

パルスオキシメータによる 睡眠時無呼吸症候群スクリーニング

中野 博

IRYO Vol. 63 No. 5 (291-297) 2009

要 旨 睡眠呼吸障害は一般人口の数パーセントと高率に認められる状態で、眠気などの症状をともない交通事故などのリスクを高めるほか、最近では眠気とは無関係に心血管障害のリスク因子であることが明らかになり、スクリーニングの重要性が認識されるようになってきた。そのスクリーニング検査方法として最も簡便な方法はパルスオキシメータを用いる方法である。多くの無呼吸低呼吸イベントは酸素飽和度の一過性低下をとまなうので、検査時間1時間あたりの酸素飽和度の低下回数（酸素飽和度低下指数）：Oxygen desaturation index (ODI) は無呼吸低呼吸指数：Apnea-hypopnea index (AHI) と直線的な関係があり、スクリーニング指標として有用である。この方法の問題点は見逃し例があることで、とくにやせ傾向の患者では重症睡眠時無呼吸でも酸素飽和度がほとんど低下せず ODI は正常のことが珍しくない。また、当然のことながら眠気をきたす他の睡眠障害はパルスオキシメータでは診断できない。したがって有症状者にパルスオキシメータを用いる場合は、その結果については慎重な判断が必要である。しかしこの限界をふまえておけば、パルスオキシメータはスクリーニング目的には非常に有用な方法であり、とくに職域検診のような無症状者の集団の検診には適していると思われる。

キーワード 睡眠呼吸障害, 無呼吸, スクリーニング, パルスオキシメータ

睡眠時無呼吸症候群 (OSAS) の概念の変遷

睡眠時の無呼吸は成人では10秒以上の気流の停止と定義されている。その機序として呼吸中枢からの指令がないために呼吸が停止する中枢性と、呼吸運動はあるにもかかわらず上気道での閉塞のために呼吸が停止する閉塞性とがあるが、臨床上前問題になる無呼吸の大半は後者であり、閉塞性睡眠時無呼吸症候群：obstructive sleep apnea syndrome (OSAS)

である。なお同様の機序で呼吸が小さくなることを繰り返す低呼吸も、一過性低酸素、覚醒反応をきたし、無呼吸と同等の病的意義があることが知られるようになり¹⁾、閉塞性睡眠時無呼吸低呼吸症候群：obstructive sleep apnea/hypopnea syndrome (OSAHS) と称されることも多い。

睡眠中の無呼吸は健常者でもしばしば認められる現象であり、一般的な OSAS の定義は、米国睡眠学会 (AASM) の定義 (1999年)²⁾ に示されているように、無呼吸・低呼吸の頻度：apnea-hypopnea

国立病院機構福岡病院 睡眠センター

別刷請求先：中野 博 国立病院機構福岡病院 睡眠センター 〒811-1394 福岡市南区屋形原 4-39-1

(平成20年8月26日受付, 平成21年2月13日受理)

Pulse Oximetry for Screening of Sleep-disordered Breathing

Hiroshi Nakano, Sleep Disorders Center, NHO Fukuoka National Hospital

Key Words: sleep-disordered breathing, apnea, screening, pulse oximeter

index (AHI \geq 5回/時間)と、眠気などの自覚症状とを含んでいた。しかし近年、睡眠時無呼吸と高血圧³⁾⁴⁾、心不全⁵⁾、脳卒中⁶⁾、冠動脈疾患⁷⁾、耐糖能異常などの代謝異常⁸⁾などの関係が知られ、自覚症状とは別に、睡眠時無呼吸が生活習慣病のリスクファクターとなることが明らかになった。このような流れの中で、従来は睡眠時の無呼吸があっても無症状のものは睡眠呼吸障害：sleep-disordered breathing (SDB)と呼称していたが、AASMから2005年に発表された睡眠障害国際分類 (ICSD-II)⁹⁾では、無症状でもAHIが15以上あればOSASに含めることになった。

