

特集

心不全における睡眠呼吸障害

安藤 真一*

はじめに

心不全にチェインストークス呼吸(CSR)を中心とした中枢性睡眠時無呼吸(CSA)が合併することは、周知の事実であるが、そのほかに、心不全患者では、元来肥満などをもとにした生活習慣病があり、閉塞性睡眠時無呼吸(OSA)の合併も多い^{1,2)}。OSAを合併する心不全患者ではOSAを合併しない群と比較して予後が不良であること³⁾や元来健康なOSA患者でも、睡眠呼吸障害の程度に応じて将来の心不全の発症率が異なり、重症患者では睡眠呼吸障害のない群と比較して有意に高率に心不全を発症することが報告されている(図1)⁴⁾。いずれの群においても、その治療として経鼻式持続陽圧呼吸療法(CPAP)をはじめとする陽圧呼吸を用いた治療が行われるようになってきた。本特集では、こうした特にOSAと心不全の関連、および陽圧治療と心不全に関しての知見を整理する。

OSAの心臓に対する影響

OSAは主に3つの機序を介して心機能に悪影響を与えているものと考えられている。一つは、閉塞時に吸気努力を行う結果生じる胸腔内圧の低下を介するものである。この陰圧は、高いときには -50mmHg を越すこともあり、心収縮から見ると心臓の外部より吸引されていることとなり、左心系に負担がかかり心機能が低下する⁵⁾。一方では、吸気に伴い急速に静脈還流が増加するが、これによる右心系の拡大は、心室中隔の変形を通じて左心機能を一過性に低下させることとなる⁶⁾。こうした左心系への負担は特に心不全患者で顕著であり、実験的に行った15秒間の陰圧負荷が終了したのちにも、正常人と比較して長時間心拍出量の低下を招くことが報告されている(図2)⁷⁾。動物実験でも、胸腔内を陰圧にすることにより、左心室壁の圧較差が拡大して左室の容積が増加し、一回心拍出量

