

原 著

睡眠時無呼吸症症例の血中酸素飽和度最低値について

耳鼻咽喉・頭頸部外科

清水 康太郎 芦田 直毅 宮部 はるか 安井 俊道 廣瀬 正幸
竹中 幸則 山本 佳史 坂田 義治 宇野 敦彦

Oxygen desaturation and its related factors in patients with obstructive sleep apnea

Kotaro Shimizu, Naoki Ashida, Haruka Miyabe, Toshimichi Yasui, Masayuki Hirose, Yukinori Takenaka, Yoshifumi Yamamoto,
Yoshiharu Sakata, Atsuhiko Uno

Abstract

The value of oxygen saturation (SpO_2) measured by pulse oximetry in a sleep test drops as a result of apnea or hypopnea and returns to normal with resumption of normal respiration. The lowest value of SpO_2 indicates the severity of the event. We examined the factors related to the lowest value of SpO_2 in a sleep test in 113 patients with obstructive sleep apnea. The apnea-hypopnea index and body mass index both showed independently significant negative correlation with the lowest value of SpO_2 . The value was significantly lower in patients diagnosed with diabetes mellitus. Therefore, a higher frequency of respiratory events during sleep indicates a higher severity for each of the respiratory event. Obesity exacerbates the severity of respiratory events. Exposure to severe hypoxia during sleep may cause deterioration of glucose and insulin metabolism.

Key words : obstructive sleep apnea, oxygen desaturation, body mass index (BMI), diabetes mellitus

要 旨

睡眠検査で測定される血中酸素飽和度 (SpO_2) は、無呼吸や低呼吸によって低下し、正常呼吸の再開によって回復する。 SpO_2 の最低値は各呼吸イベントの程度を示すと考えられ、無呼吸低呼吸指数 (AHI) とともに睡眠時無呼吸症の重症度を表す。 SpO_2 の最低値とそれに関連する要素について、当科で治療した睡眠時無呼吸症症例113例の睡眠検査時のデータを検討した。AHI, body mass indexはそれぞれ独立して SpO_2 最低値との負の相関関係がみられ、糖尿病のある群では有意に SpO_2 最低値が低かった。睡眠中の無呼吸低呼吸の頻度の高い症例は個々の呼吸イベントでの程度も強く、肥満は呼吸イベントでの低酸素を悪化させる要素になることが示

された。また睡眠中のより強い低酸素への暴露が糖尿病の悪化につながると思われた。

は じ め に

閉塞性睡眠時無呼吸症 (OSA : obstructive sleep apnea) の診断では、閉塞性の呼吸イベント (無呼吸, 低呼吸, 呼吸努力関連覚醒) の頻度に重点がおかれている¹⁾。診断に中心的な役割を果たす睡眠ポリグラフ検査 (PSG : polysomnography) では、呼吸状態として鼻と口の気流を温熱センサーと圧センサーで、呼吸努力を呼吸インダクタンスプレステモグラフィで、血中酸素飽和度 (SpO_2) をパルスオキシメータで計測する。無呼吸や低呼吸の検出には、気流の低下の所見だ

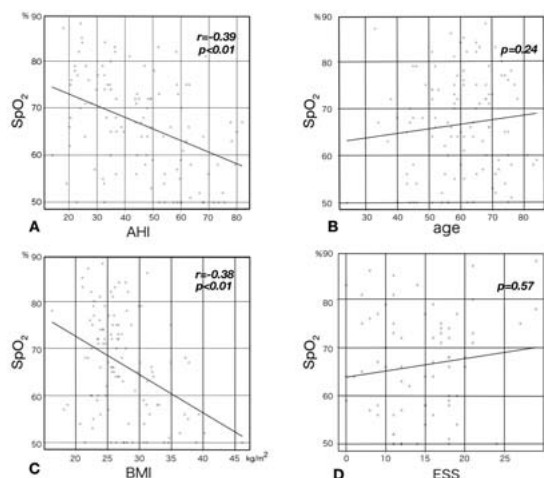


図1 無呼吸低呼吸指数 (AHI, A), 年齢 (B), Body mass index (BMI, C), Epworth Sleepiness Scale (ESS, D) とSpO₂最低値の散佈図。

