



Characteristics of the nocturnal desaturation waveform pattern of SpO₂ in COPD patients: an observational study

吉崎, 飛鳥

(Degree)

博士 (医学)

(Date of Degree)

2022-03-25

(Resource Type)

doctoral thesis

(Report Number)

甲第8204号

(URL)

<https://hdl.handle.net/20.500.14094/D1008204>

※ 当コンテンツは神戸大学の学術成果です。無断複製・不正使用等を禁じます。著作権法で認められている範囲内で、適切にご利用ください。



(博士課程関係)

学位論文の内容要旨

Characteristics of the nocturnal desaturation waveform pattern of SpO₂ in COPD patients: an observational study

COPD 患者における夜間酸素飽和度低下の SpO₂ 波形パターンの特徴
： 観 察 研 究

神戸大学大学院医学研究科医科学専攻
呼吸器内科学
(指導教員：平田 健一 教授)

吉崎 飛鳥

背景

慢性閉塞性肺疾患 (COPD) 患者における睡眠に関連した夜間の酸素飽和度の低下はしばしば経験され、呼吸不全や COPD 急性増悪、肺高血圧等に寄与し、予後に影響を及ぼすことが知られている。夜間の酸素飽和度の低下は COPD 患者に重大な影響を及ぼす可能性があるが、その波形パターンに注目した研究は少ない。

我々は以前の研究で、在宅酸素療法 (HOT) 中の慢性呼吸不全患者から得た夜間の SpO₂ 波形を解析し、各波形が 3 つのパターン：間欠型 (Intermittent パターン)、周期型 (Periodic パターン)、持続型 (Sustained パターン) の組み合わせにより構成されていることを明らかにした。さらに、これらの SpO₂ 波形のパターンを自動解析するアルゴリズムを開発した。

夜間の酸素飽和度低下の病態の解明において、そのパターン进行分类することは重要である。そこで、本研究において我々は軽症~中等症の COPD 患者にアルゴリズムを適用し、波形パターンと COPD の臨床的特徴の関連を調査した。

方法

2017 年から 2020 年にかけて、神戸大学医学部附属病院と関連病院を受診した安定期 COPD 患者で、日中の低酸素血症を認めない 165 例を対象とした。登録時に肺機能検査を施行した。終夜の SpO₂ モニタリングは長時間記録可能なポータブルパルスオキシメーター (SAS2100; 日本光電) を用いて行い、解析対象となったのは 153 例であった。患者の臨

床的背景等は診療録より抽出した。

本研究では、酸素飽和度低下をベースラインの SpO₂ から 3%以上の SpO₂ 低下、と定義した。夜間の酸素飽和度の低下を、我々が以前に報告したアルゴリズムに基づき 3 つのパターンに分類した。簡潔に示すと、酸素飽和度低下のイベントが 655 秒以上持続する場合は Sustained パターンと分類し、酸素飽和度低下のイベントが 30 秒以上 655 秒未満で、測定時間内に 2 回以上みられる場合には Periodic パターンと分類した。3 つ目の Intermittent パターンは、SpO₂ の低下と回復を高い周波数で繰り返すものと定義した。また、上記のパターンに分類されない、限定的な SpO₂ 変化のみの波形は Normal パターンとした。

SpO₂ 波形は多様だが、3 つの酸素飽和度低下のパターン (S:Sustained パターン、P:Periodic パターン、I:Intermittent パターン) の組み合わせで構成され、S、P、I、S + P + I、P + I、S + P、S + I、N (Normal) の 8 グループに分類された。

無呼吸は 10 秒以上の気流停止、低呼吸は 3%以上の SpO₂ 低下を伴う 10 秒以上持続する 30%以上の気流減少という定義を用い、また PM-AHI (apnea-hypopnea index obtained from the portable monitor) はポータブルモニターにより得られた無呼吸低呼吸指数 (AHI) で、無呼吸と低呼吸の総回数をポータブルモニターの測定時間で除したものと定義した。

CT90 (cumulative percentage of the time spent at a SpO₂ less than 90%) はポータブルモニターの測定時間に占める SpO₂ が 90%未満となる時間の割合と定義した。

3%酸素飽和度低下指数 (ODI) は SpO₂ のベースラインから SpO₂ が 3%以上低下し、120

秒以内に回復するイベントの総数を、ポータブルモニターの測定時間で除したものと定義した。

また、hypoxic burden は SpO₂ のベースラインと SpO₂ 波形の間の面積の総和をポータブルモニターの測定時間で除したものと定義した。

統計解析については、カテゴリー変数は Fisher の正確検定、数量変数は Mann-Whitney の U 検定を行った。また、7 群間比較は Kruskal-Wallis 検定と Bonferroni 補正をした Mann-Whitney の U 検定を行った。P 値は指定がなければ両側検定で P<0.05 を統計学的有意とした。Bonferroni 補正後の P 値は P<0.0024 を統計学的有意とした。