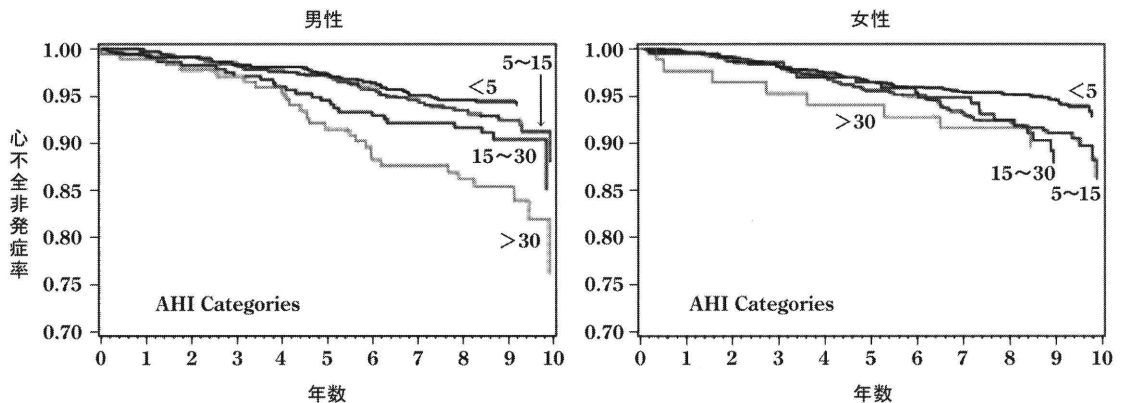


図1 閉塞性睡眠呼吸障害と将来の心不全の発症率⁴⁾
無呼吸低呼吸指数(AHI)の上昇とともに、特に男性では心不全の発症が増加する。

*九州大学病院睡眠時無呼吸センター

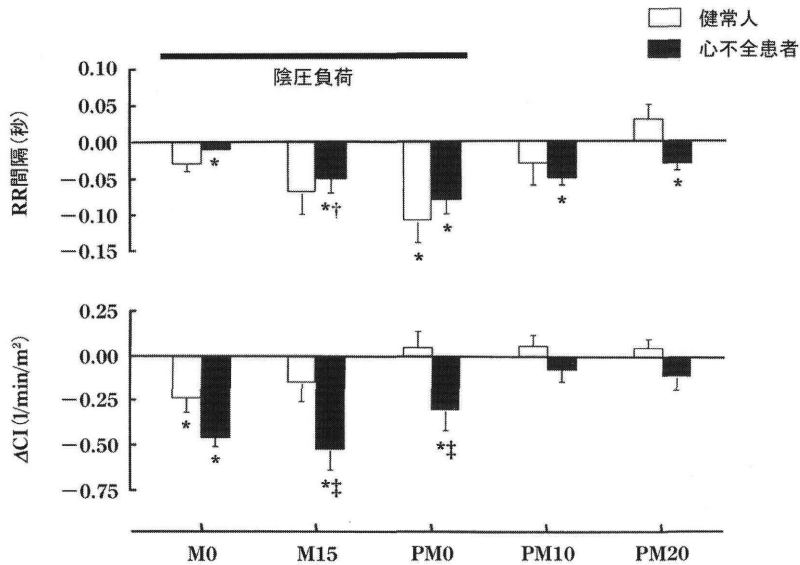


図2 実験的胸腔内陰圧負荷の影響⁷⁾

陰圧により心拍出量は直ちに低下するが、陰圧解除により正常人では直ちに心拍出量は元のレベルに復するのに対して、心不全患者ではその影響が長く残存する。

が低下することが示されている⁸⁾。

次に心機能に悪影響を及ぼすと考えられるのは、低酸素とそれに関連した交感神経系の亢進である。OSAの生じている最中には酸素飽和度は低下するが、人や動物において酸素飽和度の低下は呼吸数を増加させ交感神経活動を増加させる^{9~11)}ことが知られている。また、心不全患者においてBNPレベルを一晩中モニターして、睡眠呼吸障害との関連を検討した結果によれば、90%以下の酸素飽和度になっている時間とBNPレベルが相関し、呼吸が止まることそのものとは関連がないことが示されており¹²⁾、低酸素が交感神経系の更なる亢進や心筋負荷を生じていることがわかる。また、前述のような1回拍出量の低下に対しては、当然圧反射を介しても交感神経系は亢進するものと考えられる。

さらには、呼吸停止による肺周囲の伸展受容器への入力停止は、反射的に交感神経活動を亢進させる(図3)¹³⁾。

以上のように、OSAは夜間に胸腔内を陰圧にし、また、肺の伸展を不十分にし、かつ低酸素状態を生じさせる結果、心機能に負荷をかけ、このことは特に心不全を生じているような状況においては不利に作用するものと考えられる。更に、こうした夜間の負荷の結果、昼間においてもOSA合併心

不全患者は、CSR合併心不全とともに、正常呼吸群より筋交感神経活動が亢進していることも示されており¹⁴⁾、夜間の負荷が一日中持ち越される機序は現時点では不詳であるものの、一日を通じて過度の交感神経活動にさらされている。ただし、心臓交感神経活動をMIBG心筋シンチグラムで検討した結果によれば、心臓の交感神経活動はCSRのある患者群では亢進しているものの、OSA合併の心不全患者群では正常群と有意の差は認められなかったと報告されており¹⁵⁾、臓器によって心不全患者に対するOSAの影響に差があると考えられる。

心不全患者での陽圧呼吸療法の意義

心不全患者に陽圧治療を行うことで状態が改善することは、慢性心不全に対する作用が議論され始める以前から、急性心不全に対する治療で知られていた。陽圧呼吸を行えば、うっ血などによって狭窄を来している気道が物理的に拡張せられて、気道抵抗が低下することは以前から知られていた。吸気圧補助のある陽圧呼吸療法では吸気時の仕事量が低下することは直感的に理解できるが、気道に一定の呼気終末圧をかけているだけのCPAPでも吸気時の仕事量が低下することが示されている¹⁶⁾。また、静脈血液の流入低下と心室への