図中r: 相関係数, p: 検定危険率。AHI, BMIにSpO₂最低値との有意な負の相関がみられた。

けでなく、血中酸素飽和度の記録も利用されており（基線からの3%²⁾あるいは4%³⁾の低下が低呼吸の一つの基準とされる）、中枢性と閉塞性の鑑別は、呼吸努力の有無によってなされる。PSGでは他に、体位、脳波、心電図、眼電図、頤筋・前脛筋筋電図等が測定され、患者の自宅で行ってもらう簡易睡眠検査（OCST: out-center sleep test）では脳波を含むいくつかの記録が省略されている。一時間あたりの呼吸イベントの回数を無呼吸低呼吸指数（AHI: apnea hypopnea index）として、成人の睡眠時無呼吸症は、臨床症状あるいは合併症を伴ってあればAHIが5以上で診断され、AHIが15以上であれば臨床症状や合併症がなくても診断される¹⁾。一般的なコンセンサスとして、重症度もAHIで規定されており、AHIが15までは軽度（mild）、30までは中等度（moderate）、30以上を重度（severe）とされる⁴⁾。

実際のPSGの結果をみると、SpO₂の最低値も記録されるが、この値では、日中の生活からは想像できないような著しい低値を示す症例もめずらしくない。当科で加療の対象としている例は、呼吸器疾患で日中からSpO₂の低い例や、中枢性無呼吸が優位になる症例は含まれていないので、このSpO₂の低下はOSAによるものである。SpO₂の低下の程度は個々の呼吸イベントの重症度を示す指標とも考えられ、本研究では、当科で持続的陽圧呼吸療法（CPAP）を導入した患者について、睡眠検査で記録されたSpO₂最低値と関連する要素の検討を行った。

対 象 と 方 法

2011年4月から2015年5月までにOSAに対して当科外来でCPAPが導入された患者113名（男性93名、女性20名 年齢24歳～84歳）について、後ろ向きに検討を行った。SpO₂の最

低値は、入院で行ったPSGあるいは外来で行ったOCSTでの最小値を用いた。この値は、記録の前後の呼吸状態や、複数回の記録からアーチファクトと思われるものは除去されている。当科でのPSGではSpO₂は50%までの表示で、それ以下は50%以下とされる。AHIは入院PSGでの値を用い、OCSTのみでCPAP導入となったものにはOCSTでの値を用いた。無呼吸・低呼吸の検出には、日本睡眠学会臨床睡眠検査マニュアル²⁾での基準を用いた。患者の自覚症状は初診時に検査した日本版Epworth Sleepiness Scale（ESS）の値を用いた。Body mass index（BMI: 身長/(体重)²; cm/kg²）を体格の指標とした。合併症として高血圧、脂質異常症、糖尿病、冠動脈疾患、慢性心不全、心房細動、不整脈（心房細動を含む）、脳血管障害の有無について電子カルテ上の記録を元に評価した。

SpO₂最低値との関連を統計学的に評価するため、連続変数データについては単相関の検定をまず行い、性別と合併症の有無の差についてはMann-Whitney U検定を行った。関連が示唆された項目についてはさらに重回帰分析を行った。p値<0.05を有意水準とした。統計解析にはRコマンダーを使用した。

結 果

SpO₂最低値は、50%以下から88%に分布（中央値67%）した。年齢（中央値61歳）、BMI（中央値26）、AHI（中央値39）、ESS（中央値9.5）の分布とSpO₂最低値の関係を散佈図として示した（図1）。SpO₂最低値とBMIには有意な負の相関（係数: -0.38, p<0.01）がみられ、AHIにも有意な負の相関（係数: -0.39, p<0.01）がみられた。年齢、ESSとは有意な相関はみられなかった。各合併症を持つ患者数は、高血圧72名、脂質異常症51名、糖尿病33名、冠動脈疾患22名、慢性心不全11名、不整脈15名、脳血管障害24名だった。性別と各合併症の有無によるSpO₂最低値の差について、分布の差を図2に示した。糖尿病を合併する例では有意にSpO₂最低値が低い結果であった（p<0.01）。性別や他の合併症の有無では差がみられなかった。

さらにSpO₂最低値を目的変数とし、BMI、AHI、糖尿病を説明変数とした重回帰分析を行ったが、いずれにも有意な偏回帰係数（標準偏回帰係数BMI: -0.22, AHI: -0.25, DM: -0.26）が得られた。

