

睡眠時無呼吸を有する肥満患者におけるメタボリックシンドロームと高二酸化炭素血症の関係

研究分担者 葛西隆敏

順天堂大学大学院医学研究科 循環器内科 准教授

研究要旨

肥満者の一部に日中の低換気を伴う重度の閉塞性睡眠時無呼吸(OA)を呈する症例が存在する。そのような病態は肥満低換気症候群(OHS)と呼ばれている。OHS で日中の低換気を呈する機序はいまだ明らかではない。我々は肥満をベースとするメタボリックシンドローム(MetS)と日中低換気に関連を疑い、肥満 OA 集団における症例対照研究を行った。OA が疑われ睡眠ポリグラフ検査を受け BMI \geq 30 kg/m² の重症 OA(無呼吸低呼吸指数[AHI] \geq 30/h)を対象とし、覚醒時動脈血二酸化炭素分圧(PaCO₂) \geq 45 Torr を日中低換気のある症例とそれ以外の症例に分け比較した。97 例のうち 25 例(25.8%)が日中低換気を呈していた。年齢、性別、BMI、AHI などは二群間で差はなかったものの、日中低換気群では PaCO₂ が高値なのに加え(P $<$ 0.001)、動脈血酸素分圧が有意に低値であった(P=0.042)。また日中低換気群は MetS の合併が多く(72.0% 対 48.6%, P=0.043)、MetS の各項目数も有意に多かった。多変量解析では MetS の存在で日中低換気のリスクが高まること示された(オッズ比2.85, P=0.042)。肥満で重症OAを有する患者の26%が日中低換気を呈し、MetS の合併はそのような日中低換気と独立した関係性を認めた。

A. 研究目的

肥満者ではOAの合併が多いが、そのような肥満OAで特に重症OAの10~20%に日中の低換気から高二酸化炭素血症(PaCO₂ \geq 45 Torr)を呈する症例が存在することが知られており、そのような病態はOHSと呼ばれている。二酸化炭素レベルが正常範囲の重症OAに比べてOHSではより多くの医療資源が消費され、OHSに関連した心血管系、代謝系の合併症などを介して予後不良であることが示されている。横隔膜の動きを妨げ肺・胸壁コンプライアンスを低下しうる腹部や胸壁周囲の脂肪沈着の影響が機序としてあげられているが、これだけではすべて説明できずOHSで日中の低換気を呈する機序はいまだ明らかではない。原因か結果かは明らかではないがOAでMetSの合併が多いことが報告されており、MetS自体は腹部内臓脂肪の沈着が主体であり、それによる呼吸への影響に加え、アディポカイン産生などによる影響など通常の肥満と区別されており、OHSにおける日中低換気の機序の一つになりうると思われるが、これに関するデータはない。したがって、肥満の重症OA患者における日中低換気の頻度と、日中低換気の有無による違い、特にMetSと日中低換気の間に関連があるか否かを検討することを目的とした検討を行った。

B. 研究方法

2005年10月~2006年9月に虎の門病院睡眠センターにて、OAが疑われ睡眠ポリグラフ検査を受けた患者でAHI \geq 5/hでOAと診断された876例から除外項目に該当する症例を除き、BMI \geq 30 kg/m²で重症OA(AHI \geq 30/h)を呈した症例を対象とした。これらの症例において、覚醒時PaCO₂ \geq 45 Torrを日中低換気のある症例として、日中低換気のある症例とそれ以外の症例に分け比較した。睡眠ポリグラフ検査は入院で睡眠検査室にて行う標準的な方法で行われ、症例のMetSに関する情報と血液ガス分析の情報を知らない技師と睡眠専門医によって解析がなされた。MetSは日本の基準にのっとり定義され、基準に含まれている項目を満たす総数をメタボリックスコアとして総スコアを算出した。MetSに関連する血液検査は睡眠ポリ

グラフ検査終了直後の早朝空腹時に取得した検体を用いており、血圧も同じタイミングで測定された。血液ガス分析は睡眠ポリグラフ検査直前の覚醒時に仰臥位で取得した動脈血検体を用いられた。日中低換気の有無を従属変数とし、ほかの因子とともに MetS の有無またはメタボリックスコアを独立変数としたロジスティック回帰分析を行った。

