

慢性心不全に合併する睡眠時無呼吸症候群の治療

葛西隆敏*

心不全と睡眠時無呼吸症

心不全に合併する睡眠時無呼吸症は①睡眠中の気道閉塞によって無呼吸となる閉塞性睡眠時無呼吸 (obstructive sleep apnea: OSA) と、②中枢性無呼吸と過呼吸を繰り返すチェンストークス呼吸を呈する中枢性睡眠時無呼吸 (central sleep apnea: CSA) とに大別される。これらは単一の病態ではなく混在する場合も稀ではない。

OSA は心不全に至る原因のひとつと考えられ、心不全の悪化にも影響する可能性がある。CSA は心不全となった結果起こるものであるが、その存在は心不全の予後に影響を及ぼすとされている。したがって、これらの睡眠時無呼吸はいずれも慢性心不全患者の症状、予後に悪影響を及ぼし(図1)¹⁾、無呼吸を治療することで、それらが改善する可能性がある。

睡眠時無呼吸が心不全に影響する大きな要因は、睡眠時に繰り返される低酸素血症と睡眠の分断化により、内因性カテコラミンの増加、交感神経系活動性の亢進に伴う後負荷の増大、心筋酸素需要の増大、供給の低下が起こることである。これらに加え、特に OSA で顕著とされるが、気道閉塞時の吸気努力により、胸腔内の陰圧のさらなる低下が起こり (transmural pressure の上昇)、心仕事量の増大が繰り返されることで心機能の低下が進行する。CSA においては、その原因として肺うっ血に伴う低炭酸ガス血症と化学受容体の反応性亢進、低心拍出に伴う循環時間の延長などにより生じ維持され、もともと低下している心機能に低酸素血症、睡眠の分断化、交感神経活性の亢進などが作用し、予後に悪影響を及ぼす。したがって、OSA と CSA の間で、その治療方法、目的などが若干異なってくる。

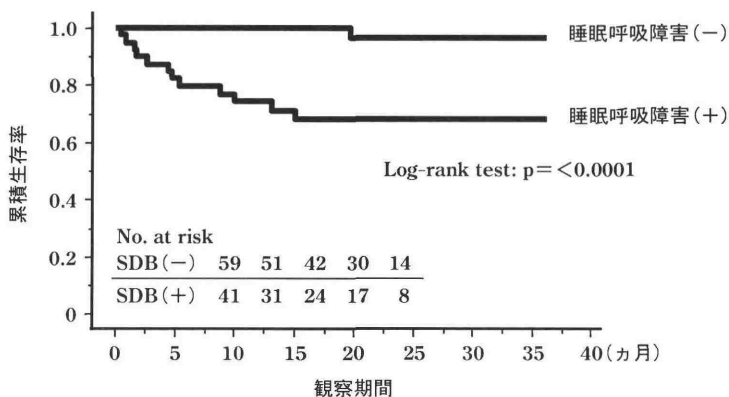


図1 本邦の睡眠呼吸障害を合併した心不全患者の予後

100人の心不全患者をパルスオキシメーター(3%以上の酸素飽和度の低下 \geq 5hを睡眠呼吸障害(+))として、約3年追跡した結果、生命予後に有意な差を認めた。(文献1より引用改変)

*順天堂大学循環器内科
現: 虎の門病院睡眠センター

OSA と心不全

アメリカで行われた Sleep Heart Health Study では、ほかの危険因子と独立して OSA が 2 倍以上の心不全発症のリスクを有することが示されている²⁾。OSA が心不全の発症に寄与するメカニズムとして、虚血性心疾患に伴い心筋障害が発生し心不全へと進む機序や、OSA に合併する高血圧や胸腔内圧の陰圧化に伴う transmural pressure の上昇によって左室圧負荷が増加し心肥大を呈し、肥大の進行に伴い心不全を来す機序などが挙げられ、OSA による直接的な影響を含む多因子が心不全発症に関与すると考えられている。心不全患者における OSA の合併は、ある報告では 81 例中 11%³⁾、ほかでは 450 例中 37%⁴⁾とされている。

