

新生児の無呼吸, 呼吸障害の診断・管理法

長谷川久弥

東京女子医科大学東医療センター周産期新生児診療部

要旨: 新生児の無呼吸, 呼吸障害の原因としては, 先天性, 後天性を含め様々な疾患がある。先天性の呼吸障害の原因としては, 代表的な上気道疾患だけでも鼻道狭窄, 後鼻腔閉鎖, 喉頭軟化症, 舌根沈下, 甲状舌管嚢腫などがある。後天性の原因としては, 気管挿管に伴う合併症としてのものが多く, 声門・声門下狭窄, 壊死性気管気管支炎などが重要である。無呼吸の原因としては, 前記疾患らによる閉塞性無呼吸, 未熟児にみられる無呼吸発作などが代表的であるが, 特殊なものとして, 先天性中枢性肺胞低換気症候群 (CCHS) などもみられる。診断には臨床症状, 頸部・胸部 X 線, CT などが有用であるが, 確定診断には喉頭・気管・気管支ファイバースコープが威力を発揮する。呼吸機能検査も疾患の診断, 重症度の判定, 治療効果の判定などに有用で, 特に中枢性無呼吸の診断に用いる炭酸ガス換気応答試験 (CO₂ response) は CCHS などの診断には不可欠である。治療は原因疾患によって異なるため, 正確な診断がなされることが前提となる。

Key Words: 新生児, 無呼吸, 喉頭軟化症, 先天性中枢性肺胞低換気症候群 (CCHS), 炭酸ガス換気応答試験 (CO₂ response)

はじめに

新生児の無呼吸, 呼吸障害の原因としては, 先天性, 後天性を含め様々な疾患がある。先天性の呼吸障害の原因としては, 代表的な上気道疾患だけでも鼻道狭窄, 後鼻腔閉鎖, 喉頭軟化症, 舌根沈下, 下咽頭軟化症, 甲状舌管嚢腫などがある。後天性の原因としては, 気管挿管に伴う合併症としてのものが多く, 声門・声門下狭窄, 壊死性気管気管支炎などが重要である。無呼吸の原因としては, 前記疾患らによる閉塞性無呼吸, 未熟児にみられる無呼吸発作などが代表的であるが, 特殊なものとして, 先天性中枢性肺胞低換気 (CCHS) などもみられる。この稿では代表的疾患を中心に診断・治療などについて述べる。

上気道疾患

上気道とは鼻腔, 咽頭, 喉頭をさし, それ以

表 1 主な新生児上気道病変

| | |
|-------|--|
| 鼻腔: | 先天性後鼻孔閉鎖 (狭窄), 鼻腔狭窄 (狹鼻症) |
| 咽頭: | 舌根沈下, 巨舌症, 下咽頭軟化 |
| 喉頭: | 喉頭軟化症, 扁平喉頭, 喉頭嚢腫, 喉頭浮腫 声帯麻痺, 声帯外転障害, 喉頭横隔膜症 声門狭窄, 声門下狭窄, 声門下血管腫 |
| 上部気管: | 声門下狭窄, 声門下血管腫・気管狭窄, 壊死性気管炎, 気管肉芽, 他 |

下を下気道と呼ぶ。上気道病変は鼻腔, 咽頭, 喉頭に由来する病変で, この部位に狭窄病変が存在すると吸気性喘鳴, 閉塞性無呼吸などの原因となる。新生児では先天性喘鳴の主たる原因となるものである。胸腔外気道という意味では, 上部気管も検索の対象となる。喉頭軟化症の頻度が最も高いが, 表 1 に示すような様々な疾患が存在する。

代表的疾患

1) 先天性後鼻腔閉鎖症

先天性に後鼻孔が閉鎖した状態で, 骨性のものと膜性のものがあり, 発生頻度は出生 7,000

～8,000に1人, 両側性のものが30～50%とされている²⁾。片側性のものでは鼻漏などの症状がみられるだけであるが, 両側性のものでは, 出生直後から呼吸困難を呈し, 緊急の処置を必要とする場合が多い。チューブが鼻腔内を通過しないことから疑い, ファイバースコープやCTで確定診断する。治療は後鼻孔開放術を行い, 再狭窄を防ぐために, 挿管チューブを経鼻的に1～3カ月間留置しておく。