C. 研究結果

除外項目に該当する症例を除き、BMI \geq 30 kg/m²で重症 OSA(AHI \geq 30/h)を呈した 97 例のデータが検討に用いられた。このうち 25 例(25.8%)が日中低換気を呈していた。年齢、性別、BMI、AHI などは二群間で差はなかったものの、日中低換気群では PaCO₂ が定義に基づき高値なのに加え(41.0 \pm 2.9 Torr 対 46.6 \pm 2.5 Torr, P<0.001)、動脈血酸素分圧が有意に低値であった(75.8 \pm 8.2 Torr 対 79.9 \pm 8.7 Torr, P=0.042)。また日中低換気群は MetS の合併が多く(72.0% 対 48.6%, P=0.043)、MetS の各項目数も有意に多かった。多変量解析では MetS の存在で日中低換気のリスクが高まることが示された(オッズ比 2.85, P=0.042)。また、MetS の有無をメタボリックスコアで置き換えても、メタボリックスコアが増えるほど日中低換気のリスクが高まっていた(オッズ比 1.66, P=0.048)。

D. 考察

肥満の重症 OSA の 25.8%に日中低換気を認め、日中低換気を呈する症例では、動脈血酸素分圧が低値で、MetS の合併頻度とメタボリックスコアが有意に高かった。多変量解析にて年齢、性別の背景因子の影響を考慮しても MetS の合併と日中低換気が独立した関係を示し、さらにメタボリックスコアが増加することも日中低換気と関係性があった。本研究は、MetS の合併やメタボリックスコアの増加と日中低換気の関係性を示す初めての研究であり、OHS は医療資源の消費につながることや、予後不良であることが示されていることから、OHS を有するかどうか、血液ガス分析を行うことなしに MetS の合併やメタボリックスコアの数から予測できる点で価値がある。

有病率にかんしては、これまでの報告ではおおむね 10~20%とされており、日本では日中低換気は AHI \geq 20/h の中等症以上の OSA 患者では 9%、AHI \geq 20/h に BMI \geq 30 kg/m²を加えた肥満 OSA 患者では 32%と報告されている。また AHI \geq 5/h の患者では 2.3%、AHI \geq 20/h に BMI \geq 30 kg/m²を加えると 12.3%であった。本検討では AHI \geq 30/h で BMI \geq 30 kg/m²の肥満重症 OSA に限った有病率であるが、おおむね矛盾しない数値であると考えられる。

MetS の病態の首座である腹部肥満に関しては、それ自体が低換気に関連するという報告がある。また腹部肥満に加え、胸壁の脂肪沈着が多い症例では横隔膜の動きが妨げられ、肺・胸壁コンプライアンスを低下せしめ、日中低換気に関連し日中 PaCO₂の上昇と動脈血酸素分圧の低下に関与する可能性がある。しかし、本研究においてウエスト径が二群間で変わらないので、腹部肥満の関与だけだと説明ができないため、おそらくこれ以外も含めた多因子が影響していると思われる。例えば、腹部肥満・内臓脂肪沈着の状況の違いであったり、脂肪から産生されるアディポカインなどの影響などもここに含まれる。その一つである、レプチンは換気を促進する作用があるが、肥満者ではレプチン抵抗性があり、血中レプチンレベルは高いものの抵抗性があり実際の作用ができにくい状態となり、呼吸促進作用が発現しないため OHS のような病態になる可能性が考えられた。

本研究の限界として、症例数がすくなく、単施設からの報告であり、日本人のみのデータであることには注意する必要がある。横断的な症例対照研究であり、因果関係が不明のままである。MetS だから OHS になるのか、OHS だと MetS を合併しやすいのかはいまだ議論の余地がある。レプチンに関する議論はあくまで推論であり、レプチンのデータを含むさらなる研究が必要である。一部の症例では潜在的な肺機能障害が隠れていてそれによる影響も否定できない。

E. 結論

BMI \geq 30 kg/m²で重症 OSA(AHI \geq 30/h)を有する患者の 25.8%に日中低換気を認め、MetS の合併および、MetS の基準の項目を満たす数が多いほど、そのような日中低換気と年齢、性別などと独立した関係性があった。因果関係に関してはいまだ明らかではないが、重症 OSA で肥満を呈する場合で特に MetS を呈する場合、MetS の基準の項目数が多い場合では日中低換気の可能性を念頭に置く必要がある。

F. 研究発表

1. 論文

Kimura Y, Kasai T, Tomita Y, Kasagi S, Takaya H, Kato M, Kawana F, Narui K. Relationship between metabolic syndrome and hypercapnia among obese patients with sleep apnea. WJR 2020;10:1-10.

