原著

小児喘息発作の回復期における睡眠時無呼吸

多力坤・木札伯尔（ドリクン・ムザペル）

高瀬 真人

（日本医科大学付属多摩永山病院小児科）

要旨： 急性発作により入院した気管支喘息児22例（BA群）、扁桃アデノイド肥大（ATH）と“いびき”を認め睡眠時無呼吸精査のため入院した患児15例（ATH群）、喘息もATHも認めない入院児14例（CON群）の合計51例（3～15歳）に携帯型睡眠時無呼吸モニター（アプノモニターⅢ）を施行した。信頼できる結果が得られた38例（BA群14例、ATH群13例、CON群11例）について比較した。除外例の割合は3群間で有意差はなかった。睡眠時無呼吸症〔AHI（apnea and hypopnea index）> 5/hr〕はATH群の69.2%とBA群の50.0%に認められたが、CON群では認められなかった。ATH群の全例に認められた“いびき”はBA群では1例のみで、低酸素を伴う無呼吸はATH群に比べてBA群で少なかった。発作回復期における喘息患児の睡眠時無呼吸の発生機序として、上気道閉塞以外の要因の存在する可能性が強く示唆された。

Sleep Apnea Following Acute Exacerbation of Asthma in Children

Dolikun Muzappar, MD, Masato Takase, MD, PhD

Dept. of Pediatrics, Nippon Medical School,

Tama-Nagayama Hospital

Abstract : 1) Study objective: The purpose of this study was to evaluate sleep breathing status in children admitted with the acute exacerbation of asthma, using a portable apnea monitor (Apno-Monitor-Ⅲ, Chest).

2) Subject and Methods: Since July 1999 till January 2000, 51 patients within the age range 3-15 (average 7.7 y/o) underwent 4 channel apnea monitoring (SpO₂, heart rate, airflow, breath sound) for 7-10 hours during bedtime. After exclusion of unreliable data, 38 patients (23 male/15 female) registered into 3 groups; Group A (n = 13): the cases of adenoid-tonsillar-hypertrophy (ATH) with snoring, Group B (n = 14): the cases with exacerbation of asthma, Group C (n = 11): control group without asthma or ATH; were analyzed.

3) Results: Overnight average of heart rate, respiratory rate, SpO₂ were not significantly different among 3 groups. The percentage of the cases with abnormal AI (apnea index: > 5 episodes/hr) or AHI (apnea and hypopnea index: > 5 /hr) values were similar between group A (AI > 5: 38.5%, AHI > 5: 69.2%) and B (AI > 5: 41.7%, AHI > 5: 50%), indicating high prevalence of sleep apnea. None of Group C subjects had abnormal AI or AHI. Snoring was remarkable in all the patients of ATH, but was not observed in all but one patient of asthma. Desaturation episodes were more frequently observed in patients with ATH.

4) Conclusion: The prevalence of sleep apnea in asthmatic group was comparable to that in ATH group. However, snoring was rarely present and desaturation episodes were less common in asthma. Mechanism of sleep apnea other than upper airway obstruction might be present in asthmatic children.

Key words : sleep apnea, respiratory monitoring, bronchial asthma, adenoid-tonsillar hypertrophy, children

はじめに

気管支喘息では、発作の遷延に伴い、睡眠時の呼吸状態にも無呼吸などの異常が発現することが考えられる。しかし、これまで喘息児の睡眠時呼吸状態について定量的な検討はほとんど行われていない。

携帯型睡眠時無呼吸モニター（アプノモニターⅢ，チェスト社）は本来、アデノイド扁桃肥大児などに高率にみられる閉塞性睡眠時無呼吸 低換気症候群（Obstructive sleep apnea/hypoventilation syndrome 以下 OSAHS と略す）のスクリーニングのために開発されたものだが¹⁾、睡眠中の呼吸音、呼吸気流（口と鼻）、経皮酸素飽和度（以下、SpO₂）、心拍数の長時間の記録と詳細な解析が可能である。

そこで、今回われわれは気管支喘息発作のため入院した小児患者に対し、夜間睡眠時の呼吸状態を評価することを目的にアプノモニターⅢを用いた検査を施行した。同時期に、OSAHS が疑われ検査入院したアデノイド扁桃肥大児を有疾患対照群、喘息及び扁桃肥大がない入院児を正常対照群として三群間の差異を検討した。その結果、若干の知見を得たので報告する。