2) 喉頭軟化症

喉頭軟化症は乳児期の吸気性喘鳴の原因として最も多い疾患であり, Olney分類³⁾では3つのタイプに分類される(図1)。自験例139例では, type 1(披裂部型)63例(45.3%), type 2(喉頭蓋披裂ひだ短縮型)43例(30.9%), type 3(喉頭蓋型)33例(23.7%), であった。通常は特別な治療を必要とせず, 1年から1年半くらいの経過で自然に治癒する場合が多い。しかし, 5～10%の重症例では, 哺乳不良, 体重増加不良, 重度の呼吸障害, 閉塞性無呼吸, 肺性心などを認め, 保存的管理が困難で, 気管切開や気管内挿管が必要となる場合もある¹⁾。重症の喉頭軟化症に対する管理としては, 哺乳不良に対してはチューブ栄養, 呼吸障害に対しては気管切開などが行われてきた。しかし, これらの治療は喉頭軟化症に対する根本的な治療ではなく, 治癒までに長い時間を要するだけでなく,

管理中のトラブルの危険性もあり, 児にとってだけでなく家族にとっても負担となってきた。重症の喉頭軟化症に対し, 欧米では1980年代から積極的な外科治療が行われてきた。Olney分類のtype 1, type 2に対してはレーザーおよびラリソゴ剪刀による喉頭形成術, type 3に対しては喉頭蓋吊り上げ術が試みられ, 良好な結果が報告されている³⁻⁶⁾。喉頭形成術の合併症として報告されているものとしては, 誤嚥, 出血, 肉芽形成, 声門上狭窄などがある。この中で最も重要かつ重篤な合併症は声門上狭窄である。声門上狭窄の頻度は4%前後とされているが, 重篤な呼吸障害を呈し, 気管切開などの処置が必要となる場合もある。この合併症を避けるために, 被裂部余剰粘膜の処置を両側同時に行わず, 片側ずつ行う方法も報告されている。われわれの施設では, この術後の声門上狭窄を予防するために, ステロイド軟膏を塗布した挿管チューブを術後に挿管し, 術後の換気を保つとともに, 処置を行った喉頭の安静を2日間保った後抜管する方法を用いている。この方法で術後管理を行うことにより幸い現在までのところ声門上狭窄などの合併症は認めていない。Denoyelleら⁷⁾はPierre Robin症候群などの他の奇形を合併している症例ではレーザー喉頭形成術の有効率が低下することを報告しており, 奇形を合併した症例の処置を行う場合には注意

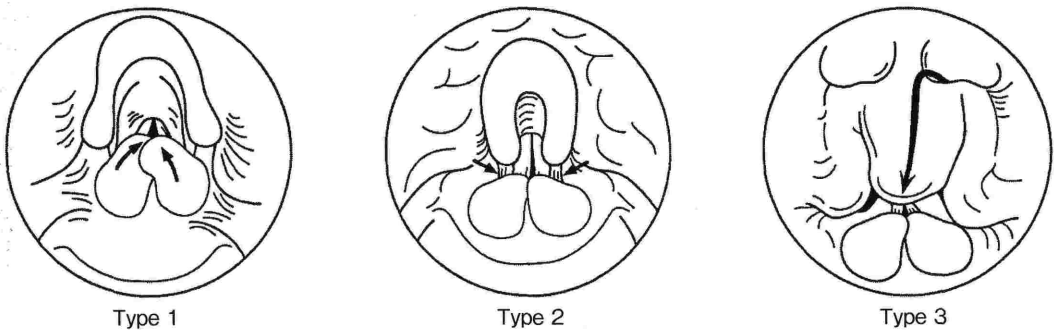


図1 喉頭軟化症の分類 (Olney, D.R., Greinwald, J.H., Smith, R.J.H. et al: Laryngomalacia and its treatment. Laryngoscope. 109: 1770-1775, 1999. より引用)

が必要である。また、喉頭軟化症は胃食道逆流 (GER) を合併する頻度が高く、特に重症例では互いに増悪素因となるため、GER 合併例では喉頭の管理だけでなく、GER の管理を併せて行うことが重要である。喉頭軟化症に対する管理・治療としては図2に示すような方針で行っている。