一般人口での OSAS, 睡眠呼吸障害

米国で Young らが30-60歳の一般人口に対して行った大規模調査 (Wisconsin Sleep Cohort Study) では、症状をとともなう OSAS は男性で4%, 女性で2%であった¹⁰⁾ことはよく知られており、この数値が一般的な頻度とされている。さらに注目すべきことは、その調査で無症状のものを含む睡眠呼吸障害 (AHI \geq 5) の頻度は男性24%, 女性9%と高かったことである。本邦でも、同等の頻度が報告されており、無症状の睡眠呼吸障害は非常に多いと思われる。最近、Young らはこのコホートを18年間追跡した結果を解析し、一般人口の睡眠呼吸障害であっても、症状の有無にかかわらず死亡率が増加することを報告している¹¹⁾。その結果によると、AHI \geq 30の集団 (人口の約4%) では、交絡因子調整後の死亡のハザード比 (AHI $<$ 5の集団に対して) が、全死亡で3.8倍、心血管系疾患での死亡が5.2倍に及んでおり、無症状の睡眠呼吸障害でも、早期に発見して治療することが必要であることを示している。

OSAS のスクリーニング

OSAS は眠気による交通事故¹²⁾¹³⁾、心血管障害のリスクファクターであり、かつ頻度の高い状態であるため、公衆衛生的観点¹⁴⁾からもスクリーニングが望まれる。自覚症状としては眠気が代表的ではあるが、長く睡眠不足が続くと眠気として感じなくなることが多く¹⁵⁾、筆者の施設での経験でも、交通事業者の検診で発見された重症 OSAS で眠気を有していたのは30%に過ぎなかった。このことは質問紙や問診でのスクリーニングには限界があることを示し

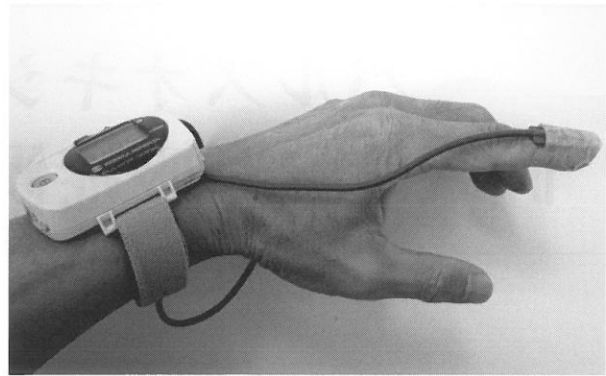


図1 パルスオキシメータ

メモリー付きパルスオキシメータで1秒毎300時間のデータがメモリーに保存される。

ている。そこで、客観的検査によるスクリーニングが重要になる。

OSAS のスクリーニング方法としては、多チャンネル型モニタを用いる方法と、1チャンネルの簡便なモニタを用いる方法がある。前者は得られる情報量が多いが、機器が高価であることと装着の失敗が多くなる欠点がある。筆者は無症状者をスクリーニングする目的では、1チャンネル型モニタが適していると考えている。

1チャンネル型モニタとしては、呼吸フローを計測するもの¹⁶⁾、酸素飽和度を計測するもの (パルスオキシメータ; 図1)¹⁷⁾¹⁸⁾があり、一長一短があるが、本稿では健康保険が適用され、本邦で多く行われているパルスオキシメータについて述べる。

医療費の観点からは、検査料金は多チャンネル型モニタが判断料を含めて8,600円であるのに対し、パルスオキシメータは1,000円であること、機器自体の価格も約10分の1であり、経済的観点において優れている。

パルスオキシメータとは

酸化ヘモグロビン (HbO₂) と還元ヘモグロビン (Hb) の吸光度は赤色光では異なるが赤外光ではほぼ等しいので、2つの光の透過光量比から酸素飽和度を推定することができる。パルスオキシメータではこれを利用し、さらにその計測を経時的に行って脈波による変動成分を抽出することで動脈血の酸素飽和度が求められる。この原理からわかるように、パルスオキシメータで得られる酸素飽和度は、短時間の変動を連続的に追うことができる。無呼吸に際しては、とくにその回復呼吸に際し酸素飽和度が数