I. 対象および方法

1. 対 象

1999年7月から2000年1月の期間、当院に入院した3歳から15歳の小児患者より、以下の3群のいずれかに該当し、両親および本人のインフォームド・コンセントが得られた者を対象とした。

1) 喘息群（BA 群）：当院に中発作以上の喘息発作で入院した気管支喘息児について、酸素投与、ステロイド全身投与、アミノフィリン

点滴静注、 β_2 刺激剤吸入などの治療により呼吸困難が改善し、夜間持続して睡眠可能となった時点で wheeze の有無には関わらず検査を行った。全例で就眠前に β_2 刺激剤吸入が行われており、アミノフィリン点滴静注もしくはテオフィリン徐放剤内服が行われていた。肺炎を合併している者は除外した。

2) アデノイド扁桃肥大群（ATH 群）：マッケンジー分類2度以上の扁桃肥大があり、夜間の無呼吸発作または“いびき”が認められ、OSAHS 検査目的で入院した患者。

3) 対照群（CON 群）：呼吸器疾患以外で入院した患者で気管支喘息の既往がなく、アデノイド扁桃肥大も認められない者。

2. 方 法

1) 検査方法

アプノモニターⅢによる検査を入院中に原則として1例あたり1晩だけ施行した。センサー外れなどでデータがとれなかった場合に再検査を施行した例もある。当日夜就寝時から翌朝覚醒するまで検査時間は平均7～10時間である。装置の装着方法は原則として使用説明書通りであるが、年少児ではより嚴重にセンサー類を固定した。両鼻孔直下に鼻気流センサー、上口唇下方に口気流センサーが位置するよう人中部に Healthdyne 社製気流センサーを両面テープで貼付し、弾性絆創膏で補強した。気流センサーには成人用と小児用があり、原則として5歳以下は小児用センサーを使用した。呼吸音センサーは前頸部に両面テープで貼付し、補強用テープで固定した。パルスオキシメーターのセンサーは主にユニバーサル・タイプのものを使用し、手指または足趾部にテープで固定した。

2) 分析方法

症例対照研究（Case-Control Study）として、BA 群、ATH 群、CON 群の三群を比較した。

年齢, 性別, 体格, 症状 (いびき, 鼻閉, 口呼吸, 睡眠不良) などの背景因子の他に測定項目では平均心拍数, 平均呼吸数, 平均 SpO₂, 無呼吸指数 (AI: 1 時間あたりの無呼吸回数), 低酸素指数 (DSI: 1 時間あたりの SpO₂ 低下回数), 無呼吸付随低酸素指数 (A & DI: 1 時間あたりの SpO₂ 低下を伴う無呼吸回数), 無呼吸低換気指数 (AHI = (AI + DSI) - A & DI), 気流停止指数 (AZI: 1 時間あたりの気流停止回数), 最低 SpO₂ について検討した。無呼吸 (気流および呼吸音の停止), 気流停止は10秒以上を基準とし, 60秒以上の場合はエラーと判断した。低呼吸は SpO₂ の 4 % 以上の低下を基準とした。睡眠時無呼吸の有無は AHI が 5 以上のとき陽性と判断した²⁻³⁾。ただし, 呼吸気流 (AF), 呼吸音 (TS), SpO₂ の各センサーのいずれかの装着不良によるエラー部分が全測定時間の10%以上認められる場合, また記録時間が3時間未満の場合, その検査は評価不能と判断して除外した。

群間の差の統計学的検定には χ^2 検定 (または Fisher の 直接確立計算法) および Mann-Whitney の U 検定を用いた。

II. 結 果

1. 検査におけるエラー発生率

研究期間中に小児患者51例 (男児34例, 女児17例) に延べ67件のアプノモニター検査を施行した。このうち喘息群は22例 (27件), ATH 群は15例 (24件), 対照群は14例 (16件) であった。このうち, センサーエラーによる除外検査が29件あったので, 分析対象となったのは計38例 (38件) であった。詳細の結果は表1に示したが, 群別に検査件数に占める除外件数の割合を算出すると ATH 群では45.8%, BA 群では48.1%, 対照群では31.1%と対照群で除外件数が少ない傾向を認めたが, 統計学的には有意差を認めなかった (χ^2 検定: $P > 0.05$)。

2. 各群の背景因子 (表2)