心不全に合併した OSA の治療

一般的に OSA では、減量による無呼吸の改善が期待できるが、日本人を含むアジア人は骨格などの問題で体重を減らすだけで解消しないことも多く、経鼻マスクを用いた持続陽圧(continuous positive airway pressure: CPAP)の有用性が高い。CPAP は、OSA 自体に対する確立された治療方法である以外に、心不全自体にも効果があり、左室前負荷および後負荷軽減効果などから、体重減少だけでは得られない効果をも有すると考えられている。実際に OSA を合併した心不全患者に CPAP 治療を行い短期(1~3 ヶ月)の心機能改善効果を評価した報告によると、非 CPAP 治療群に対し CPAP 治療群では、無呼吸の改善に加え、収縮期血圧の低下、左室収縮能の改善も認められ、短期間での有用性が示されている^{5,6)}。我々の施設においても、CPAP 治療を受けた OSA 合併心不全患者においては 3 ヶ月で左室駆出率の有意な改善を認めた。これまでの海外での報告では、OSA を合併した心不全患者の BMI は平均で 30kg/m²と本邦の基準で考えるとある程度の肥満者でほとんどであると考えられた。しかしながら、本邦の心不全患者は、BMI < 25kg/m²の非肥満であることが多く、OSA を合併していても肥満の頻度は高くない。したがって、これまでと同様の心機能改善効果が非肥満者においても認められるか否かを検討したところ、肥満者ほどでないものの心機能改善効果が認められた⁷⁾。

したがって、OSA を合併した心不全に対しては CPAP が推奨されるが、心不全発症予防や心不全の長期予後改善を具体的に示したデータはなく、今後のさらなる検討が期待される。

CSA と心不全

左室駆出率 45%未満の心不全患者の 40%に CSA が合併すると報告されており³⁾、ほかの報告でもほぼ同様で、合併率はだいたい 30~50%と考えられている。CSA が心不全の進行の一因であるということを示したいくつかの報告があり、1999 年の Lanfranchi らの報告では無呼吸の程度と予後が関連することが示され⁸⁾、2000 年には Sin らによって CSA 合併群と非合併群では長期予後に差があることが示されたことから大きく注目されるようになり⁹⁾、CSA が心不全によって起こってくる単なる結果でなく、予後に影響する合併症のひとつであるという認識がもたれるようになった。

心不全に合併した CSA の治療

CSA に対する治療としては、原因である心不全の状態を改善させることが、第一の目標であり可能であれば心移植や弁膜症手術などの外科治療や心不全に対する薬物療法をまず検討するべきである。CSA 自体に対するその他の治療を考慮するのは慢性安定期にある心不全で外科治療ができず、従来の心不全治療薬投与下でも CSA が存続する場合、もしくは何らかの禁忌事項があって心不全治療薬を投与できず CSA が存在する場合に考慮されるべきである。CSA 自体に対する治療として、現在までに試みられた治療法を表 1 に示す。内服治

表1 これまでに提案された心不全に合併した CSA の治療法

- ・心不全治療の見直しと強化
- ・酸素吸入療法
- ・Benzodiazepine
- ・炭酸ガス吸入療法
- ・CPAP
- ・Acetazolamide
- ・Theophylline
- ・Bi-level PAP
- ・Adaptive servo-ventilator (ASV)*

太字になっているものは現在も検討される治療方法であるが、それ以外はその後の検討がなされていない。

に関しては、様々な問題があり、その後の研究が進んでいないものばかりだが、最近 Acetazolamide の CSA に対する有用性を検討した報告がなされた¹⁰⁾。それによると CSA の軽減効果、主観的な睡眠の質の改善効果を認めたが、心機能への効果や、長期的に有用か否かは検討されておらず、更なる研究が必要である。炭酸ガス吸入療法は、心不全患者の CSA における低炭酸ガス血症の是正を目的としたが、夜間の炭酸ガス吸入が実用的でないことで用いられていない¹¹⁾。

現状で、選択肢として挙げられるのは、夜間酸素吸入療法、CPAP、二層性陽圧換気 (bi-level positive airway pressure: bi-level PAP)、Adaptive servo ventilator (ASV) と呼ばれる bi-level PAP を心不全に合併する CSA に適合するように改良したデバイスである。