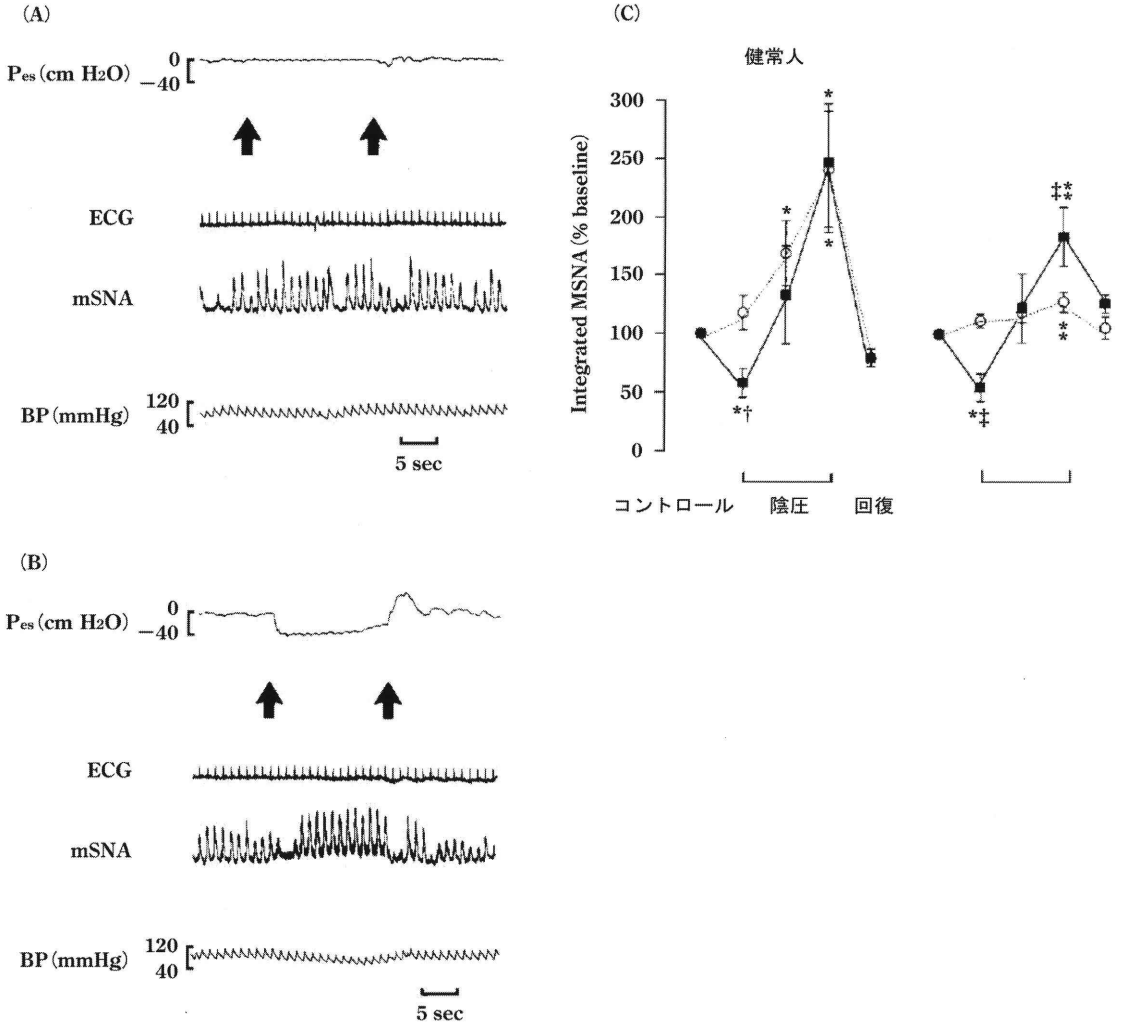


図3 人為的な呼吸停止(A)や胸腔内陰圧(B)による交感神経系の活動亢進¹³⁾

呼吸停止だけでも正常人では大きく交感神経活動が亢進する。心不全患者では、元来交感神経活動は亢進しているため呼吸停止の影響は正常人に比し小さいが、陰圧負荷を行うと更なる交感神経活動の亢進が認められる(C)。Pes: 食道内圧 mSNA: 筋交感神経活動