対象の平均年齢はBA群でやや高く, ATH群で低かったが統計的には有意差は認めなかった。また, 肥満度20%以上のものは, 対照群に3例, ATH群に1例認めたが, BA群には認めなかった。各群間に有意差は認めなかった。BA群の中で喘息と同時にⅠ～Ⅱ度の扁桃肥大を認めたものが2例あったが, “いびき” は喘

表1 測定回数別にみた対象人数, 測定件数と評価不能割合

群 別	ATH	BA	CON	総 数
測定回数別人数				
1 回	7 (5)	18 (11)	12 (9)	37 (25)
2 回	7 (7)	3 (2)	2 (2)	12 (11)
3 回	1 (1)	1 (1)	0	2 (2)
対象人数	15 (13)	22 (14)	14 (11)	51 (38)
測定件数	24	27	16	67
評価不能件数	11	13	5	29
評価不能割合 (%)	45.8	48.1	31.1	42.3

BA: bronchial asthma, ATH: adenoid-tonsillar hypertrophy, CON: control
() 内は分析対象となった人数

表2 各症候群－対照群の背景因子

群別 (例数) (全38例)	年齢 平均 (範囲)	性別 男/女	肥満度20%以上 例数 (%)	いびき 例数 (%)	鼻閉 例数 (%)
BA (14)	8.3 (4～13)	6/8	0 (0)	1 (7.1)	3 (21.4)
ATH (13)	5.8 (3～11)	9/4	1 (7.7)	13 (100)	4 (30.8)
CON (11)	7.7 (4～13)	8/3	3 (27.3)	0	0

BA: bronchial asthma, ATH: adenoid-tonsillar hypertrophy, CON: control

息及び扁桃炎と診断された1例のみに認められた。ATH群では扁桃肥大の程度はⅡ～Ⅲ度で全例に口呼吸を伴い睡眠時の“いびき”が認められた。中途覚醒などの睡眠障害が3例に認められ、そのうち1例では著しい昼間傾眠を認めた。対照群では全例“いびき”は認めなかった。鼻閉は喘息群3例およびATH群4例の計7例に認められたが、対照群では認められなかった。各群間での有意差は認めなかった。

3. アプノモニター測定項目の比較

表3に群別、無呼吸の有無別に測定項目の中位数を示した。AHI>5の症例はATH群で最も多く9例(69.2%)、BA群でも7例(50%)認めたが、対照群では1例も認められなかった。AI>5の症例はATH群(5/13, 38.5%)、BA群(6/14, 41.7%)ともに高いが、対照群で5以上のAIを記録した者はいなかった。表には示さなかったが、AI>5の症例について無呼吸

平均時間を比較したところATH群では20.3秒、BA群では21.4秒で差はなかった。DSI>5の症例はATH群のみに3例(23.1%)認められ、BA群、対照群には認めなかった。A & DI>5の症例はATH群のみに1例(7.7%)だけ認められた。図1に三群間におけるAHI, AI, DSI, A & DIなどの指数の異常発現率を示した。

Ⅲ. 考 察

気管支喘息は小児期において最も頻度の高い慢性疾患であり、小児の発育、発達に及ぼす影響も大きい。そのため、気管支喘息の合併症に関する研究報告も無数にあるが、小児喘息と睡眠時呼吸障害の関係について検討したものは少ない。しかし、喘息発作が夜間睡眠時に起こりやすいことを考えれば、喘息児の睡眠時呼吸状態を研究することは重要と思われる。最近、Redlineら⁴⁾は米国の小児における睡眠時呼吸

表3 三群のアプノモニター測定結果の比較(上段:中位数, 下段:レンジ)