3) 喉頭浮腫 (喉頭・声門狭窄)

喉頭への様々な刺激、特に気管内挿管チューブなどの刺激によっておこる後天性の病変である。気管挿管チューブが入っている間は呼吸障害を呈さなかった児が、チューブを抜いた後、吸気性呼吸困難を呈するようになった場合には疑う必要がある。われわれの施設では重症度に応じて3段階に分類している (図3)。軽度 (I 度) とは披裂部を中心とした発赤、腫脹のみで、声門には影響が及んでいないもので、ステロイド、カテコラミンの吸入療法 (0.1% エピネフリン 0.1 ml + デキサメタゾン 0.1 ml + 生理食塩水 2 ml を混じたものをネブライザーで吸入) で軽

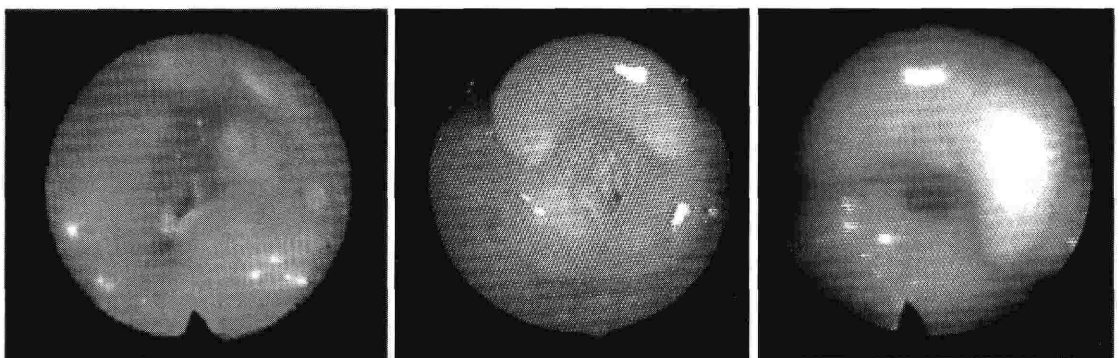
快する場合が多い。中等度 (II 度) とは病変が声門に及んだもので、吸入療法だけでは改善が難しい場合も多く、再挿管を必要とする場合にはステロイド軟膏を塗布した挿管チューブを挿入し、3日間安静を保った後、抜管に挑戦する。この場合、喉頭ファイバースコープ、マスクによる呼吸機能検査などを施行し、状態の改善がみられる場合には、繰り返し挑戦することも可能であるが、改善がみられなかったり、臨床的に危険な状態が予測される場合には、気管切開を考慮する必要がある。重度 (III 度) とは喉頭の全体が一塊となり、挿管チューブの通り道しか開いていない状態であり、気管切開の適応である。重度 (III 度) まですすむと、その後の回復も困難となる例もあることから、中等度 (II 度) の段階で評価し、保存的治療の継続か気管切開の適応かを判断する必要がある⁸⁾。

中枢性無呼吸

呼吸調節は複雑なメカニズムで行われているが、大きく分けると伸展受容器などを介した反射性呼吸調節と主としてCO₂に対する化学性呼吸調節とに分類される。反射性呼吸調節を検査する方法としては気道閉塞法があり、化学性呼吸調節を検査する方法としてはCO₂ response がある。



図2 喉頭軟化症の治療方針



軽度 (I 度)

中等度 (II 度)

重度 (III 度)

図3 喉頭浮腫 (狭窄) の分類

中枢性呼吸機能の測定法

1) 気道閉塞法⁹⁾

気道閉塞法は安静時の呼吸に比べ気道閉塞時の呼吸がどのように変化するかをみることにより反射性呼吸調節を調べる方法である。測定は安静呼吸が数呼吸続いたことを確認した後、気道閉塞直前の一呼吸をコントロールの呼吸としてコンピューターに認識させ、呼気末で自動的に弁を閉鎖し気道を閉塞させる。吸気努力が続いている間は弁を閉じ続け、吸気努力の終了を閏知すると自動的に弁を開放し安静呼吸に戻る。気道閉塞時の陰圧波形を解析することにより、気道閉塞後 0.1 秒の陰圧 inspiratory pressure 100 msec. after airway occlusion (P_{100}), 最大吸気圧 maximum inspiratory pressure (MIP), MIP に対するコントロールの呼吸の換気量の比 effective elastance (E_r), コントロールの呼吸の吸気時間に対する気道閉塞時の吸気努力の持続時間の延長度 % prolongation などを測定する (図 4)。