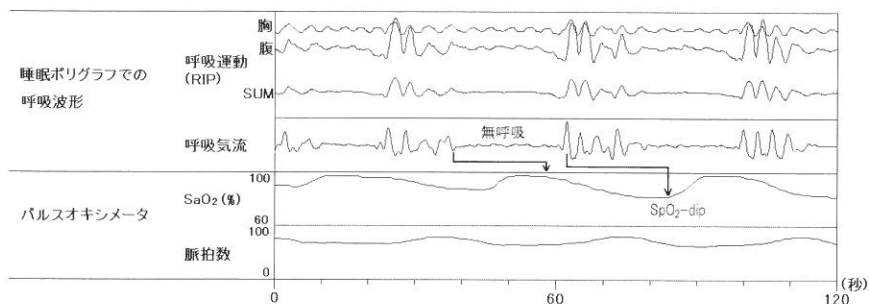


図2 無呼吸にともなうパルスオキシメータの変化

閉塞性無呼吸にともなう酸素飽和度の低下 (SpO₂-dip) を示した。20-25秒のタイムラグがあり、これは肺から指先への循環時間を反映している。脈拍数は呼吸再開時に増加する。

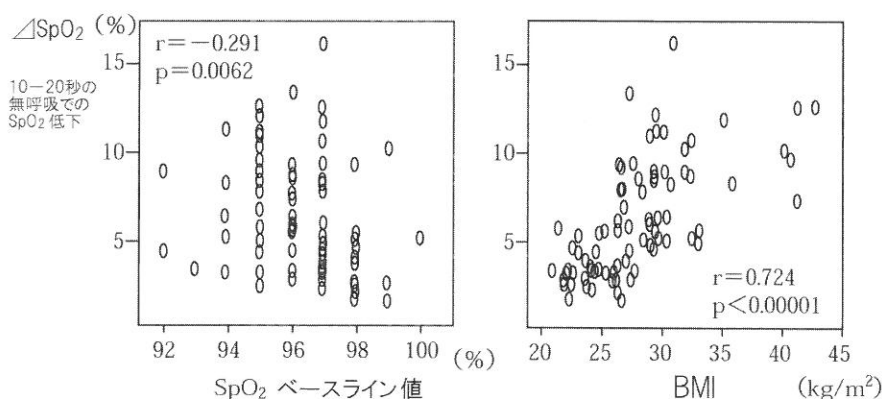


図3 無呼吸にともなう酸素飽和度低下度の決定因子

無呼吸にともなう酸素飽和度の低下度は酸素飽和度のベースライン値が低いほど、またBMIが高いほど、大きくなることを示した。

秒間の間に数10%も変動することがあるが、パルスオキシメータではこの変化を連続的に捉えることができるので、以下に述べるように無呼吸の検出に利用することができる。

睡眠時の無呼吸・低呼吸にともなうパルスオキシメータ上の変化

1. SpO₂の変化

無呼吸・低呼吸イベントに際しては、SpO₂ (→321pを参照)は一過性低下 (SpO₂-dip) を呈する (図2)。無呼吸が始まるとSpO₂は20-25秒遅れて低下を開始、呼吸再開時にも20-25秒遅れて上昇を開始する。この遅れ時間は循環時間 (肺-指先) と機器での移動平均時間 (ノイズ除去のための処理) の和によって決定され、この時間が延長する場合は循環時間の延長を表している可能性がある。小児で

は肺から指先までの距離が短いためこの遅れ時間は短い。またSpO₂の低下開始から回復開始までの時間は無呼吸の持続時間と近似した値をとる。

SpO₂低下の形状は、下降脚は比較的なだらかであり、それに対して回復期を表す上行脚は一般に急峻で、鋸歯状を呈するのが典型である。この上行脚が急峻である特徴は閉塞型無呼吸では回復呼吸が突然出現しかつ非常に大きな呼吸になることを反映している。これに対し中枢型無呼吸の場合は、上行脚が比較的なだらかで下降脚と上行脚が対称的の形状を示すことが多いとされている。ただし閉塞型であっても低呼吸では上行脚はなだらかで、中枢型無呼吸と類似していることがある。

2. SpO₂変化の決定要因

SpO₂低下の深さは同一個人でも低呼吸より無呼吸で深く、無呼吸でも持続時間が長いほど深くなる。

また無呼吸の持続時間が同じでも、ベースラインのSpO₂値が低いほど、また肥満度：body mass index (BMI)が高いほどSpO₂低下は深くなる(図3)¹⁹⁾。このことから、非肥満者、持続時間が短い無呼吸、軽微な低呼吸などは、SpO₂の変化としては検出されない可能性があり、スクリーニング上は偽陰性が起こりやすい²⁰⁾²¹⁾。