	BA			ATH			CON
	全 体	AHI>5	AHI>5	全 体	AHI>5	AHI>5	
例数(N=38)	14	7	7	13	9	4	11
HR(/min)	80.3 64.7-104.0	81.3 64.7-104.0	77.8 72.5-85.1	84.3 70.0-105.3	79.9 72.2-105.3	86.7 70.0-91.5	82.6 56.2-105.3
RR(/min)	16.5* 10.7-28.4	16.3* 10.7-28.4	19.6* 15.4-19.7	16.3** 12.0-26.2	16.4** 12.0-21.7	16.1 15.5-26.2	20.6 16.6-27.0
SpO ₂ (%)	96.6* 91.0-97.4	96.5 92.5-97.0	96.7 91.0-97.4	96.6 90.0-97.9	96.4 90.0-97.4	97.3 94.8-97.9	97.2 94.4-98.2
SpO ₂ (L)(%)	86.5 76-92	87.0 76-92	87.0 77-92	86.0 29-96	86.0 29-91	84.0 84-96	88.0 80-97
AZI(/hr)	8.3** 0.3-52.8	11.5** 2.3-52.8	7.2 0.3-25.6	7.9** 0.7-75.2	10.1** 1.3-75.2	3.4 0.7-6.8	0.9 0.1-16.7
AI(/hr)	2.9* 0-32.6	7.2** 2.0-32.6	0.8 0-3.6	3.4** 0.2-16.5	5.4** 1.7-16.5	0.9 0.2-2.9	0.4 0-2.8
DSI(/hr)	1.1 0.1-4.2	1.1 0.3-4.2	1.0 0.1-2.2	1.9 0-83.2	2.5* 0.8-83.2	0.4 0-2.2	1.1 0-2.4
A & DI(/hr)	0.1 0-0.4	0.3** 0-0.4	0.0 0-0.1	0.5* 0-7.9	0.9** 0-7.9	0.1 0-0.1	0.0 0-0.1
AHI(/hr)	5.2* 0.1-33.2	7.4** 5.9-33.2	3.0 0.1-4.5	6.3** 1.1-91.8	10.6** 5.6-91.8	1.9 1.1-2.9	1.6 0.4-4.2

HR:平均心拍数, RR:平均呼吸数, SpO₂:平均経皮酸素飽和度, SpO₂(L):SpO₂最低値

AZI:1時間あたりの呼吸気流停止回数(AF ZERO/測定時間)

DSI:1時間あたりのSpO₂低下(4%以上)回数(DeSat EPISODE/測定時間)

A & DI:1時間あたりのSpO₂低下を伴う無呼吸の回数

AHI:1時間あたりの無呼吸もしくはSpO₂低下の回数

AI:1時間あたりの無呼吸回数

数字右側の*は5%, **は1%の有意水準でCON群と有意差(Mann-Whitney検定)があることを示す

図1 無呼吸指数別の異常発現率

障害の危険因子に関する研究報告で、肥満、人種（アフリカ系に多い）、気管支喘息など喘鳴をきたす疾患や慢性副鼻腔炎の存在が危険因子となると報告している。しかし、気管支喘息が睡眠時呼吸障害の原因なのか結果なのか、両者間の因果関係について明らかな結論は示されていない。

一方、扁桃腺アデノイド肥大（ATH）は小児における睡眠時呼吸障害の原因として最も一般的なもので閉塞性無呼吸をきたし、放置すれば様々な合併症を起こしうるが⁵⁻⁷⁾、扁桃腺アデノイド摘出術により大部分は改善することが知られている⁸⁾。本研究でもATH群の患者では、AI、DSI、AHI（各>5/hr）の高値、最低SpO₂の低値が高率に認められた。

今回われわれはBA群においても睡眠時無呼吸現象（AHI>5/hr）が高率に存在することを見いだした。その頻度はATH群にも匹敵するが、ATH群との明らかな相違は無呼吸に伴う一過性のSpO₂の低下をほとんど認めなかった点であった。喘息では夜間の気道収縮によりSpO₂の低下が記録されることが予想されたので、この結果は意外であった。そこで、AI、AHI異常が実際の無呼吸ではなく記録上のエ

ラーによって生じた可能性について検討したが、三群間のエラー率に有意な差はなかった。また、ATHや喘息がなく、“いびき”も鼻閉も認められない対照群の児では全く異常を認めなかった。従って、今回のアプノモニターによる検査は、無呼吸の検出に関しては十分に信頼できると考えられた。そこで次に、睡眠時呼吸停止時間の長さについても検討したが、両群間で有意差はなかった。一方、平均SpO₂は対照群に比べてBA群とATH群で低い傾向があり、BA群とATH群の間では差がなかった。アプノモニターⅢでは無呼吸/低換気に伴うSpO₂の比較的急速な低下（4%以上）は検出されるが、SpO₂が持続的に低下している場合には検出されないこと、SpO₂のベースラインが低い場合は軽度のSpO₂低下でも覚醒反応が引き起こされることが、などの可能性が考えられる。