夜間酸素吸入療法に関しては、欧米からの報告で CSA の重症度の低下、終夜尿中エピネフリンの濃度の低下、運動中の最大酸素摂取量の増加などが認められたが¹²⁾、直接的な心機能や QOL については改善を認めていなかった。また、OSA が混在した場合、OSA における呼吸刺激となる低酸素血症が軽減されるため、CSA が消失しても OSA の持続時間が延長し、無呼吸時に惹き起こされる心負荷は増加する可能性がある。しかし、本邦で行われた他施設共同研究である CHF-HOT 試験の結果では、12 週間で有意な身体活動能力の改善を認め、非治療群との有意差はなかったものの治療群においては治療前後で有意な LVEF の増加をも認めており、鼻カニューレを装着するのみと簡便で本人への負担が少なく、治療を処方する医師の熟練度もあまり問題とならないため、CSA が呼吸障害の高齢者やほかの治療のコンプライアンスが悪い場合などでは、非常に重要なオプションであると考えられる¹³⁾。さらに長期的な効果が検証され始めている。

CPAP は、CSA 治療においても、最も効果が確立されている治療方法とされる。その急性効果としては、CPAP 使用中のいわゆる気道陽圧により、心室前負荷、後負荷の軽減、左室拡張末期圧、上昇例での一回拍出量の増加、交感神経系の活動性の低下などに加え、持続的な陽圧の負荷による呼吸の制限から、血中炭酸ガス分圧の僅かな上昇を

来たし CSA が終息するといったメカニズムで、急性の CSA 改善効果が期待できる。慢性効果としては、LVEF を上昇、僧房弁逆流の減少、心房性ナトリウム利尿ペプチドの低下などから、心機能改善を介して CSA が軽減する。また交感神経系の活動性低下や QOL の改善効果も報告されている¹⁴⁾。しかしながら、CSA を合併した慢性心不全患者における無作為化大規模臨床研究である Canadian Continuous Positive Airway Pressure Trial for Congestive Heart Failure (CANPAP) trial の結果がつい最近報告され、それによると LVEF、交感神経活性、運動耐容能などで短期的な改善効果は認められたものの、長期的な生命予後の改善は認められなかった¹⁵⁾。この結果を踏まえると CSA の治療において CPAP は確立された治療方法とは必ずしもいえない状態となってしまったが、CANPAP trial における短期的改善効果と長期予後の間にある結果の乖離については、試験デザインの問題や観察期間中の心不全薬物治療の発展 (ACE 阻害薬や β 遮断薬などの有用性が確立された治療薬投与の増加など) などの関与が指摘されており、CPAP 自体が完全に否定されたわけではない。CSA に対する CPAP に関しては、急性効果が得られない、“non-responder” といわれるケースが約 50% 程度存在し、これらの症例においては、有意ではないものの心室性不整脈が多いことなども指摘されている¹⁶⁾。CANPAP trial においてもこのような“non-responder” が含まれていたことも考えられ、そのことが結果に影響した可能性は否定できない。したがって、より多くの症例で急性効果が速やかに得られる治療法は、長期的にも有用性が高い可能性があり期待される。そのひとつとして、bi-level PAP が挙げられる。bi-level PAP に関しては、以前より CSA の治療としての有用性が確認されており、心機能に対しても有効である可能性が示唆されていた。これは、CPAP 同様に鼻マスクを装着して行う治療方法であり、CPAP とは、吸気時、呼気時の圧が変わり陽圧が二層性である点、自発呼吸が消失してもバックアップ換気が行われるという点で異なる。我々はこの bi-level PAP が CSA のみならず心不全に対しても有用であった症例を経験し、その後いくつかの検討を行った。まず、bi-level PAP による CSA 治療が、心機能改善に対して有効であ