% prolongation +10% 以上で無呼吸発作の減少がみられる。

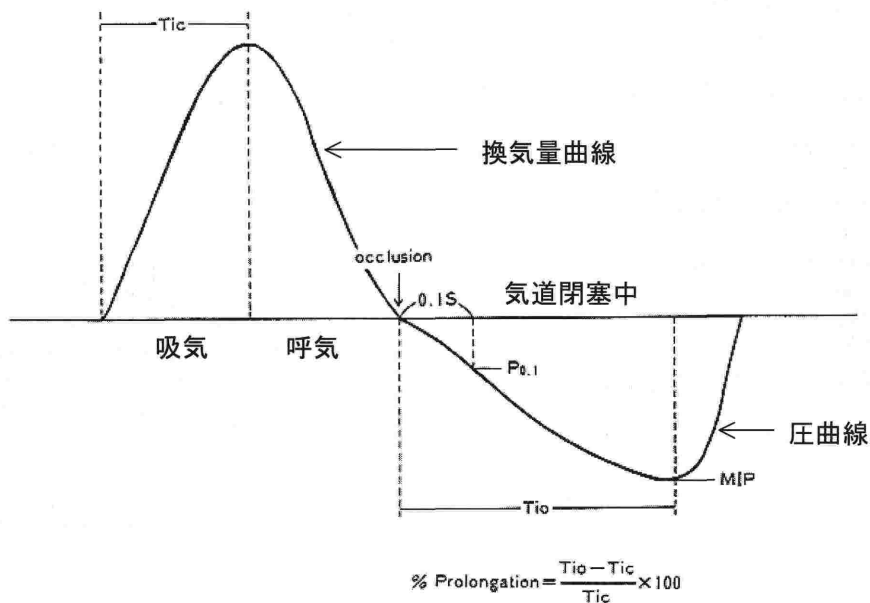
2) CO₂ response

CO₂ に対する換気応答を調べる検査で、濃度を変えた CO₂ 下で呼吸をさせ、それぞれの CO₂ 濃度における換気応答を調べる steady-state 法と再呼吸回路を用い連続的に CO₂ を蓄積させ換気応答を調べる再呼吸法とがある。検査時間や児にかかる負担などから、最近では再呼吸法が行われる場合が多くなっている。再呼吸法は 5% CO₂ + 95% O₂ の混合ガスを閉鎖回路内で呼吸させ、CO₂ 濃度が約 10% になるまで再呼吸を続け CO₂ 濃度と換気量の関係をコンピューターで解析する (図 5)。先天性中枢性肺胞低換気症候群 (congenital central hypoventilation syndrome: CCHS) の例では、CO₂ の蓄積に対する換気応答は著しく低下する。

中枢性呼吸機能検査の臨床応用

1) 未熟児の無呼吸発作

呼吸中枢の未熟な未熟児では無呼吸発作は臨



標準値 % prolongation +10%以上

図 4 反射性中枢性呼吸機能検査

床上大きな問題となる。抜管に際しても成熟児においては肺機能の評価だけで十分な抜管成功率が得られるのに対し、未熟児においては肺機能が回復しても無呼吸発作のために抜管に失敗する例がみられ、中枢性呼吸機能の評価が重要である。肺機能の十分回復した未熟児において抜管前に気道閉塞法により反射性呼吸調節機能を検討したところ、抜管成功群と失敗群の間で有意差のみられたものは% prolongationのみで、抜管成功率と% prolongationの間に有意な相関がみられた⁹⁾。

修正週数と% prolongationの関係をみるために234例の児で行った% prolongationの測定では% prolongationは修正週数と有意な相関があり、修正週数40週頃までは週数がすすむにつれ% prolongationは延長し、その後は横ばいと