結果

153 症例 (男性: 136 例、女性: 17 例) が解析対象となり、年齢の中央値は 72 歳 (68-76) だった。COPD の重症度は GOLD (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease) ステージ 1、2、3、4 が各々 27、80、38、4 例だった。日中の SpO₂ の中央値は 97% (96-98)、対標準 1 秒量 (%FEV₁) の中央値は 59.8 (49.2-66.0)、夜間の最低 SpO₂ の中央値は 85% (80-87.5) だった。

153 例中 128 例 (83.7%) が何らかの酸素飽和度の低下を有し、アルゴリズムによる酸素飽和度低下パターンの判定は、I: 108 例 (70.6%)、S: 20 例 (13.1%)、P: 104 例 (68%) だった (重複あり)。3 つのパターンの組み合わせによるグループ分けの内訳は、S: 2、P:

11、 I : 22、 S + P + I : 11、 P + I : 75、 S + P : 7、 S + I : 0、 N : 25 だった。

上記の 7 グループにおける臨床データの群間比較を行ったところ、波形パターンが重複するグループ、特に S + P + I では CT90 が高い傾向にあり、また夜間の最低 SpO₂ が低い傾向にあった。

また、各波形パターンの有無で臨床データの 2 群間比較を行ったところ、Intermittent パターンを有する群で、PM-AHI が有意に高く (19.5, IQR: 13.1-41.9 vs. 5.7, IQR: 3.5-9.3, P<0.0001)、また、hypoxic burden も有意に高かった (13.3, IQR: 4.3-33.5 vs. 2.2, IQR: 0.92-8.6, P<0.0001)。Sustained パターンを有する群では、CT90 が有意に高い (16.4, IQR: 1.9-37.1 vs. 2.1, IQR: 0.35-6.3, P=0.002) 一方で、PM-AHI は有意に低かった (8.4, IQR: 4.3-18.2 vs. 19.2, IQR: 12.1-28.7, P=0.003)。Periodic パターンを有する群では、%FEV₁ が有意に低かった (59.8, IQR: 50-66.1 vs. 73.9, IQR: 59.9-81.3, P=0.039)。

想定に反して、各波形パターンと臨床データとの関連は低かった。

考察

本研究では、我々が以前に報告した自動解析アルゴリズムを用いて、日中の低酸素血症のない COPD 患者における夜間の酸素飽和度の低下について調査した。

日中の低酸素血症がない COPD 患者においても夜間の酸素飽和度の低下は多くみられた。睡眠は呼吸に様々な影響を及ぼすことが知られており、低酸素血症や高 CO₂ 血症に対する

呼吸中枢の換気応答の鈍化

や、呼吸補助筋の筋緊張や活動性低下による一回換気量の低下、上気道抵抗の増大などが挙げられる。これらの変化は健常人にも生じる生理的な変化であるが、肺の予備能力が高い集団では PaO₂ への影響は無視できる。一方で COPD 患者では、気流制限や呼吸筋疲労、肺の過膨張、換気/血流不均衡などを有しており、こうした患者では生理的な範囲の呼吸の変化でも、容易に酸素飽和度の低下を引き起こすと考えられた。

波形パターンの組み合わせによる 7 グループの比較において %FEV₁ に傾向は見られず、波形が重複するグループで CT90 や hypoxic burden が高い傾向、夜間最低 SpO₂ が低い傾向にあった。このことから、複数の睡眠関連呼吸障害の病態を有すると考えられる集団では、COPD の重症度と無関係に重度の低酸素に暴露されている可能性が示唆された。

本研究において、PM-AHI は Intermittent パターンを有する群において有意に高かったが、Periodic パターンや Sustained パターンを有する群では異なる結果だった。このことから、Intermittent パターンと PM-AHI の関連が示唆され、Intermittent パターンは睡眠時無呼吸症候群を反映しているものと考えた。

Sustained パターンの検討では、この波形パターンを有する集団では低酸素への暴露が大きいたことが示唆された。この波形の特徴は SpO₂ が長時間回復しないことであり、この特徴に矛盾しない結果だった。持続する酸素飽和度低下の病態は明らかでないが、少なくとも無呼吸や低呼吸の関与は乏しいと考えられた。また、Eckert らや Hlavac らは持続的な低

酸素血症が覚醒反応を阻害することを報告しており、この覚醒反応が持続的な酸素飽和度の低下に影響している可能性が考えられた。

我々は Periodic パターンの病態を急速眼球運動 (REM) 睡眠に関連した低換気と推測した。これは高 CO₂ 血症や COPD 急性増悪、肺高血圧症、予後との関連が報告されており、既報ではこの REM 睡眠関連低換気は重症 COPD 症例や II 型呼吸不全症例における報告が多かった。我々の検討でも、Periodic パターンを有する群において %FEV₁ が有意に低いという点では矛盾がなかった。また、Kitajima らは、非侵襲的陽圧換気 (NPPV) 療法がこの REM 睡眠関連低換気症例における高 CO₂ 血症や COPD 急性増悪の頻度、肺高血圧症を改善することを報告しており、NPPV 療法による予後改善効果も期待された。そのため、この波形パターンを検出することが臨床的に重要と考えられた。