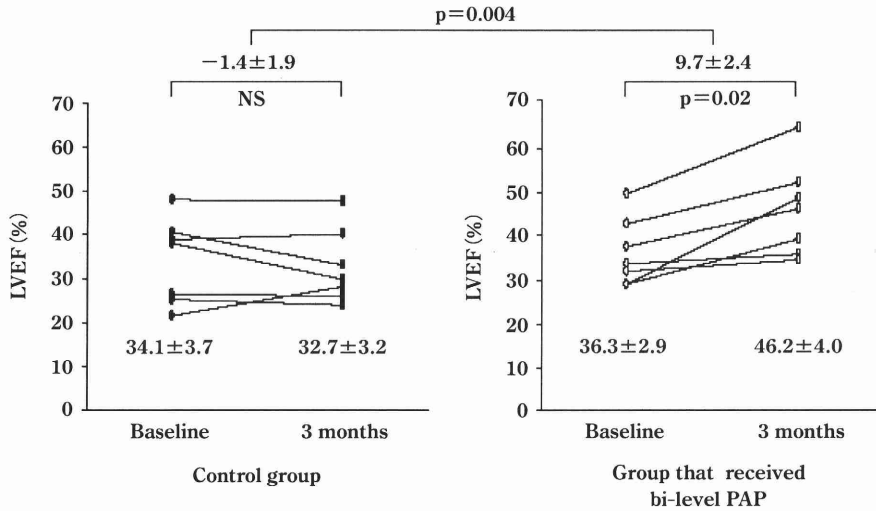


図2 Bi-level PAPによるCSA治療開始前と3ヵ月後のLVEFの変化

対照群(CSA治療なし)に比べbi-level PAPによるCSA治療を加えた群では、3ヵ月後にLVEFの有意な改善を認めた。(文献17より引用)

るか否かを検討し、少数例の検討結果であったものの、LVEF、BNP濃度、僧房弁逆流などの改善を来すこと確認した(図2)¹⁷⁾。その後、別の症例群で、CPAP “non-responder” に対して、bi-level PAPを導入し、その効果を検討し、CSAの改善のみならず、LVEFなどの改善効果も期待できることを報告した¹⁸⁾。このようなことから、CSAの治療において、bi-level PAPは、CPAP “non-responder” を含むすべてのCSA症例で有用である可能性があり、今後が期待される治療方法である。

さらに、最近では、無呼吸と過呼吸で呼吸補助の程度を変化させる新しいデバイス(Adaptive servo ventilator: ASV)の有用性も検討され、CSAの改善に関してはCPAP、従来のbi-level PAPと比較して最も有効であることを報告している¹⁹⁾。これは、従来のbi-level PAPと非常に類似したデバイスであるが、無呼吸時と過呼吸時に二層性陽圧の程度が自動的に変動するように設定されており、よりCSAに適合したデバイスである。さらに慢性心不全患者においてナトリウム利尿ペプチドが改善することや²⁰⁾、LVEFやQOLをCPAPと比較して有意に改善するなどの効果も報告されている²¹⁾。本邦でも最近になりASVのうち、新たに開発されたデバイスが使用可能となった。我々は、このデバイスを使用して、過去にCPAPもしくはbi-level PAPでCSAの改善が不十分な症例における有用性

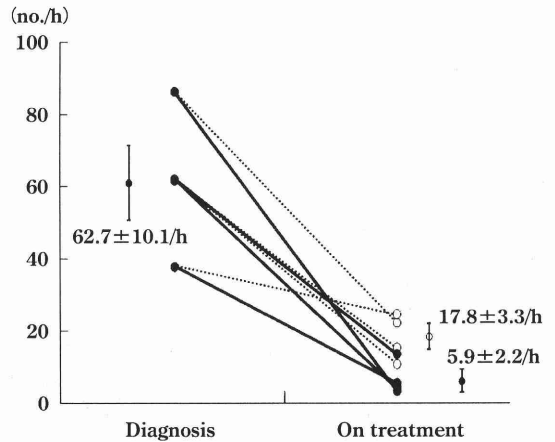


図3 CSAに対するASVの効果

CPAPおよび従来のbi-level PAPでCSA(過呼吸に引き続く中枢性無呼吸低呼吸指数を縦軸としている)が残存している(17.8回/h)にも拘らず、ASV治療時は著明に低下しており(5.9回/h)、CPAPおよび従来のbi-level PAPによる治療時と比較し有意に改善させている(17.8 vs 5.9回/h, p=0.047)。

○: CPAPおよび従来のbi-level PAPによる治療時
●: 無治療時とASVによる治療時

(文献22より引用)