胸腔内からの圧迫によると考えられる心室の縮小もMRIによる検討により報告され(図4)¹⁷⁾、特に高度の不全心では心室の縮小は心収縮力の向上をもたらすものと考えられる。また、CPAPやそのほかの陽圧呼吸器による治療は、僧帽弁閉鎖不全がある患者で逆流の改善を示す場合があることも報告されている(図5)^{18,19)}。これはおそらくは僧帽弁尖の位置が心室縮小などの結果元来の方に変位するために僧帽弁閉鎖の改善が生じている結果であると考えられる。

心不全患者でのCPAPを用いた陽圧呼吸療法

OSAを合併した心不全患者では当然CPAPによってOSAが改善するが、CSR合併患者においてもCPAPという一定の圧を加えるだけの陽圧呼吸で呼吸の正常化がもたらされるという報告は1995年に既に公表されていた(図6)²⁰⁾。この原因としては、前節に述べたような呼吸そのものに対する影響と循環動態の改善を通じたものがあるものと考えられるが、現時点に至るまで、どの要因がどの程度関与して呼吸改善がもたらされているかは明ら

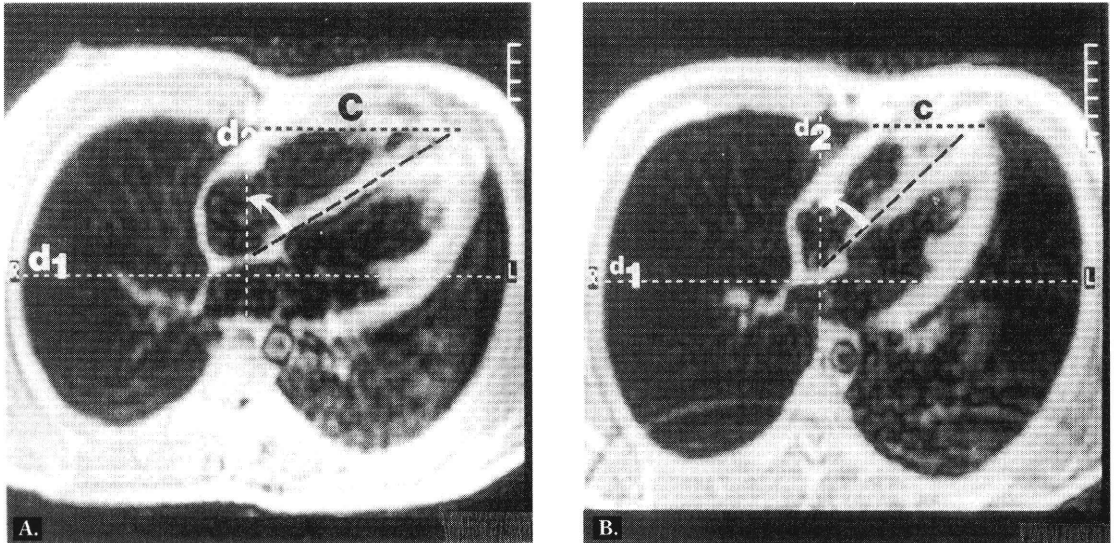


図4 CPAPによる心室の縮小(MRIによる検討)¹⁷⁾

7cmH₂OのCPAP圧では有意の変化を認めなかったが、15cmH₂OのCPAP圧を30分かけることにより左室の縮小(B)が認められている。

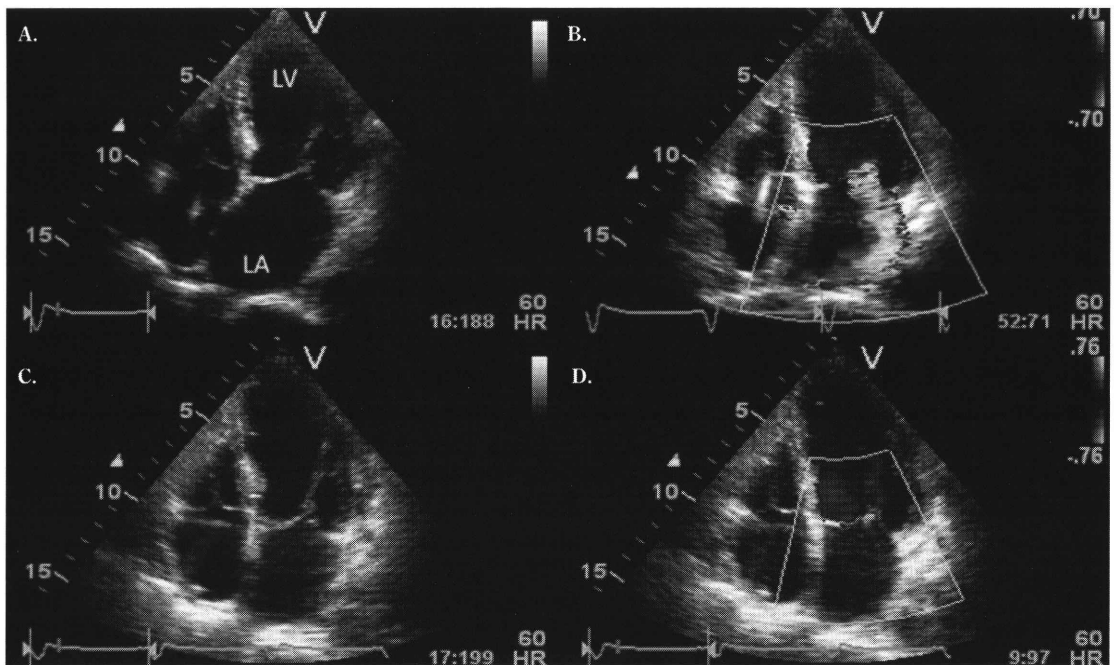


図5 サーボ制御圧感知型人工呼吸器(Adaptive servo-ventilator: ASV)による慢性期の僧房弁逆流の減少¹⁹⁾
治療前(A, B)にみられていた僧房弁の逆流はASV治療後(C, D)に消失していた。

かではない。OSAを有する心不全患者にCPAP治療を行うと、心拍出率の改善が認められることが報告されている(図7)²¹⁾。したがって、OSAが主体の患者であれば、通常のOSA患者と同様に考えて

加療を行ってよいものと考えられた。しかしながら、その後に発表されたCANPAP研究ではCSRのある患者に一律にCPAPを行った結果、予後の改善は認められないことが報告されている²²⁾。前述の

