

(甲種)

論 文 要 旨

学 位 論 文(要約)

表 題 夜間低酸素トリガー血圧計の開発と臨床有用性に関する研究

申 請 者 氏 名 桑原 光巨

担当指導教員氏名 荻尾 七臣 教授

所 属 自治医科大学大学院医学研究科  
地域医療学系 専攻  
循環器・呼吸器疾患学 分野  
心血管病学

使用文字数 3 1 6 3 字

## 論 文 要 旨

氏名 桑原 光巨

表題 夜間低酸素トリガー血圧計の開発と臨床有用性に関する研究

### 1 研究目的

閉塞性睡眠時無呼吸症候群 (OSAS) は、国内罹患者数が数百万人と推定され、また治療抵抗性高血圧となる二次性高血圧の最も多い要因であり、夜間発症の心臓突然死や脳血管疾患の重大な危険因子とされている。OSAS は、夜間睡眠中に周期的な低酸素血症を繰り返し、この低酸素血症発作時に急峻で甚大な血圧サージ (スリープサージ) を起こす。心血管イベントは夜間から朝方の時間帯に多発することが知られているが、この著明なスリープサージによる昇圧がその原因となることが想定され、より正確なリスク評価のためにはスリープサージの計測が極めて重要であると考えられる。しかし、夜間血圧測定ゴールドスタンダードとされる 24 時間自由行動下血圧計 (ambulatory blood pressure monitoring [ABPM]) では、無呼吸の時相に同期して血圧測定ができないため、スリープサージを検出できずリスクを過小評価する可能性がある。そこで我々は、睡眠時無呼吸により引き起こされる夜間低酸素発作時の経皮的動脈血酸素飽和度 ( $SpO_2$ ) の低下をトリガーにして血圧測定を開始することでスリープサージを検出する、夜間低酸素トリガー血圧計を開発し、その臨床応用を試みている。本研究では、夜間低酸素トリガー血圧計の臨床妥当性を評価することを目的とし、睡眠時無呼吸患者を対象に夜間低酸素トリガー血圧計測を実施し、同装置により計測される血圧指標 (トリガー血圧指標) の血圧分布と再現性を、ABPM から得られる血圧指標と比較検証した。さらに、終夜睡眠ポリグラフィ (polysomnography [PSG]) から得られる客観的睡眠指標を説明変数とした重回帰分析により、トリガー血圧指標の規定因子の検討を行った。

### 2 研究方法

対象患者は、睡眠時無呼吸症候群 (SAS) の確定診断のために PSG を検査予定の外来患者とした。日中の強い眠気など SAS の自覚症状があり、SAS のスクリーニングテストである終夜パルスオキシメトリー検査から得られる 3%ODI (oxygen desaturation index) が 15 (回/時) 以上であった 147 名 (平均年齢:  $59.4 \pm 13.7$  歳、男性比率: 86.4 %) に、PSG (PS2 Plus Sleep Watcher system [Compumedics

Limited, Inc., Melbourne, Australia) と夜間低酸素トリガー血圧計の同時計測を 2 晩連続で実施した。夜間低酸素トリガー血圧計は、 $\text{SpO}_2$  がベースライン時（計測開始後 30 秒間の  $\text{SpO}_2$  の平均値）から 10% 低下した瞬間に血圧計測を実施するトリガー計測モードと ABPM と同様に一定間隔（30 分間隔）で血圧計測を実施するインターバル計測モードを搭載した。トリガー計測モードで計測されたトリガー血圧の中で最も高い収縮期血圧を低酸素ピーク収縮期血圧、インターバル計測モードで計測された収縮期血圧の平均値をインターバル平均収縮期血圧と定義し、両指標の血圧分布および再現性を比較検討した。血圧分布は、各指標の被験者全体での平均±標準偏差（standard deviation [SD]）を算出して評価した。さらに、低酸素ピーク収縮期血圧  $\geq 160\text{mmHg}$  とインターバル平均収縮期血圧  $\geq 120\text{mmHg}$  をそれぞれカットオフ値して被験者群を 4 群に層別化し、各群に層別化された被験者の割合と、2 晩ともに同一群に層別化された被験者の割合を求めた。低酸素ピーク収縮期血圧およびインターバル平均収縮期血圧の 2 晩での再現性は、repeatability coefficient (RC) と級内相関係数 (intraclass correlation coefficient [ICC]) を用いて評価した。トリガー血圧指標の規定因子の検討は、従属変数を低酸素ピーク収縮期血圧やインターバル平均収縮期血圧など低酸素トリガー血圧により計測される指標とし、年齢、性、Body Mass Index、および PSG から得られる客観的睡眠指標である無呼吸低呼吸指数 (Apnea Hypopnea Index [AHI])、無呼吸指数 (Apnea Index)、覚醒指数 (Arousal Index)、Lowest  $\text{SpO}_2$ （一晩の中での  $\text{SpO}_2$  の最低値）、 $\text{SpO}_2 < 90\%$ （ $\text{SpO}_2$  が 90% を下回った時間的割合）を説明変数とし、強制投入法による重回帰分析により行った。すべての統計解析は SPSS ver. 15（IBM, Armonk, NY）を用いて実施した。