なり、未熟児に比べ成熟児でより延長がみられた(図6)。薬剤などを用いない場合、無呼吸発作の目安になるとと思われる% prolongation +10%以上となるのは修正週数32週頃であり、臨床的な無呼吸の減少時期とほぼ合致しているものと思われた。また、aminophyllineなどの呼吸促進剤、持続陽圧呼吸(CPAP)などで% prolongationは延長が期待できる¹⁰⁾。われわれの検討でもaminophylline 4 mg/kg 静注前後で% prolongationは平均約10%延長することが確認されている。

CO₂ responseは成熟児に比べ未熟児で低いことが報告¹¹⁻¹³⁾されており、% prolongationと同様にaminophyllineなどの呼吸促進剤で反応が改善する。

2) 先天性中枢性肺泡低換気症候群 (congenital

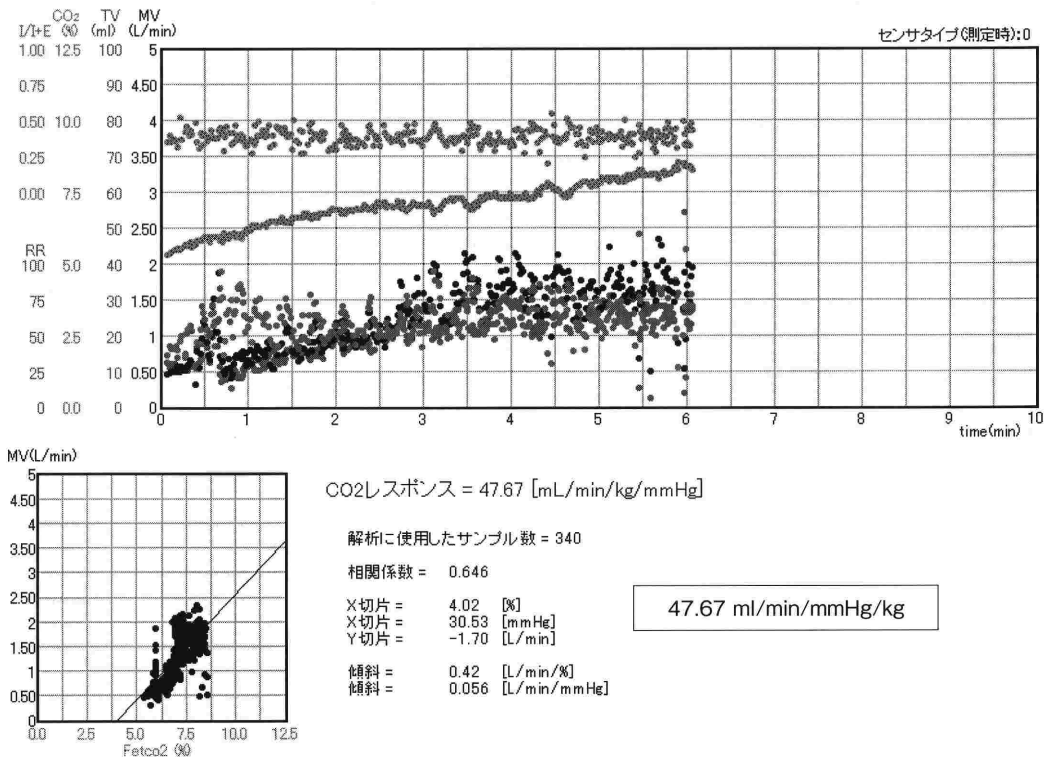


図5 CO₂ response の測定画面

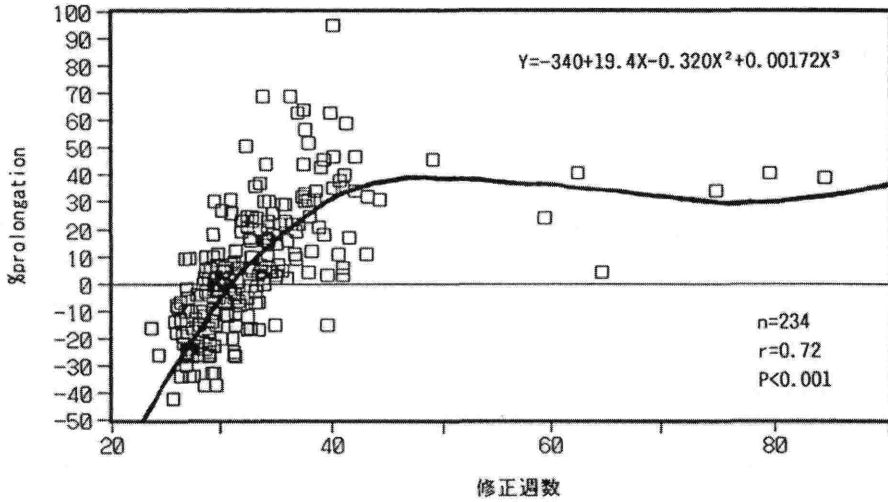


図6 修正在胎週数と% prolongation の関係

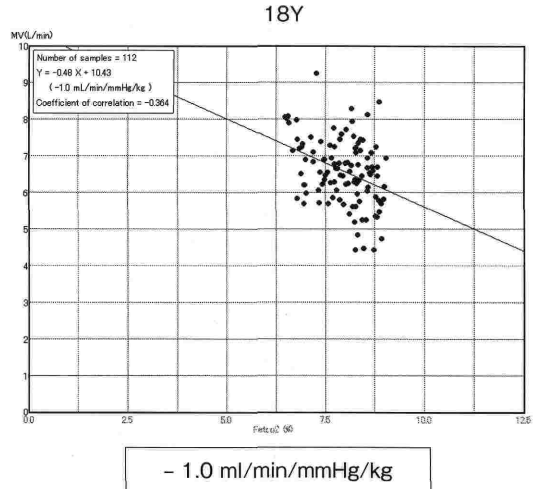
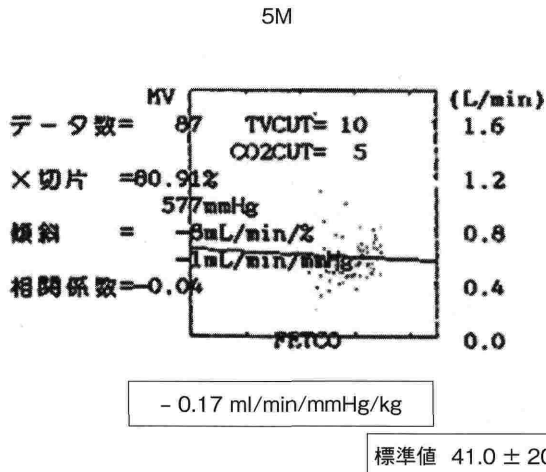


図7 先天性中枢性肺胞低換気症候群 (CCHS) の CO₂ response. 18 年経っても CO₂ 蓄積に対する換気応答がみられていない。