3. 脈拍数の変化

無呼吸・低呼吸に際して、パルスオキシメータでは上述のSpO₂の変化のほかに、脈拍数の変動が認められる。無呼吸を繰り返す場合、脈拍数は無呼吸中に減少し、呼吸回復時に増加する周期性変化を示す。なお脈拍数の周期性変化は、OSASのほか、周期性四肢運動障害でも認められることは留意する必要がある。

パルスオキシメータでの OSAS の評価指標

1. 酸素飽和度低下指数 (ODI)

検査時間1時間あたりのSpO₂-dipの回数がODIであり²²⁾、今日OSASのスクリーニング、重症度評価、経過観察に最も繁用される指標の1つである。この指標は、OSASの代表的重症度指標である無呼吸低呼吸指数(AHI)と比較的良好な相関が認められる(図4)。またこのODIは再現性においても優れており、筆者が113名の被検者で4夜連続で調べた検討では、第1夜と第2-4夜でのODIの級内相関係数は0.92-0.94であった(未発表データ)。

2. その他の指標

Pepinらによりデルタインデックスという指標が提唱されている²³⁾。これは隣接する12秒ごとのSpO₂の最低値の差の絶対値の平均値で、SpO₂の短期的変動の度合いを表すものといえる。われわれの検討

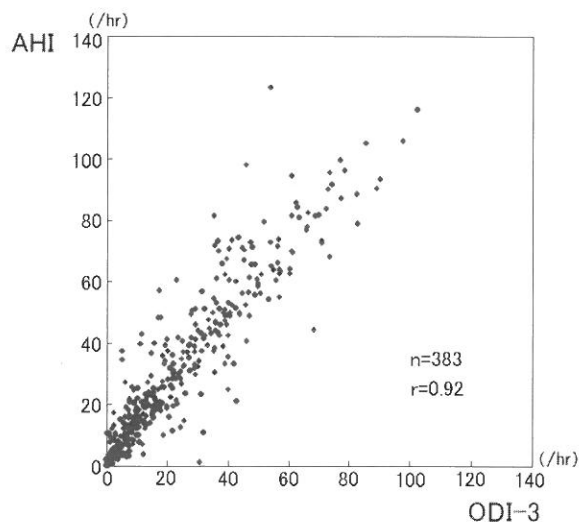


図4 ODI 3 (3%閾値の酸素飽和度低下回数/検査時間)はAHI(無呼吸低呼吸回数/睡眠時間)と比較的高い相関を示す。

では、AHIとの相関はODIのほうが優れていた²²⁾。低酸素血症の程度を評価する指標として、SpO₂が90%未満である時間比率：Cumulative percentage time at SpO₂ below 90% (CT90)がしばしば用いられる。CT90は1%未満が正常とされている。このほか、一夜の最低値(Lowest SpO₂)もよく用いられる。

パルスオキシメータの OSAS 診断能

筆者が、睡眠ポリグラフ時のパルスオキシメータのデータを模擬的に1チャンネル単独で解析し、睡眠ポリグラフでのAHI \geq 15(hypopneaの基準は1999年のAASM基準)をOSASとして診断する能力を検討したところ、ODI 3 (3%閾値のODI) \geq 10をパルスオキシメータ陽性の基準とした場合、パルスオキシメータの診断感度は92%、診断特異度は82%であった(表1)。しかしこの成績はOSAS疑

表1 パルスオキシメータのOSAS (AHI \geq 15)の診断能(説明は本文参照)

ODI 3 カットオフ値		5	7.5	10	15
全対象	感度	99.5	96.5	92.0	83.5
	特異度	53.5	70.7	81.8	97.0
非肥満者	感度	98.6	93.2	83.8	68.9
	特異度	68.3	80.0	86.7	100
肥満者	感度	100	98.4	96.8	92.8
	特異度	30.8	56.4	74.4	92.3

いで受診した患者での検討であり、肥満者の比率が多い集団での結果と言える。そこで、この対象をBMI25以上の肥満者と、25未満の非肥満者に分けて診断能を検討すると、表1に示すように非肥満者では感度が低く特異度が高く、逆に肥満者では感度が高く特異度が低くなるのがわかる。仮に感度90%以上、特異度80%以上を望ましいカットオフ値とすると、それは、肥満者では15であるのに対し、非肥満者では7.5となる。