### 3 研究成果

低酸素ピーク収縮期血圧はインターバル平均収縮期血圧と比較して有意に高値であり、その分布も大きかった（平均±SD：148.8±20.5 vs. 123.4±14.2 mmHg）。低酸素ピーク収縮期血圧  $\geq 160\text{mmHg}$  かつインターバル平均収縮期血圧  $\geq 120\text{mmHg}$  の群に層別化された被験者の割合は 27.6% であり、2 晩ともに 4 群に分類した同一群に層別化された被験者の割合は 63.8% であった。低酸素ピーク収縮期血圧とインターバル平均収縮期血圧の 2 晩での再現性は、比較的インターバル平均収縮期血圧の方が良好であったが、総じて同等なレベルであった（%MV [RC/4×各指標の 2 晩の平均値の被験者間での SD]：32, 43、ICC：0.69, 0.80）。低酸素ピーク収縮期血圧を従属変数とした重回帰分析では、AHI（標準偏回帰係数[β], 標準誤差[SE], 有意確率[p]：0.26, 0.13, 0.02）と Lowest  $\text{SpO}_2$ （β, SE, p：-0.34, 0.24, <0.001）が独立した有意な説明変数となり、とくに Lowest  $\text{SpO}_2$  が低いほど低酸素ピーク収縮期血圧は高値を示すことが明らかとなった。

#### 4 考察

本研究は睡眠時無呼吸に伴う血圧上昇を反映した血圧指標と従来の ABPM による夜間血圧指標の血圧分布および再現性を比較評価した世界初の研究である。睡眠時無呼吸に同期して計測された低酸素ピーク収縮期血圧は ABPM によるインターバル平均収縮期血圧に比較して有意に高く、従来の計測手法では捉えきれなかったリスクのある血圧情報を捉えることが可能になったと考えている。またその再現性も比較的良好であったことから、臨床応用し得る指標であることが示唆された。また本研究において、低酸素トリガー収縮期血圧の最も強力な規定因子は **Lowest SpO<sub>2</sub>** であることが示された。より重症な無呼吸エピソードほど交感神経が亢進し、その結果として無呼吸に伴う血圧上昇が大きくなることがその機序と考えられる。最終的なスリープサージの程度は圧受容体反射などにも修飾される可能性はあるが、本研究の結果から、一般的な SAS の重症度の指標である AHI だけでなく、AHI が低値であっても **Lowest SpO<sub>2</sub>** が低値を示す患者は、心血管イベントのハイリスク群と捉え、より厳格な管理が必要となる可能性が示唆された。最終的な夜間低酸素トリガー血圧計の臨床価値の実証のためには、高血圧性臓器障害との関連や心血管イベントとの関連を示す必要があり今後の課題である。

#### 5 結論

以上、我々が開発した低酸素トリガー血圧計を用いて、睡眠時無呼吸に伴う血圧スリープサージ計測の臨床妥当性を計測指標の分布と再現性の観点から評価した。低酸素ピーク収縮期血圧は、インターバル平均収縮期血圧よりも平均して約 **25mmHg** 高値を示し、その再現性はインターバル平均収縮期血圧と同等であった。さらに、低酸素トリガー血圧指標の規定因子を同定し、**Lowest SpO<sub>2</sub>** が最も強く低酸素ピーク収縮期血圧と関連することを明らかにした。