

循環器疾患と睡眠呼吸障害： 新たな治療戦略 ASV の意義とは

西坂麻里*¹, 安藤眞一*²

はじめに

近年、心不全をはじめとする様々な心血管疾患に高率に睡眠呼吸障害 (Sleep disordered breathing: SDB) が合併すること、ひいては心血管疾患の発症と進展に大きく関与する可能性が知られるようになった。循環器診療領域における SDB マネージメントの重要性が認識されるようになり、この現実を反映した 2008 年米国での「AHA/ACC による睡眠時無呼吸と心血管病変に関するガイドライン」¹⁾ 発表に次いで、我が国でも 2 年遅れて日本循環器学会から「循環器領域における睡眠呼吸障害の診断・治療に関するガイドライン」²⁾ が出版された。

SDB に対しては、主に閉塞性障害においては持続陽圧呼吸 (Continuous positive airway pressure: CPAP) 療法が、中枢性障害には在宅酸素療法 (Home oxygen therapy: HOT) が治療の主体であった。これらに加えて、2007 年から主に心不全に合併した SDB を対象として非侵襲的人工呼吸器であるサーボ制御圧感知型人工呼吸器 (Adaptive servo ventilation: ASV) が治療の Option として加わり、心不全の非薬物治療の大きな一端を担っている。

しかしながら、SDB の診断と治療介入の浸透は循環器専門施設においても施設間で大きな乖離があり、概して不十分な現状であるといわざるを得ない。

ASV の適応と導入のタイミング、至適圧の設定

なども、いまだ十分検討されているとは言い難い現状である。

本稿では ASV 治療の現状と限界、今後の課題について自験例を踏まえて概説する。

睡眠呼吸障害の定義と分類

睡眠呼吸障害 (Sleep disordered breathing: SDB) とは、睡眠中に一過性の呼吸異常または障害が断続的に出現する病態である。従来使用され、より浸透しているであろう睡眠時無呼吸症候群 (Sleep apnea syndrome: SAS) という語は、症候群の名の通り、症候や症状を伴うことを前提とした疾患名称である。これに対し、高血圧を含む心血管疾患との関連を検討した臨床研究の成果・エビデンスでは自覚症状の有無を考慮しておらず、概して客観的重症度指標である夜間睡眠ポリソムノグラフィ (Polysomnography: PSG) で得られる無呼吸低呼吸指数 (Apnea hypopnea index: AHI) などにより判断しているものが主体である。この点を踏まえた前述の日本循環器学会によるガイドラインに準じ、本稿でも可能な限り SDB という語を用いることとする。

表1に SDB の睡眠障害国際分類第 2 版 (ICSD-2) 診断分類³⁾を示す。

自覚症状の有無を問わずに AHI ≥ 5 のものが SDB と定義され、閉塞型呼吸イベントが優位のものを閉塞性睡眠時無呼吸 (Obstructive sleep apnea: OSA)、中枢型呼吸イベントが優位のものを中枢性睡眠時無呼吸 (Central sleep apnea: CSA) と大別される。また、後者のうち、10 分以上持続する漸増漸減の呼吸パターンを伴ったものを Cheyne Stokes 呼吸を伴う中枢性睡眠時無呼吸 (Central sleep apnea

*^{1,2}九州大学病院睡眠時無呼吸センター

*¹九州大学大学院医学研究院循環器内科

Conflict of Interest: Having been received unrestricted funding for operational costs and research activities from Philips Respironics and Teijin Home Healthcare Inc.

表1 睡眠呼吸障害(SDB)国際分類第2版 (ICSD-2)診断分類(文献2より引用)

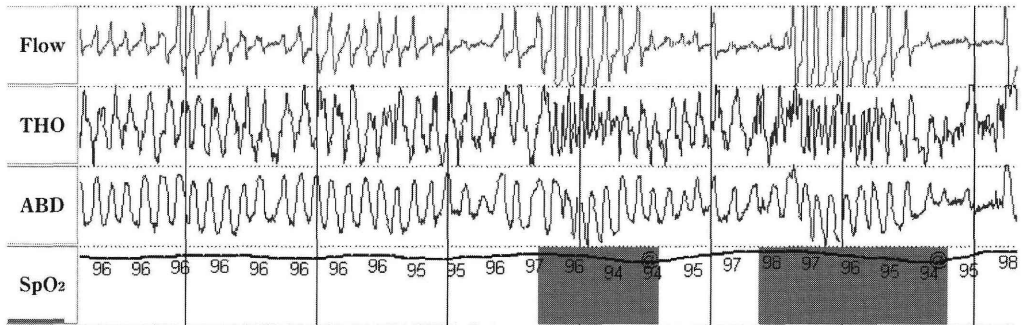
- 1) 中枢性睡眠時無呼吸症候群
 - ・原発性中枢性無呼吸
 - ・病的状態による他の中枢性無呼吸
チェーン・ストークス呼吸パターン
高地での周期性呼吸
上記でない中枢性無呼吸
 - ・薬物、物質による中枢性無呼吸
 - ・乳児の原発性睡眠時無呼吸
- 2) 閉塞性睡眠時無呼吸症候群
 - ・閉塞性無呼吸(成人)
 - ・閉塞性無呼吸(小児)
- 3) 睡眠関連低換気/低酸素症候群
 - ・睡眠関連非閉塞性肺泡低換気, 特発性
 - ・先天性中枢性肺泡低換気症候群
- 4) 病的状態による睡眠関連低換気/低酸素
 - ・肺実質あるいは血管疾患による睡眠関連低換気/低酸素
 - ・下気道閉塞による睡眠関連低換気/低酸素
 - ・神経筋あるいは胸壁疾患による睡眠関連低換気/低酸素
- 5) 他の睡眠呼吸障害
 - ・分類不能