考 察

睡眠検査におけるSpO₂の測定値を用いたOSAの重症度の指標としては、10秒以上のSpO₂の基線からの3～4%以上の低下が1時間あたりにみられる頻度（ODI: oxygen desaturation index）が診断にも用いられる他、SpO₂最低値や、SpO₂が90%を下回る睡眠時間の割合等が検討されてきた^{5, 6)}。PSGで記録されるSpO₂最低値による重症度区分については一般的なコンセンサスはないものの、90%台をmild、80%台をmoderate、

80%未満をsevereとする考えもある⁷⁾。今回検討した症例はCPAPの導入を要した例の検討であり、SpO₂最低値をみると中央値が67%と非常に低い。一時的とはいえ、これほどSpO₂が下がるのには、身体的要素や疾患との関連が想像される。AHIとSpO₂の指標とが相関することは以前から知られており⁷⁾、今回の結果でもAHIとSpO₂最低値には有意な相関がみられ、OSAが重症であることがSpO₂の著しい低下を招いていることが示された。無呼吸の頻度の高いことが、低酸素が強いこととは直接には関連しないはずであるが、実際には無呼吸の頻度の高い例では、それぞれの呼吸イベントでの程度も強いことが示されている。

BMIが高い、すなわち肥満、とOSAに強い関連があることは古くからよく知られており、大規模な横断的あるいは縦断的なコホート研究でも肥満はOSAのリスクになり、減量がOSAの改善につながる強い関連性が示されている⁸⁾。今回の結果でBMIがAHIと独立してSpO₂低値の要因として示されたことは、肥満だけがOSAを引き起こす要素ではないためと思われる。肥満は咽頭気道を狭め、肺容積を減少させ、胸郭の動きを制限することで無呼吸・低呼吸につながる。しかしアジア人では欧米人と比べて肥満を伴わないOSAの割合が高く、比較的小さい顎顔面の骨格形態の影響が指摘されている。咽頭気道における硬組織による構造空間と、その内部での舌の大きさ、扁桃の肥大、脂肪などを含む軟組織の体積のバランスが、気道の狭窄しやすさを決めると考えられている⁹⁾。

OSAの合併症として、診断基準のなかにも、高血圧、気分障害、認知機能障害、冠動脈疾患、脳血管障害、心不全、心房細動、2型糖尿病が挙げられている¹⁾。OSAがこのような合併症を引き起こす機序として、慢性的な間欠的低酸素状態と睡眠断片化による覚醒が、酸化的ストレスと活性酸素の産

生、NF- κ B系の細胞内炎症性反応、交感神経活動の活性化を誘導すると考えられている¹⁰⁾。今回は症例中に頻度の高い、高血圧、冠動脈疾患、脳血管障害、心不全、心房細動を含む不整脈、糖尿病について、SpO₂最低値との関連を検討したが、糖尿病のみに有意な関連が独立してみられた。肥満(BMI)が2型糖尿病に関連することは知られているが、OSAには糖尿病の合併例が多く、その糖インスリン代謝の障害はBMIとは独立してOSAの重症度と関連することが報告されている¹¹⁾。OSAが糖尿病を悪化させる機序について完全に理解されているわけではないが、基礎実験を含めた様々な研究がある¹²⁾。Regazzettiらは、低酸素に暴露した動物モデルとヒトの脂肪細胞においてインスリン受容体のリン酸化が抑制され、インスリン抵抗性が亢進することを報告している¹³⁾。本研究における症例においても、睡眠中の強い低酸素の暴露が糖尿病の悪化に影響したものと考えられる。本研究で有意な関連が見いだせなかった他の合併症についても、睡眠中の低酸素が悪化の要素になると考えられ、検討対象症例をより広くとることで有意な関連性が示される可能性がある。

当科でのOSA症例の睡眠検査を解析し、SPO₂が非常に下がる症例は、睡眠時無呼吸・低呼吸の頻度の高い例、肥満の強い例、さらに糖尿病合併例であることが示された。成人のOSAはCPAP治療で良好にコントロールされる例が多いので、治療によって自覚症状と合併症の改善に努めるべきである。