Case Control Study

Relationship between metabolic syndrome and hypercapnia among obese patients with sleep apnea

Yuka Kimura, Takatoshi Kasai, Yasuhiro Tomita, Satoshi Kasagi, Hisashi Takaya, Mitsue Kato, Fusae Kawana, Koji Narui

ORCID number: Yuka Kimura (0000-0001-9775-1940); Takatoshi Kasai (0000-0001-5747-7668); Yasuhiro Tomita (0000-0002-5012-0110); Satoshi Kasagi (0000-0002-0857-0222); Hisashi Takaya (0000-0002-0116-4184); Mitsue Kato (0000-0003-1887-6169); Fusae Kawana (0000-0003-2227-0549); Koji Narui (0000-0002-0424-8332).

Author contributions: Kimura Y, Kasai T and Tomita Y contributed to conception and design of the study, analysis and interpretation of data, drafted the manuscript, and approved the final version of this article; Kasagi S, Takaya H, Kato M, Kawana F and Narui K contributed to acquisition of data, and interpretation of data, making critical revisions related to important intellectual content of the manuscript; and approved the final version of this article.

Supported by Intractable Respiratory Diseases and Pulmonary Hypertension Research Group, from the Ministry of Health, Labor and Welfare, No. H29-027; Health, Labour and Welfare Sciences Research Grants, Research on Region Medical, No. H30-iryuu-ippan-009; MEXT-Supported Program for the Strategic Research Foundation at Private Universities, 2014-2018 (Ministry of Education, Culture, Sports, Science and Technology); JSPS KAKENHI, No. JP17K09527.

Institutional review board statement: This study was approved by the Toranomon

Yuka Kimura, Sleep Center, Clinical Physiology, Toranomon Hospital, Tokyo 105-8470, Japan

Takatoshi Kasai, Department of Cardiovascular Medicine, Cardiovascular Respiratory Sleep Medicine, Juntendo University Graduate School of Medicine; Sleep and Sleep Disordered Breathing Center, Juntendo University Hospital, Tokyo 113-8421, Japan

Yasuhiro Tomita, Sleep Center, Cardiovascular Center, Toranomon Hospital, Tokyo 105-8470, Japan

Yasuhiro Tomita, Department of Cardiovascular Medicine, Juntendo University Graduate School of Medicine, Tokyo 113-8421, Japan

Satoshi Kasagi, Koji Narui, Sleep Center, Toranomon Hospital, Tokyo 105-8470, Japan

Hisashi Takaya, Sleep Center, and Department of Respiratory Medicine, Respiratory Center, Toranomon Hospital, Tokyo 105-8470, Japan

Mitsue Kato, Fusae Kawana, Koji Narui, Cardiovascular Respiratory Sleep Medicine, Juntendo University Graduate School of Medicine, Tokyo 113-8421, Japan

Corresponding author: Takatoshi Kasai, MD, PhD, Associate Professor, Department of Cardiovascular Medicine, Cardiovascular Respiratory Sleep Medicine, Juntendo University Graduate School of Medicine; Sleep and Sleep Disordered Breathing Center, Juntendo University Hospital, 2-1-1 Hongo Bunkyo-ku, Tokyo 113-8421, Japan. kasai-t@mx6.nisiq.net

Abstract**BACKGROUND**

In the obese patient population, some patients have severe obstructive sleep apnea (OSA) with daytime hypoventilation. Such patients are generally identified on the basis of the presence or absence of daytime hypercapnia, and the condition is called obesity hypoventilation syndrome. However, mechanisms for such daytime hypoventilation remain unclear.

AIM

To investigate metabolic syndrome and daytime hypercapnia association based on hypercapnia prevalence in obese OSA patients in a nested case-control study.

METHODS

Consecutive obese patients (body mass index ≥ 30 kg/m²) who underwent polysomnography due to suspected OSA were included. Among them, patients with severe OSA (apnea hypopnea index ≥ 30 /h) were divided into two groups