central hypoventilation syndrome: CCHS)

先天性中枢性肺胞低換気症候群 (CCHS) は睡眠時の低換気もしくは無呼吸, およびそれに伴う高 CO₂ 血症, 低 O₂ 血症を特徴とし, 低換気をおこすような呼吸器疾患, 神経筋疾患, 先天奇形などが除外された症候群である。CCHS は 1970 年に Mellins ら¹⁴⁾ によって初めて報告され, 発生頻度は約 50,000 出生に 1 例とされている¹⁵⁾。2003 年に Amiel ら¹⁶⁾ は, 神経堤

細胞の分化・遊走に關与する RET 遺伝子の調節因子である the paired-like homeobox gene 2B (PHOX2B) 遺伝子の変異を報告した。本邦においても, Sasaki ら¹⁷⁾ が日本人 CCHS 症例 10 例を検索し, 2/3 の症例に同様の変異を確認している。最近では, 検査法の改良により, 92 ~ 100% の症例に PHOX2B 遺伝子の polyalanine 伸長変異や frameshift 変異が検出されており¹⁸⁾, PHOX2B 遺伝子変異が CCHS の主因であるこ

とが確認された。延髄化学受容体の CO₂ に対する反応性の低下が主な病態とされており, CO₂ response が診断のための重要な検査となる。自験例でも, 再呼吸法を用いた CO₂ response の検査では CO₂ の蓄積に対する換気応答がみられず, 成長しても改善はみられなかった^{19,20)}(図 7)。