複数の波形パターンを有する症例が多かったことで各波形単独の特徴を捉えることは困難であったが、COPD における睡眠呼吸障害が複雑であることが明らかになったことも重要と考えられた。

本研究では、夜間の SpO₂ 波形を分類し、その患者背景や臨床所見を評価した。これらの結果は睡眠呼吸障害の解明に有用である可能性があり、今後の研究により適切な治療に結び付くことが期待された。

この研究の限界は、終夜睡眠ポリグラフ (PSG) と経皮 CO₂ 分圧の測定を行っていない点である。今回我々はタイプ 4 の長時間記録可能なポータブル SpO₂ モニターを使用した。

このタイプのモニターは脳波を測定できないため、睡眠時間の測定は不可能であり、また

覚醒反応を伴う低呼吸の検出もでないため、PM-AHI は PSG で算出される AHI よりも過小評価される可能性が考えられた。

結論

日中の低酸素血症がない COPD 患者においても、夜間の酸素飽和度の低下は多くみられた。HOT 施行中の患者から得たデータに基づいて開発したアルゴリズムは、COPD 患者にも適用可能で、各々の夜間の酸素飽和度低下の病態の一側面を捉えていると考えられた。

論文審査の結果の要旨			
受 付 番 号	甲 第 3136 号	氏 名	吉崎 飛鳥
論 文 題 目 Title of Dissertation	COPD 患者における夜間酸素飽和度低下の SpO ₂ 波形パターンの 特徴：観察研究 Characteristics of the nocturnal desaturation waveform pattern of SpO ₂ in COPD patients: an observational study		
審 査 委 員 Examiner	主 査 石田 達郎 Chief Examiner 副 査 眞庭 謙昌 Vice-examiner 副 査 松本 理器 Vice-examiner		

(要旨は1, 0 0 0字～2, 0 0 0字程度)

【背景】

慢性閉塞性肺疾患 (COPD) 患者における睡眠に関連した夜間の酸素飽和度の低下は、予後に重大な影響を及ぼすことが知られているが、その波形パターンなどを詳細に検討した研究は少ない。本研究者は、先行研究において、夜間の SpO₂ 波形が 3 つのパターン：間欠型 (Intermittent パターン: I)、周期型 (Periodic パターン: P)、持続型 (Sustained パターン: S) の組み合わせにより構成されていることを報告し、診断アルゴリズムを確立した。本研究では軽症～中等症の COPD 患者にこのアルゴリズムを適用し、波形パターンと COPD の臨床的特徴の関連を検討した。

【方法および結果】

日中の低酸素血症を認めない 153 例の安定期 COPD 患者を解析したところ、153 例中 128 例 (83.7%) が何らかの酸素飽和度の低下を有し、アルゴリズムによる酸素飽和度低下パターンの判定は、I: 108 例 (70.6%)、S: 20 例 (13.1%)、P: 104 例 (68%) であった。その内訳は、S: 2、P: 11、I: 22、S + P + I: 11、P + I: 75、S + P: 7、S + I: 0、N: 25 だった。

さらに、波形パターンが重複するグループ、特に S + P + I では CT90 (cumulative percentage of the time spent at a SpO₂ less than 90%) が高い傾向にあり、夜間の最低 SpO₂ が低い傾向にあった。Intermittent パターンを有する群で、PM-AHI (apnea-hypopnea index obtained from the portable monitor) が有意に高く、hypoxic burden も有意に高かった。Sustained パターンを有する群では、CT90 が有意に高い一方で、PM-AHI は有意に低かった。Periodic パターンを有する群では、%FEV₁ が有意に低かった。一方、予想に反して、各波形パターンと臨床データとの関連は低かった。すなわち、複数の睡眠関連呼吸障害の病態を有すると考えられる集団では、COPD の重症度と無関係に重度の低酸素に暴露されている可能性が示唆された。すなわち、夜間の SpO₂ 波形を分類し、その患者背景や臨床所見を評価することは睡眠呼吸障害の解明に有用であり、今後、適切な治療に結び付くことが期待された。

【考察】

以上より、日中の低酸素血症がない COPD 患者においても、夜間の酸素飽和度の低下は多くみられた。在宅酸素療法施行中の患者から得たデータに基づいて開発したアルゴリズムは、COPD 患者にも適用可能で、各々の夜間の酸素飽和度低下の病態の一側面を捉えていることが明らかとなった。

本研究は、COPD 患者に対する新たな治療アプローチに関する重要な知見を得たものとして価値ある業績である。したがって、本研究者は、博士(医学)の学位を得る資格があるものと認める。