アプノモニターⅢでは閉塞性と中枢性の無呼吸の鑑別はできないが、BA群ではATH群と異なり、OSAHSの指標とされる“いびき”は極めて少なく、喘息児にみられる睡眠時無呼吸は上気道閉塞によるOSAHSとは機序が異なる可能性があると思われた。ただし、“いびき”の有無は通常（非発作時）の睡眠状態で“いび

き”をかくかどうかを家族（母親）に尋ねたもので、検査時に全例で確認したわけではない。また、ATH群の平均年齢は5.8歳であったが、BA群は8.3歳と年齢が高かったことも影響している可能性がある。年長児に比べると年少児は就寝時間も早く、両親が睡眠状態を観察しやすいため“いびき”が認知されやすいからである。

肥満も小児における睡眠時呼吸障害の危険因子とされている⁴⁾。欧米ではOSAHSの発生率は小児全体では1～3%であるが⁹⁾、肥満児では約17%にのぼるとの報告もある¹⁰⁾。ただし、日本人小児では欧米に比べて高度の肥満児が少ないためか睡眠時無呼吸との関連は明らかでない¹¹⁻¹²⁾。今回、特に肥満児を除外したわけではないが、対照群に肥満度20%以上の者が3例みられたのに対し、ATH群では1例のみ、BA群ではゼロであった。従って、BA群における無呼吸は肥満との関係はないと考えられる。

今回、BA群の検査時期は急性増悪による入院時であり、アミノフィリン静注や β_2 刺激剤吸入、ステロイド吸入などによる治療が行われており、これらの薬物の影響も考えられる。しかし、テオフィリンは新生児無呼吸の治療に広く用いられているし、Mulloy¹³⁾らは成人のOSAHS患者に対して徐放性テオフィリン製剤を4週間投与して無呼吸が減少したと報告している。また、 β_2 刺激剤についてはOSAHSに対しては明らかな効果は認めなかったと報告されている¹⁴⁾。ステロイド吸入の影響については検索し得た限りでは報告はないが、喘息治療薬の使用が無呼吸を誘発した可能性は極めて低いと考えられる。

発作回復期の気管支喘息児において、なぜ睡眠時無呼吸が多発するのか、今回のデータでは十分に検討できなかったが、文献的には発生機序¹⁵⁻¹⁷⁾として以下のような可能性が考えられる。①喘息では慢性副鼻腔炎やアレルギー性鼻炎などの合併頻度が高く、鼻閉をきたしやすい。②喘息発作による呼吸努力の増大により頸部の補助呼吸筋の肥大が起こるため、咽頭内腔の狭窄を生じる。③喘息発作に伴う呼吸筋の疲労により呼吸律動の異常をきたす。④喘息発作に伴う頻回の低酸素血症によって呼吸中枢の感受性

の異常をきたし、中枢性無呼吸を生じる。⑤喘息児では夜間睡眠中に胃食道逆流現象を伴うことが多く、これに伴い無呼吸が生じる。⑥気道粘液分泌が亢進するため咽喉頭部に痰が貯留しやすく、上気道の一時的狭窄を生じる。一般に、睡眠時無呼吸発作はその発生機序によって、閉塞性、中枢性、混合性の三型に分けられているが、これらの仮説の中で、①②⑥は閉塞性、④は中枢性であるが、③⑤はいずれでもない。今回対象とした気管支喘息児では明らかな“いびき”がほとんど認められず、SpO₂低下をほとんど伴わないなどATH群にみられた定型的な閉塞性睡眠時無呼吸とは異なる特徴を認めた。しかし、④の呼吸中枢の感受性低下ではSpO₂は低下するはずであり、今回の結果からは考えにくい。③の呼吸筋疲労や⑤の胃食道逆流現象によるものについても現在のところ単なる仮説の域を出ないが、従来の閉塞性、中枢性という二区分には当てはまらない睡眠時無呼吸の発生機序として、今後さらに詳細な研究が必要と考えられた。

結 語

1. 気管支喘息 (BA) 群 (14例)、扁桃腺肥大 (ATH) 群 (13例)、対照群 (11例) の睡眠時呼吸状態を携帯型睡眠時無呼吸モニターで記録、解析した。
2. 対照群には無呼吸は認めなかったが、BA群の50%、ATH群の約70%で睡眠時無呼吸 (AHI>5) が認められた。BA児の睡眠時無呼吸症例とATH児の睡眠時無呼吸症例の平均SpO₂には差がなかったが、低換気発作 (SpO₂の4%以上の低下) はBA児にはほとんど認められなかった。
3. “いびき”は閉塞性睡眠時無呼吸／低換気症候群 (OSAHS) の重要な臨床指標であり、ATH群には全例に認められたが、BA群では“いびき”はほとんど認められなかった。
4. 携帯型睡眠時無呼吸モニターでは、中枢性無呼吸と閉塞性無呼吸を鑑別しえないので、詳細な機序、無呼吸の性質や種類などは確定できなかったが、発作回復期の喘息児では呼吸筋疲労による無呼吸や胃食道逆流現象による無呼吸なども関与している可能性があり、今後さらに

