomy: A three-years follow-up study, *Front Pediatr*, doi: 10.3389/fped.2020.00022 (in publish) に原著論文として発表したものから、データを引用して作成しました。

表 1. OSAS 患者の臨床的特徴

	全体: $n = 33$	非 BMI 低値群: $n = 15$	BMI 低値群: $n = 18$	<i>P</i> Value
女/男比 (n)	0.57 (12/21)	0.50 (5/10)	0.63 (7/11)	0.74
月齢 (月)	55.5 (± 16.1)	57.9 (± 20.5)	53.6 (± 11.5)	0.44
身長 (cm)	100.8 (± 12.0)	105.9 (± 15.7)	99.2 (± 6.91)	0.07
身長 Z-スコア	-0.42 (± 1.45)	0.07 (± 1.72)	-0.89 (± 1.04)	0.04
体重 (kg)	15.7 (± 5.60)	20.0 (± 6.89)	14.3 (± 2.07)	< 0.001
体重 Z-スコア	-0.45 (± 1.31)	0.62 (± 1.41)	-0.86 (± 0.74)	< 0.001
BMI	15.4 (± 1.99)	17.4 (± 1.80)	14.5 (± 0.87)	< 0.001
BMI Z-スコア	-0.12 (± 1.48)	1.12 (± 1.02)	-1.14 (± 0.91)	< 0.001

OSAS: obstructive sleep apnea syndrome. BMI: body mass index

図 1

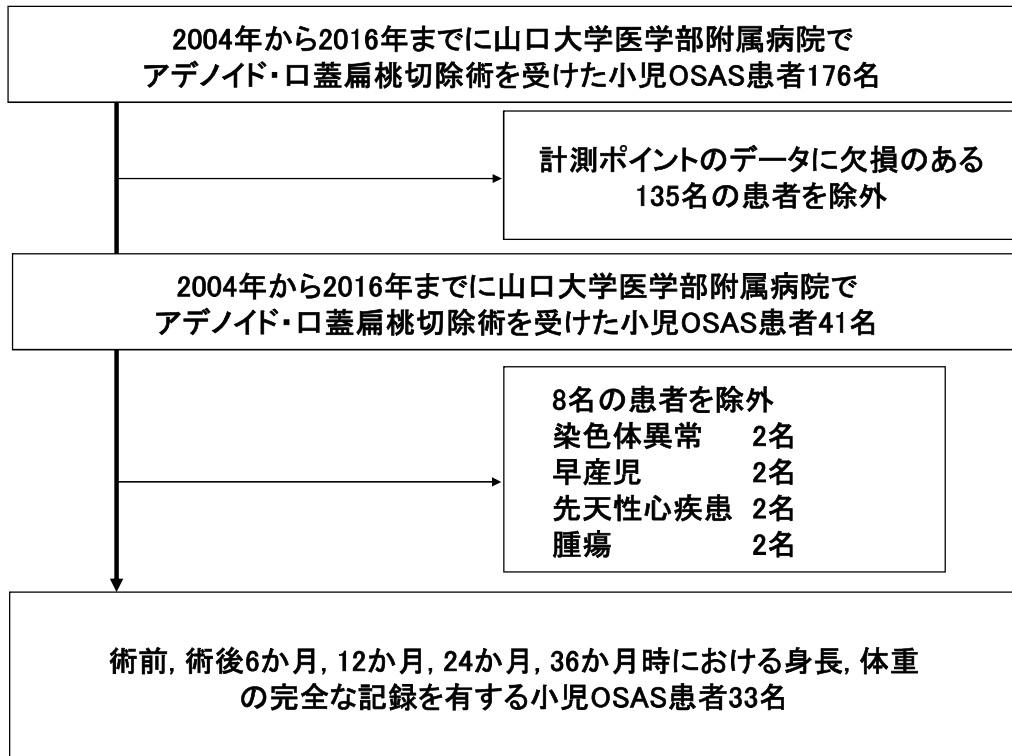


図 2

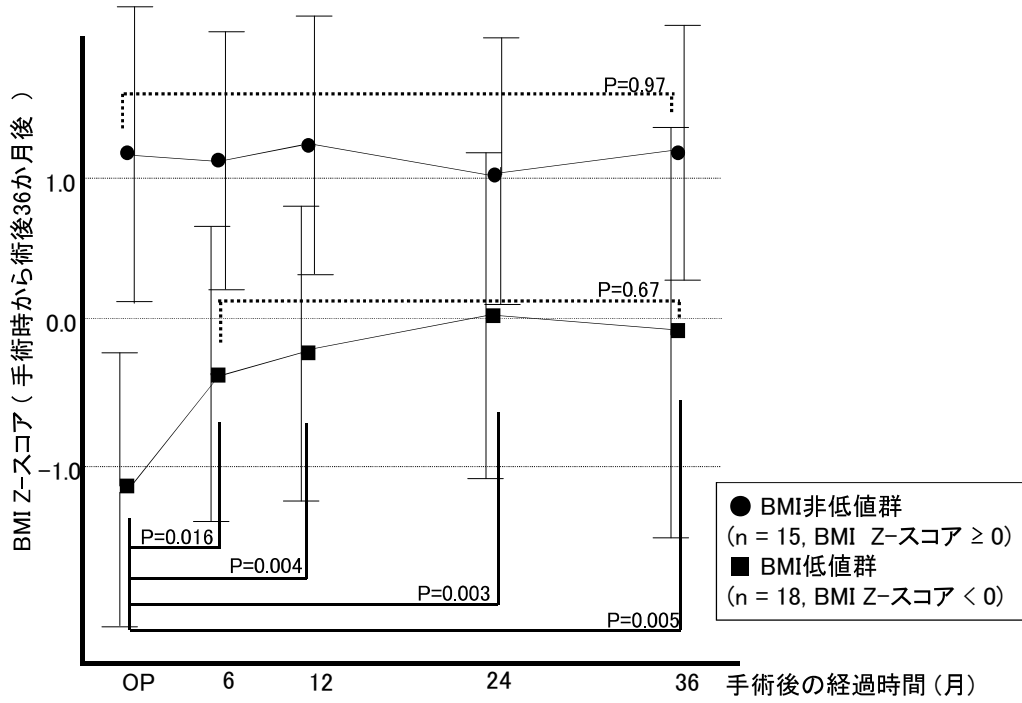


図 3