おわりに

新生児の無呼吸・呼吸障害は様々な原因でおこる。新生児でも施行可能な検査, 治療法が開発されており, 正確な診断に基づき, 管理・治療を行っていくことが重要である。

文 献

- 1) Tolley, N.S., Ford, G.: The management of neonatal rhinitis. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 24: 253-260, 1993.
- 2) 水田邦博, 市村恵一: 先天性後鼻腔閉鎖症, *JOHNS*, 8: 601-605, 1992.
- 3) Olney, D.R., Greinwald, J.H., Smith, R.J.H. et al: Laryngomalacia and its treatment. *Laryngoscope*. 109: 1770-1775, 1999.
- 4) Werner, J.A., Lippert, B.M., Dunne, A.A. et al: Epiglottopexy for the treatment of severe laryngomalacia. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 259: 459-464, 2002.
- 5) Hasegawa, H., Sakai, M., Tsuruta, S.: The evaluation of lung function tests in laser laryngoplasty for severe laryngomalacia. *The Medical Journal of Matsudo City Hospital*. 18: 5-9, 2008.
- 6) Hasegawa, H., Ohsumi, N.: Epiglottopexy for the treatment of severe laryngomalacia. *The Medical Journal of Matsudo City Hospital*. 18: 15-18, 2008.
- 7) Denoyelle, F., Mondain, M., Gresillon, N. et al: Failures and complications of supraglottoplasty in children. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 129: 1077-1080, 2003.
- 8) 長谷川久弥: 新生児の気道病変, *日児誌*, 111: 649-658, 2007.
- 9) 長谷川久弥: 新生児抜管基準の検討—第 2 編 無呼吸発作の評価—, *日児誌*, 98: 1886, 1994.
- 10) Martin, R.J., Nearman, H.S., Katona, P.G. et al: The effect of a low continuous positive airway pressure on the reflex control of respiration in the preterm infant. *J Pediatr*. 90: 976-981, 1977.
- 11) Rigatto, H., Brady, J.B., Chir, B. et al: Chemoreceptor reflexes in preterm infants: II. The effect of gestational and postnatal age on the ventilatory response to inhaled carbon dioxide. *Pediatrics*. 55: 614-620, 1975.
- 12) Krauss, A.N., Waldman, S., Auld, P.A.M.: Diminished response to carbon dioxide in preterm infants. *Biol Neonate*. 30: 216-223, 1976.
- 13) Frantz III, I.D., Adler, S.M., Thach, B.T. et al: Maturation effects on respiratory responses to CO₂ in infants. *J Appl Physiol*. 41: 41-45, 1976.
- 14) Mellins, R.B., Balfour, H.H. Jr., Turino, G.M. et al: Failure of autonomic control of ventilation (Ondine's curse). *Medicine (Baltimore)*. 49: 487-526, 1970.
- 15) Gaultier, C.: Congenital central hypoventilation alveolar syndrome: an orphan disorder. Lecture abstracts, Second International Symposium on CCHS. Faculte de Medecine Bichat, Universite Paris, February 2002.
- 16) Amiel, J., Laudier, B., Attie-Bitach, T. et al: Polyalanine expansion and frameshift mutations of the paired-like homeobox gene PHOX2B in congenital central hypoventilation syndrome. *Nat Genet*. 33: 459-461, 2003.
- 17) Sasaki, A., Kanai, M., Kijima, K. et al: Molecular analysis of congenital central hypoventilation syndrome. *Hum Genet*. 114: 22-26, 2003.
- 18) Weese-Mayer, D.E., Berry-Kravis, E.M., Zhou, L. et al: Idiopathic congenital central hypoventilation syndrome: analysis of genes pertinent to early autonomic nervous system embryologic development and identification of mutations in PHOX2B. *Am J Med Genet A*. 123: 267-278, 2003.
- 19) 長谷川久弥: 在宅人工換気療法を施行しているオンディーン症候群の 1 例, *日本新生児学会雑誌*, 27: 392-397, 1991.
- 20) 長谷川久弥: 先天性中枢性肺胞低換気症候群 (オンディーン症候群) の疫学調査, *小児科*, 49: 2007-2013, 2008.