米国の関連3学会は2003年に、OSASの携帯型モニタの診断精度についてのエビデンスについてレビューを行い²⁴⁾、それに基づいて臨床ガイドラインを公表した²⁵⁾。そのレビューによれば、パルスオキシメータ単独のモニタリングについての質の高い検討での結果で、診断の感度は67-97%、特異度は62-92%で、一部の検討で、rule out (陰性例を見つける；高い感度)、あるいは、rule in (陽性例を見つける；高い特異度)方法としての能力がある可能性を認めている。しかしながら、その検討のほとんどは睡眠ポリグラフと同時に検査技師監視下で行われたものであり、自宅モニタについてはいまだ予備的なデータしかなく、その使用は推奨できないとしている。推奨されないもう1つの大きな理由は、診断精度におけるばらつきであり、その要因の大きな部分は機器の特性の問題と思われる。

機器の特性として最も問題になるのは移動平均の時間長である。移動平均はノイズを多く含んだ粗データからノイズを除去するために必要な処理であるが、その時間長が長いと、無呼吸にともなう急峻なSpO₂変化が捉えられず、無呼吸の検出感度が低下する²⁶⁾。また機器のメモリーを解析する場合、SpO₂値を記憶する時間間隔も問題になる²⁷⁾。OSASのスクリーニングにパルスオキシメータを用いる場合は、これらの点を考慮して、移動平均長が短く(3秒以下)、またメモリー保存間隔も短い(1秒程度)機種を選択する必要がある。

パルスオキシメータの指標と臨床指標との相関

OSASは心血管障害のリスクファクターであり、OSASが心血管障害をひきおこす経路として酸化ストレス(酸素の低下と回復の過程で生じる活性酸素による生体への損傷)が重要であることが知られている。Yamauchiら²⁸⁾は酸化ストレスと睡眠呼吸障

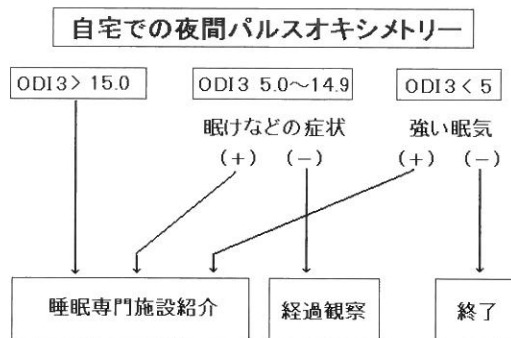


図5 クリニック受診者でのパルスオキシメータによるスクリーニング方法

害の各指標との相関を検討し、AHIよりもODIが強い予測因子であることを示した。またSuzukiら²⁹⁾は、睡眠呼吸障害の患者で動脈硬化の程度を直接に反映する頸動脈の内膜中膜複合体厚(IMT)をエコーで測定し、IMT肥厚の予測因子として低酸素血症の度合いを示すCT90が最も重要であり、それはAHIとは独立してIMTと相関していることを示した。さらにHayashiら³⁰⁾は虚血性心疾患の患者でODIが冠動脈硬化の程度と相関することを報告している。また、CPAP療法の降圧降下の予測因子としてAHIではなくODIが重要であること³¹⁾、血管障害に関係すると考えられる炎症性マーカーがAHIとではなくODIと相関していること³²⁾も報告されている。このように、とくに血圧や心血管障害のリスクファクターを評価する指標としてはOSASの代表的重症度指標であるAHIよりもODIが重要である可能性が示唆されている。

上述の知見は病院を受診した有症状患者についてであるが、米国で一般住民6,441名に対し睡眠ポリグラフを行って睡眠呼吸障害の健康上の害を調べている大規模研究：Sleep heart health study (SHHS)では、4%以上の酸素飽和度の低下をとまなうイベントの頻度(AHIまたはODI)が心血管障害と関連していることが示された³³⁾。この研究では無呼吸や覚醒反応はそれ単独では心血管障害とは関係がなかった点が注目される。無症状の一般住民を対象に心血管障害のリスクファクターとしてのOSASをスクリーニングする目的には4%基準のODIが適している可能性があることを示唆している。

OSAS スクリーニングにおける パルスオキシメータの限界

パルスオキシメータが OSAS スクリーニングにおいて有用であることは疑いが無いが、実際の使用において知っておくべき重要な事実は、パルスオキシメータによる OSAS スクリーニングには見逃し例があることである。この見逃し例が非肥満例が多く、OSAS スクリーニングにおいては、肥満の有無で陽性の判断基準を変えることが望ましいことは前述のとおりである。