を報告した。4例と少数の経験ではあるものの、いずれにおいても速やかなCSAの改善効果を認め(図3)²²⁾、新たな治療法として大いに期待される。

文 献

- 1) Omura T, Iwama Y, Kasai T, et al: Sleep-disordered breathing is an independent predictor of poor prognosis in patients with congestive heart failure. *Circulation* 2003; 108 (Suppl IV): IV-343.
- 2) Shahar E, Whitney CW, Redline S, et al: for the sleep heart health study research group. 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.
- 3) Javaheri S, Parker TJ, Liming JD, et al: Sleep apnea in 81 ambulatory male patients with stable heart failure. Types and their prevalences, consequences, and presentations. *Circulation* 1998; 97: 2154-9.
- 4) Sin DD, Fitzgerald F, Parker JD, et al: Risk factors for central and obstructive sleep apnea in 450 men and women with congestive heart failure. *Am J Respir Crit Care Med* 1990; 160:1101-6.
- 5) Kaneko Y, Floras JS, Usui K, et al: Cardiovascular effects of continuous positive airway pressure in patients with heart failure and obstructive sleep apnea. *N Engl J Med* 2003; 348: 1233-41.
- 6) Mansfield DR, Gollogly NC, Kaye DM, et al: Controlled trial of continuous positive airway pressure in obstructive sleep apnea and heart failure. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 169: 361-6.
- 7) Kasai T, Narui K, Dohi T, et al: The efficacy of continuous positive airway pressure in non-obese patients with obstructive sleep apnea and heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47 (Suppl A): 56A.
- 8) Lanfranchi PA, Braghiroli A, Bosimini E, et al: Prognostic value of nocturnal Cheyne-Stokes respiration in chronic heart failure. *Circulation* 1999; 99: 1435-40.
- 9) Sin DD, Logan AG, Fitzgerald FS, et al: Effects of continuous positive airway pressure on cardiovascular outcomes in heart failure patients with and without Cheyne-Stokes respiration. *Circulation* 2000; 102: 61-6.
- 10) Javaheri S: Acetazolamide improves central sleep apnea in heart failure: a double-blind, prospective study. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173: 234-7.
- 11) Steens RD, Millar TW, Su X, et al: Effect of inhaled 3% CO₂ on Cheyne-Stokes respiration in congestive heart failure. *Sleep* 1994; 17: 61-8.
- 12) Hanly PJ, Millar TW, Steljes DG, et al: The effect of oxygen on respiration and sleep in patients with congestive heart failure. *Ann Intern Med* 1989; 111: 777-82.
- 13) Sasayama S, Izumi T, Seino Y, et al: Effects of nocturnal oxygen therapy on outcome measures in patients with chronic heart failure and Cheyne-Stokes respiration. *Circ J* 2006; 70: 1-7.
- 14) Naughton MT, Liu PP, Bernard DC, et al: Treatment of congestive heart failure and Cheyne-Stokes respiration during sleep by continuous positive airway pressure. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151: 92-7.
- 15) Bradley TD, Logan AG, Kimoff RJ, et al: Continuous positive airway pressure for central sleep apnea and heart failure. *N Engl J Med* 2005; 353: 2025-33.
- 16) Javaheri S: Effect of continuous positive airway pressure on sleep apnea and ventricular irritability in patients with heart failure. *Circulation* 2000; 101: 392-7.
- 17) Kasai T, Narui K, Dohi T, et al: Efficacy of nasal-bi-level positive airway pressure in congestive heart failure patients with Cheyne-Stokes respiration and central sleep apnea. *Circ J* 2005; 69: 913-21.
- 18) Dohi T, Narui K, Kasai T, et al: Noninvasive pressure preset ventilation for the treatment of heart failure with central sleep apnea not responding to continuous positive airway pressure. *Circulation* 2004; 110 (Suppl III): III-366.
- 19) Teschler H, Dohring J, Wang YM, et al: Adaptive pressure support servo-ventilation: a novel treatment for Cheyne-Stokes respiration in heart failure. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 614-9.
- 20) Pepperell JC, Maskell NA, Jones DR, et al: A randomized controlled trial of adaptive ventilation for Cheyne-Stokes breathing in heart failure. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168: 1109-14.
- 21) Philippe C, Stoica-Herman M, Drouot X, et al: Compliance with and effectiveness of adaptive servoventilation versus continuous positive airway pressure in the treatment of Cheyne-Stokes respiration in heart failure over six months period. *Heart* 2006; 92: 337-42.
- 22) Kasai T, Narui K, Dohi T, et al: First experience of using new adaptive servo-ventilation device for Cheyne-Stokes respiration with central sleep apnea among Japanese patients with congestive heart failure: report of 4 clinical cases. *Circ J* 2006; 70: 1148-54.