謝 辞

当科での睡眠時無呼吸症の検査・治療を補佐していただいている医療秘書の山口恵子氏に謝意を表します。

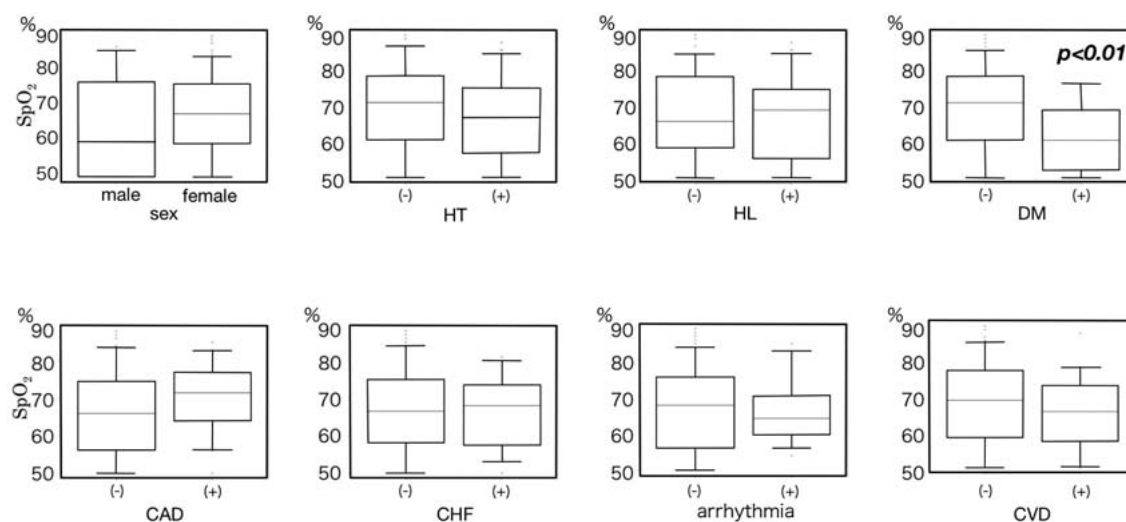


図2 性別(sex)と高血圧(HT)、脂質異常症(HL)、糖尿病(DM)、冠動脈疾患(CAD)、慢性心不全(CHF)、不整脈(arrhythmia)、脳血管障害(CVD)の有無によるSpO₂最低値の分布の差。

糖尿病の有無によりSpO₂最低値の分布に有意な差がみられた ($p < 0.05$)。

文 献

- 1) International classification of sleep disorders, 3rd ed. American Academy of Sleep Medicine, 2014
- 2) 臨床睡眠検査マニュアル 日本睡眠学会（編）ライフ・サイエンス 2006
- 3) AASM manual for the scoring of sleep and associated events. Rules, terminology, and technical specifications. American Academy of Sleep Medicine, Westchester, 2007
- 4) Adult obstructive sleep apnea task force of AASM. Clinical guideline for the evaluation, management and long-term care for obstructive sleep apnea in adults. J Clinical Sleep Med. 5 : 263-276, 2009.
- 5) Lin CL, Yeh C, Yen CW, Hsu WH, Hang LW. Comparison of the indices of oxyhemoglobin saturation by pulse oximetry in obstructive sleep apnea hypopnea syndrome. Chest 135 : 86-93, 2009
- 6) Chaudhary B, Park SDY, Brown T, Davis H, Akhtar B. Hour-to-hour variability of oxygen saturation in sleep apnea. Chest 113 : 719-722, 1998
- 7) Division of Sleep Medicine, Harvard Medical School. Apnea, Understanding and treating obstructive sleep apnea. <http://healthysleep.med.harvard.edu/sleepapnea/>
- 8) Young T, Peppard PE, Taheri S. Excess weight and sleep-disordered breathing. J Appl Physiol 99 : 1592-9, 2005
- 9) Isono S. Obesity and obstructive sleep apnoea : mechanisms for increased collapsibility of the passive pharyngeal airway. Respirology 17 : 32-42, 2012
- 10) Arnardottir ES1, Mackiewicz M, Gislason T, Teff KL, Pack AI. Molecular signatures of obstructive sleep apnea in adults : a review and perspective. Sleep 32 : 447-70, 2009
- 11) Meslier N, Gagnadoux F, Giraud P, Person C, Ouksel H, Urban T, Racineux JL. Impaired glucose-insulin metabolism in males with obstructive sleep apnoea syndrome. Eur Respir J, 22 : 156-160, 2003
- 12) Pamidi S, Tasali E. Obstructive sleep apnea and type 2 diabetes : is there a link? Front Neurol 126 : 1-13, 2012
- 13) Regazzetti C1, Peraldi P, Grémeaux T, Najem-Lendom R, Ben-Sahra I, Cormont M, Bost F, Le Marchand-Brustel Y, Tanti JF, Giorgetti-Peraldi S. Hypoxia decreases insulin signaling pathways in adipocytes. Diabetes 58 : 95-103, 2009