また当然のことながら睡眠の評価はできないので、OSAS 以外の睡眠障害の診断には無力であることである。したがって眠気などの症状がある患者で、パルスオキシメータによる OSAS スクリーニングの結果が陰性であった場合は、再度よく臨床像を評価し、OSAS や OSAS 以外の睡眠障害が疑われる場合は、より精密な睡眠ポリグラフ検査が必要になる。

以上の限界を踏まえて、パルスオキシメータでのスクリーニングの際の判断図式の一例を図 5 に示した。この図式はクリニックでのスクリーニングを想定したもので、肥満の有無は条件に入れず症状との組み合わせで判断する方法である。ODI 3 (3% 閾値の ODI) が 15 以上であれば専門施設での検査を勧める。5 未満の場合、眠気の症状が強い場合以外は陰性としてよい。問題は 5 以上 15 未満の場合で、眠気などの症状がある場合は専門施設を紹介、症状がない場合は経過観察とする。このほか企業検診などで症状と無関係にスクリーニングをする場合は、表 1 を参考に肥満の有無別にカットオフ値を変える方法も考えられる。

終わりに

睡眠時無呼吸は、特殊な病気と思われていた時代から大きく変遷し、今日ではきわめてありふれた状態であり、かつ心血管障害、交通事故の大きなリスク因子であることが明らかになった。夜間パルスオキシメータはとくに無症状者でそれをスクリーニングするための最も簡便、安価かつ有効な方法の 1 つであり、さらなる一般化が期待される。

[文献]

1) Gould GA, Whyte KF, Rhind GB et al. The

sleep hypopnea syndrome. *Am Rev Respir Dis* 1988 ; 137 : 895-8 .

- 2) Sleep-related breathing disorders in adults. recommendations for syndrome definition and measurement techniques in clinical research. The Report of an American Academy of Sleep Medicine Task Force. *Sleep* 1999 ; 22 : 667-89.
- 3) Peppard PE, Young T, Palta M et al. Prospective study of the association between sleep-disordered breathing and hypertension. *N Engl J Med* 2000 ; 342 : 1378-84.
- 4) Nieto FJ, Young TB, Lind BK et al. Association of sleep-disordered breathing, sleep apnea, and hypertension in a large community-based study. *JAMA* 2000 ; 283 : 1829-36.
- 5) Shahar E, Whitney CW, Redline S et al. Sleep-disordered breathing and cardiovascular disease: cross-sectional results of the Sleep Heart Health Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2001 ; 163 : 19-25.
- 6) Yaggi HK, Concato J, Kernan WN et al. Obstructive sleep apnea as a risk factor for stroke and death. *N Engl J Med* 2005 ; 353 : 2034-41.
- 7) Marin JM, Carrizo SJ, Vicente E et al. Long-term cardiovascular outcomes in men with obstructive sleep apnoea-hypopnoea with or without treatment with continuous positive airway pressure: an observational study. *Lancet* 2005 ; 365 : 1046-53.
- 8) McArdle N, Hillman D, Beilin L et al. Metabolic risk factors for vascular disease in obstructive sleep apnea. A matched controlled study. *Am J Respir Crit Care Med* 2007 ; 175 : 190-5 .
- 9) American Academy of Sleep Medicine. International Classification of Sleep Disorders, 2nd ed; Diagnostic and coding manual, Westchester, American Academy of Sleep Medicine, 2005.
- 10) Young T, Palta M, Dempsey J et al. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *N Engl J Med* 1993 ; 328 : 1230-5 .
- 11) Young T, Finn L, Peppard PE et al. Sleep disordered breathing and mortality. : Eighteen-year follow-up of the Wisconsin Sleep Cohort. *Sleep* 2008 ; 31 : 1071-8 .