詳細な研究が必要と思われた。

謝 辞

本研究をまとめるにあたり、終始懇切なる御指導を賜り御高閲を頂きました日本医科大学小児科学教室主任教授 福永慶隆先生、日本医科大学付属多摩永山病院小児科部長 向後俊昭先生、元日本医科大学小児科教授 吉田豊先生に深謝いたします。また、本研究実施にあたり、御協力を頂いた多摩永山病院小児科医局の諸先生および小児病棟の看護婦諸姉に心より感謝いたします。

参考文献

- 1) 岡部慎一, 飛田 洪, 三木 祐, 他: 在宅睡眠無呼吸モニター装置の開発と臨床応用, 臨床モニター, 1: 463-470, 1990.
- 2) Guilleminault, C., Korobkin, R., Winkle, R.: A review of 50 children with obstructive sleep apnea syndrome. *Lung* 159: 275-287, 1981.
- 3) 吉田 豊, 五十嵐利一, 坂本純一, 他: 小児の Obstructive sleep apnea, 抗酸菌研究所雑誌, 37: 23-27, 1985.
- 4) Redline, S., Tishler, P. V., Schluchter, M. et al: Risk factor for sleep-disordered breathing in children: association with obesity, race, and respiratory problems. *Am. J. Respir. Crit. Care. Med.* 159: 1527-1632, 1999.
- 5) Carl, E., Hunt, M. D., Robert, T., et al: Disorders of breathing during sleep. *Kendig's Disorders of the respiratory tract in children*, 6ed, ED by Chernick, V., Boat, T. F., Saunders, W. B. Philadelphia, pp. 1173-77, 1998.
- 6) Mark, J. D., Brooks, J. G.: Sleep-associated airway problems in children. *Pediatr. Clin.*

North. Am. 31: 907-918, 1984.

- 7) Guilleminault, C.: Obstructive sleep apnea syndrome in children. *Sleep and its disorder in children*, Raven Press, New York, p213-223, 1987.
- 8) Wiet, G. J., Bower, C., Seibert, R., et al: Surgical correction of obstructive sleep apnea in the complicated pediatric patient documented by polysomnography. *Inter. J. Pediatr. Otorhinolaryngology* 41: 133-143, 1997.
- 9) Brouillette, R. T., Fernbach, S. K., Hunt, C. E.: Obstructive sleep apnea in infant and children. *J. Pediatr.* 100: 31-40, 1982.
- 10) Slyper, A. H.: Childhood obesity, adipose tissue distribution, and the pediatric practitioner. *Pediatrics*. 102: e4, 1998.
- 11) 多田羅勝義: 小児の治療指針 睡眠時無呼吸症候群. 小児科診療62: 増刊号205-207, 1999.
- 12) 石塚洋一, 矢部多加夫, 鰐淵伸子, 他: 扁桃肥大による睡眠時無呼吸に対する簡易モニターでの検討-小児例と成人例での比較-. 日扁桃誌 29: 249-255, 1990.
- 13) Mulloy, E., McNicholas, W. T.: Theophylline in obstructive sleep apnea: a double-blind evaluation. *Chest* 101: 753-757, 1992.
- 14) Rasche, K., Duchna, H. W., Orth, M. et al: Effect of salmeterol in obstructive sleep apnea syndrome. *Pneumologie* 52: 11-13, 1998.
- 15) D'Ambrosio, C. M., Mohsenin, V.: Sleep in Asthma. *Clinics in Chest Medicine*. 19: 127-137, 1998.
- 16) Buts, J. P., Barudi, C., Moulin, D. et al: Prevalence and treatment of silent gastro-oesophageal reflux in children with recurrent respiratory disorders. *Eur. J. pediatr.* 145: 396-400, 1986.
- 17) 長谷川誠: 鼻呼吸障害と全身疾患, *JOHNS* 12: 675-678, 1996.