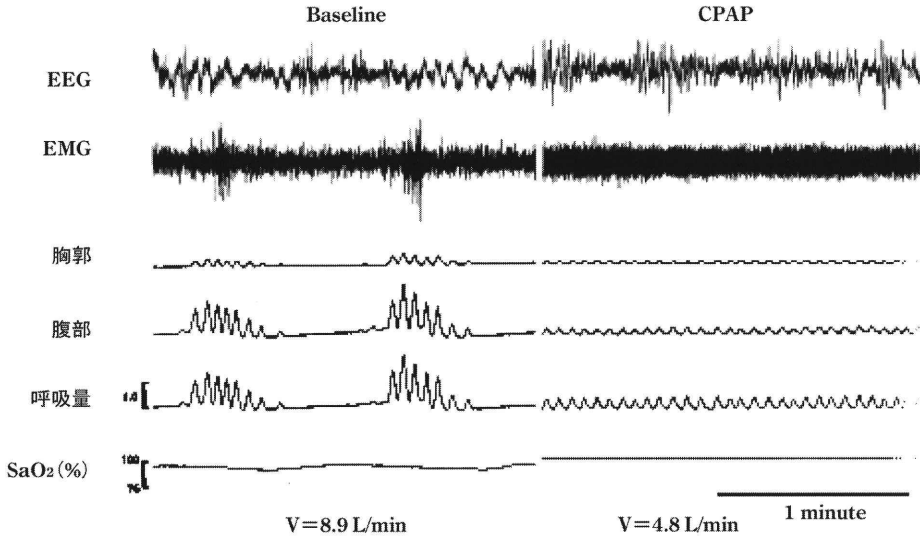


図6 CPAPによるCSRの安定化²⁰⁾
 CSRを有する心不全患者に10cmH₂OのCPAPを1ヵ月用いた後の呼吸安定化。

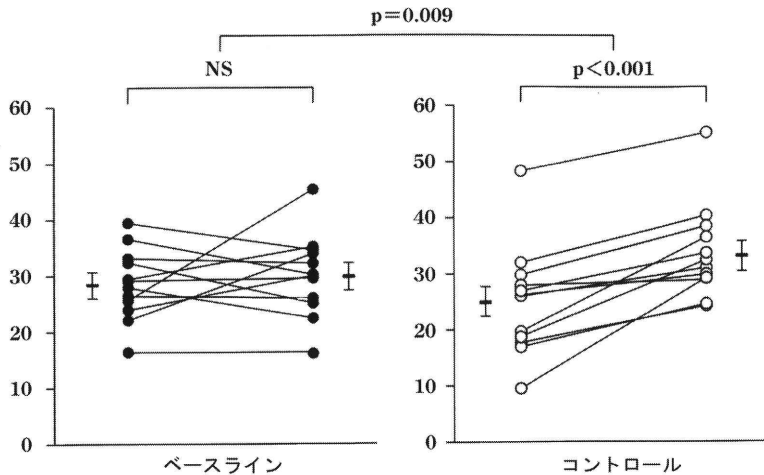


図7 OSAのある心不全患者へのCPAP治療²¹⁾
 3ヵ月の治療によって左室駆出率の改善が認められた。

OSA患者での結果は予後改善についてのものではないが、CANPAP研究の結果は、OSA患者での結果と異なり一般にさらに高度の心機能障害を有するCSA患者では、特別な注意を払って加療を行わなければならないことを意味していると考えられる。翌年発表されたCANPAP研究のサブ解析によると(図8)²³⁾、AHIがCPAP治療によって15/時以下に低下していた群では予後が良かったものの、逆にAHIが15/時以上残存していた群では、予後は改善せずむしろ悪化しているようにも見える。この結果は、CSRを十分に取り去る治療が極めて

重要であり、これが不十分であったので、そうした患者では予後の改善がなかったと理解することができる。

圧補助機構を有する陽圧呼吸治療器による治療

以上のようなCANPAP研究での結果のため、CPAPで不十分にしか中枢性の睡眠呼吸障害が改善しない患者に対しては、患者が自発呼吸をしているときにはCPAPによって閉塞を取るだけの圧を与え、中枢性無呼吸を生じた際には圧補助によって強制的に呼吸を促すことによって中枢性無呼

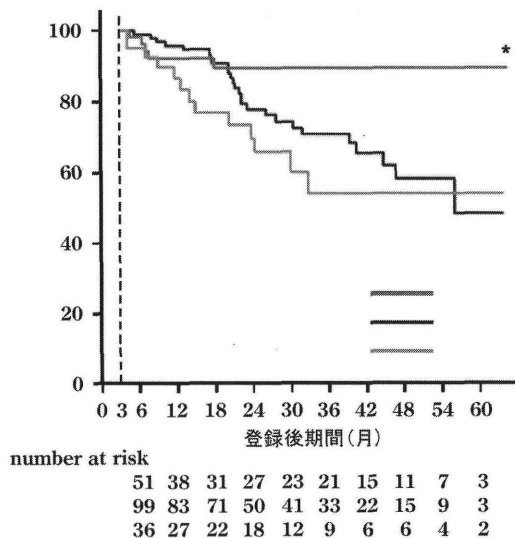


図8 CANPAP 研究のサブ解析²³⁾

中枢性無呼吸が抑制された群では予後改善を認めただのに対して、抑制されなかった群では改善が認められなかった。

吸を取り除く圧補助機構を用いた陽圧呼吸治療が有用であると信じられるようになった。こうした目的には2相性陽圧呼吸やサーボ制御圧感知型人工呼吸器(Adaptive servo-ventilator: ASV)があるが、最近ではASVが心機能^{24,25)}や予後の改善²⁶⁾に対して特に有効であると考えられている。ASVでは、製造会社によって多少の機能の差はあるものの、基本的には自動的にかつ瞬時に無呼吸を閉塞性であるか中枢性であるかを判別し、その結果によって圧補助機構により不足している分だけ呼吸量を補うことができる。