- 12) Young TB, Blustein J, Finn L et al. Sleep-disordered breathing and motor vehicle accidents in a population-based sample of employed adults. *Sleep* 1997 ; 20 : 608-13.
- 13) Teran-Santos J, Jimenez-Gomez A, Cordero-Guevara J. The association between sleep apnea and the risk of traffic accidents. Cooperative Group Burgos-Santander. *N Engl J Med* 1999 ; 340 : 847-51.
- 14) Young T, Peppard PE, Gottlieb DJ. Epidemiology of obstructive sleep apnea. A population health perspective. *Am J Respir Crit Care Med* 2002 ; 165 : 1217-39.
- 15) Hans PA, Van Dongen HP, Maislin G et al. The cumulative cost of additional wakefulness: dose-response effects on neurobehavioral functions and sleep physiology from chronic sleep restriction and total sleep deprivation. *Sleep* 2003 ; 26 : 117-26.
- 16) Nakano H, Tanigawa T, Ohnishi Y et al. Validation of a single channel airflow monitor for screening of sleep-disordered breathing. *Eur Respir J* 2008 ; 32 : 1060-7.
- 17) Netzer N, Eliasson AH, Netzer C et al. Overnight pulse oximetry for sleep-disordered breathing in adults. *Chest* 2001 ; 120 : 625-33.
- 18) 谷川武編. 睡眠時無呼吸症候群スクリーニングハンドブック. 東京: 厚生科学研究所, 2004.
- 19) 宋以信, 中野博, 池田東吾ほか. 肥満が睡眠時無呼吸症候群に与える影響—とくに低酸素血症への影響について—. *日呼吸会誌* 2001 ; 39 : 650-5.
- 20) 佐野公彦, 中野博, 大西徳信ほか. 自宅パルスオキシメトリーによる睡眠呼吸障害のスクリーニング方法についての検討. *日呼吸会誌* 1998 ; 36 : 948-52.
- 21) Nakano H, Ikeda T, Hayashi M et al. Effect of body mass index on overnight oximetry for the diagnosis of sleep apnea. *Respir Med* 2004 ; 98 : 421-7.
- 22) 中野博, 大西徳信, 千崎香ほか. 睡眠呼吸障害のスクリーニング検査法としてのパルスオキシメトリー解析方法. *呼吸* 1997 ; 16 : 791-7.
- 23) Pepin JL, Levy P, Lepaulle B et al. Does oximetry contribute to the detection of apneic events? Mathematical processing of the SaO₂ signal. *Chest* 1991 ; 99 : 1151-7.
- 24) Flemons WW, Littner MR, Rowley JA et al. Home diagnosis of sleep apnea: a systematic review of the literature. *Chest* 2003 ; 124 : 1543-79.
- 25) A joint project sponsored by the American Academy of Sleep Medicine, the American Thoracic Society, and the American College of Chest Physicians. Practice parameters for the use of portable monitoring devices in the investigation of suspected obstructive sleep apnea in adults. *Sleep* 2003 ; 26 : 907-13.
- 26) Davila DG, Richards KC, Marshall BL et al. Oximeter acquisition parameter influences the profile of respiratory disturbance. *Sleep* 2003 ; 26 : 91-5.
- 27) Wiltshire N, Kendrick AH, Catterall JR. Home oximetry studies for diagnosis of sleep apnea/hypopnea syndrome: limitation of memory storage capabilities. *Chest* 2001 ; 120 : 384-9.
- 28) Yamauchi M, Nakano H, Maekawa J et al. Oxidative stress in obstructive sleep apnea. *Chest* 2005 ; 127 : 1674-9.
- 29) Suzuki T, Nakano H, Maekawa J et al. Obstructive sleep apnea and carotid-artery intima-media thickness. *Sleep* 2004 ; 27 : 129-33.
- 30) Hayashi M, Fujimoto K, Urushibata K et al. Nocturnal Oxygen desaturation correlates with the severity of coronary atherosclerosis in coronary artery disease. *Chest* 2003 ; 124 : 936-41.
- 31) Faccenda JF, Mackay TW, Boon N et al. Randomized placebo-controlled trial of continuous positive airway pressure on blood pressure in the sleep apnea? hypopnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2001 ; 163 : 344-8.
- 32) Ryan S, Taylor CT, McNicholas WT. Predictors of elevated nuclear factor- κ B-dependent genes in obstructive sleep apnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2006 ; 174 : 824-30.
- 33) Punjabi NM, Newman AB, Young TB et al. Sleep-disordered breathing and cardiovascular disease. An outcome-based definition of hypopneas. *Am J Respir Crit Care Med* 2008 ; 177 : 1150-5.