他方、CANPAPの結果は別の解釈も可能である。それは、CANPAPで採用された10cmH₂OというCPAP圧は、ある種の心臓の状態の患者には不相当であったかもしれないということである。胸腔内を陽圧にすると静脈還流が低下することは前述したが、利尿剤などを用いた加療によって左房圧が十分低下しているような心不全患者では、過剰な陽圧を負荷することは心拍出量の低下を招くことは古くから知られている(図9)²⁷⁾。梶井らによると、急性肺水腫のように重篤な状況の心不全患者の急性治療として用いられた圧設定を見ると、大半の患者で6cmH₂O以下の呼気終末圧で治療可能であった²⁸⁾。このことは、心不全の陽圧治療に用いる圧としては、一律に10cmH₂Oというのは高す

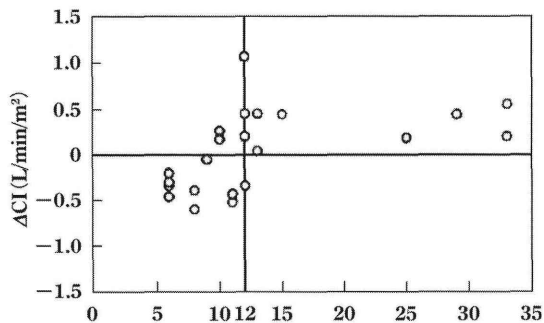


図9 肺動脈楔入圧(PCWP)による陽圧治療の影響の差²⁷⁾

10cmH₂OのCPAPを心不全患者に適用すると、ベースラインのPCWPが12mmHgより低い患者群では心係数(CL)が低下し、逆にPCWPが12mmHgよりも高い群では心係数は増加した。

ざる可能性があり、実際我々の検討でも8cmH₂Oですら低いPCWP患者では心係数を低下させることとなり、呼気終末圧としては4~6cmH₂O位の圧が適当であるとの結論を得ている(未発表)。

実際、ASVは睡眠呼吸障害の有無に拘らず、患者の予後を改善している可能性が示唆されており²⁶⁾、陽圧呼吸療法によってCSRを取り除いていることの意義は、逆にはっきりしなくなっているのが現状である。

今後の展望

以上にまとめた如く、少なくともある種の心不全に対して陽圧呼吸療法は確実に有効であると考えられるが、現時点では、どの患者に対してどの設定を用いればよいかの結論がないままに、治療が先行している。中には、不適当な圧設定によって不利益を被る患者がいる可能性もあり、今後、こうした生理学的検討が十分行われて、更に有効性を高めた治療法となることが期待される。

文 献

- 1) 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* 1999; 160: 1101-6.
- 2) 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.
- 3) Wang H, Parker JD, Newton GE, et al: Influence of

- obstructive sleep apnea on mortality in patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49: 1625-31.
- 4) Gottlieb DJ, Yenokyan G, Newman AB, et al: Prospective study of obstructive sleep apnea and incident coronary heart disease and heart failure: the sleep heart health study. *Circulation* 2010; 122: 352-60.
 - 5) Buda AJ, Pinsky MR, Ingels NB Jr, et al: Effect of intrathoracic pressure on left ventricular performance. *N Engl J Med* 1979; 301: 453-9.
 - 6) Shiomi T, Guilleminault C, Stoohs R, et al: Leftward shift of the interventricular septum and pulsus paradoxus in obstructive sleep apnea syndrome. *Chest* 1991; 100: 894-902.
 - 7) Bradley TD, Hall MJ, Ando S, et al: Hemodynamic effects of simulated obstructive apneas in humans with and without heart failure. *Chest* 2001; 119: 1827-35.
 - 8) Parker JD, Brooks D, Kozar LF, et al: Acute and chronic effects of airway obstruction on canine left ventricular performance. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 1888-96.
 - 9) Morgan BJ, Crabtree DC, Palta M, et al: Combined hypoxia and hypercapnia evokes long-lasting sympathetic activation in humans. *J Appl Physiol* 1995; 79: 205-13.
 - 10) Somers VK, Mark AL, Zavala DC, et al: Influence of ventilation and hypocapnia on sympathetic nerve responses to hypoxia in normal humans. *J Appl Physiol* 1989; 67: 2095-100.
 - 11) Chen L, Shi Q, Scharf SM: Hemodynamic effects of periodic obstructive apneas in sedated pigs with congestive heart failure. *J Appl Physiol* 2000; 88: 1051-60.
 - 12) Gottlieb JD, Schwartz AR, Marshall J, et al: Hypoxia, not the frequency of sleep apnea, induces acute hemodynamic stress in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54: 1706-12.
 - 13) Bradley TD, Tkacova R, Hall MJ, et al: Augmented sympathetic neural response to simulated obstructive apnoea in human heart failure. *Clin Sci (Lond)* 2003; 104: 231-8.
 - 14) Spaak J, Egri ZJ, Kubo T, et al: Muscle sympathetic nerve activity during wakefulness in heart failure patients with and without sleep apnea. *Hypertension* 2005; 46: 1327-32.
 - 15) Tamura A, Ando S, Goto Y, et al: Washout rate of cardiac iodine-123 metaiodobenzylguanidine is high in chronic heart failure patients with central sleep apnea. *J Card Fail* 2010; 16: 728-33.
 - 16) Naughton MT, Rahman MA, Hara K, et al: Effect of continuous positive airway pressure on intrathoracic and left ventricular transmural pressures in patients with congestive heart failure. *Circulation* 1995; 91: 1725-31.
 - 17) Leithner C, Podolsky A, Globits S, et al: Magnetic resonance imaging of the heart during positive end-expiratory pressure ventilation in normal subjects. *Crit Care Med* 1994; 22: 426-32.
 - 18) Tkacova R, Liu PP, Naughton MT, et al: Effect of continuous positive airway pressure on mitral regurgitant fraction and atrial natriuretic peptide in patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30: 739-45.
 - 19) Haruki N, Takeuchi M, Kaku K, et al: Comparison of acute and chronic impact of adaptive servo-ventilation on left chamber geometry and function in patients with chronic heart failure. *Eur J Heart Fail* 2011; 13: 1140-6.
 - 20) 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.
 - 21) 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.
 - 22) 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.
 - 23) Arzt M, Floras JS, Logan AG, et al: Suppression of central sleep apnea by continuous positive airway pressure and transplant-free survival in heart failure: a post hoc analysis of the Canadian Continuous Positive Airway Pressure for Patients with Central Sleep Apnea and Heart Failure Trial (CANPAP). *Circulation* 2007; 115: 3173-80.
 - 24) Oldenburg O, Schmidt A, Lamp B, et al: Adaptive servoventilation improves cardiac function in patients with chronic heart failure and Cheyne-Stokes respiration. *Eur J Heart Fail* 2008; 10: 581-6.
 - 25) Kasai T, Usui Y, Yoshioka T, et al: Effect of flow-triggered adaptive servo-ventilation compared with continuous positive airway pressure in patients with chronic heart failure with coexisting obstructive sleep apnea and Cheyne-Stokes respiration. *Circ Heart Fail* 2010; 3: 140-8.
 - 26) Koyama T, Watanabe H, Igarashi G, et al: Short-term prognosis of adaptive servo-ventilation therapy in patients with heart failure. *Circ J* 2011; 75: 710-2.
 - 27) Bradley TD, Holloway RM, McLaughlin PR, et al: Cardiac output response to continuous positive airway pressure in congestive heart failure. *Am Rev Respir Dis* 1992; 145: 377-82.
 - 28) Momii H, Tashima Y, Kadokami T, et al: Experience of step-wise protocol using noninvasive positive pressure ventilation for treating cardiogenic pulmonary edema. *Eur J Emerg Med* 2011; in press.