with Cheyne-Stokes respiration: CSR-CSA) と呼ぶ。

従来これらは別個の疾患としてとらえられ、前者は CPAP もしくは外科的手術治療、後者は、その効果は不十分なが酸素療法もしくは保険適応があるアセタゾラミド、適応外であるテオフィリンやセロトニン再吸収阻害薬などによる薬物治療の適応とされてきた。近年、殊にこの10年ほどの臨床研究・疫学の蓄積から、これらは互いに独立したものでなく、多くの場合混在し(混合性睡眠時無呼吸(mixed sleep apnea)), 経過により、その組成が変化する一連の病態であること、また、OSAとしてCPAP治療中にCSA-CSRが出現してくる複合性睡眠時無呼吸(Complex SAS: CompSAS)(図1)^{4,5)}などの病態も明らかになってきた。

このような場合にはCPAPもしくはHOTのみでは不十分であるし、心不全を背景疾患に有する場合には、OSAを管理するために必要なだけの陽圧治療が困難であることも稀ではない^{6,7)}。後述するように、長期予後の観点から必ずしもCPAPが有用でない症例も存在する^{8,9)}ことも明らかとなってきた。

CPAP(-)



CPAP(+)

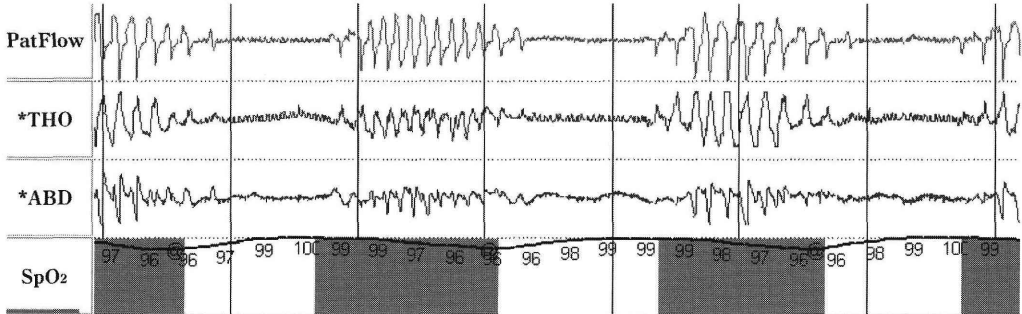


図1 複合性睡眠時無呼吸症候群(Comp SAS)の1例(文献2より引用)

Flow: 気流, THO: 胸郭運動, ABD: 腹部運動, SpO2: 酸素飽和度. CPAP治療前[CPAP(-)]には閉塞性睡眠時無呼吸症候群であったものが, CPAP治療[CPAP(+)]時には中枢性睡眠時無呼吸症候群に変化している。

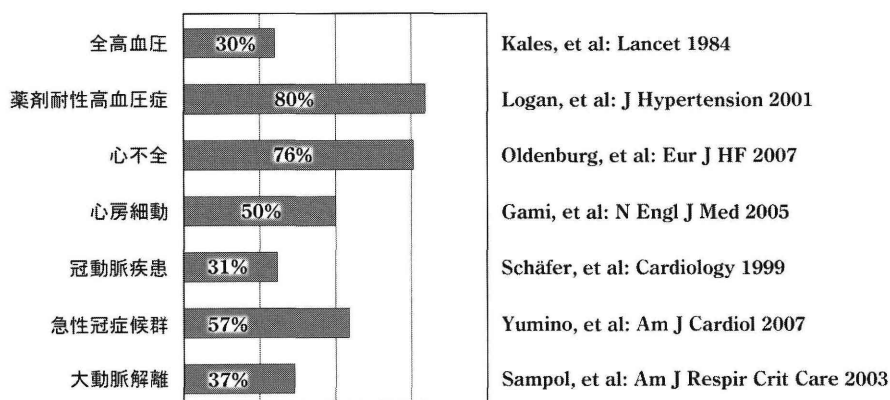


図2 各心血管疾患における睡眠呼吸障害合併頻度(文献2より引用)

適切な治療を行うためには、個々の患者のSDBの病態、合併する心血管疾患など患者特性を十分に考慮する必要がある。

循環器疾患領域における睡眠呼吸障害治療の意義と現状

SDBが、肥満や高血圧、耐糖能異常、脂質異常などの冠動脈危険因子のみならず、冠動脈疾患や心不全、不整脈や脳血管障害などの心血管障害そのものの発症に深く関連することは広く知られる事実となっている。図2に各疾患におけるSDBの有病率報告を示す²⁾。

その発症機序として、SDBに伴う覚醒反応や間歇的低酸素血症による交感神経活動の亢進に加え、前述の間歇的低酸素血症は血管内皮機能を障害することが知られている。加えて、SDBに伴う血液凝固能亢進が関与することで、動脈硬化の進行や血管内プラークの不安定化をもたらし、ことに心筋梗塞の発症に関与することが示唆されている。

また近年、レニン-アンジオテンシン-アルドステロン(RAA)系の活性化、結果として生じる体液および塩分貯留と全身一ひいては咽頭・気道浮腫による上気道閉塞がSDB増悪につながるという連関を示唆する報告が相次いでなされている^{10~12)}。

さらには数多くの研究^{13~19)}により、HOTやCPAP、ASVを用いたSDBへの積極的な治療介入が心不全の改善や心血管イベント抑制に有効であること、その機序についての報告がなされ、SDB治療そのものが循環器疾患の治療に直結することが示されている。

このように、SDBを単に呼吸器疾患としてでは

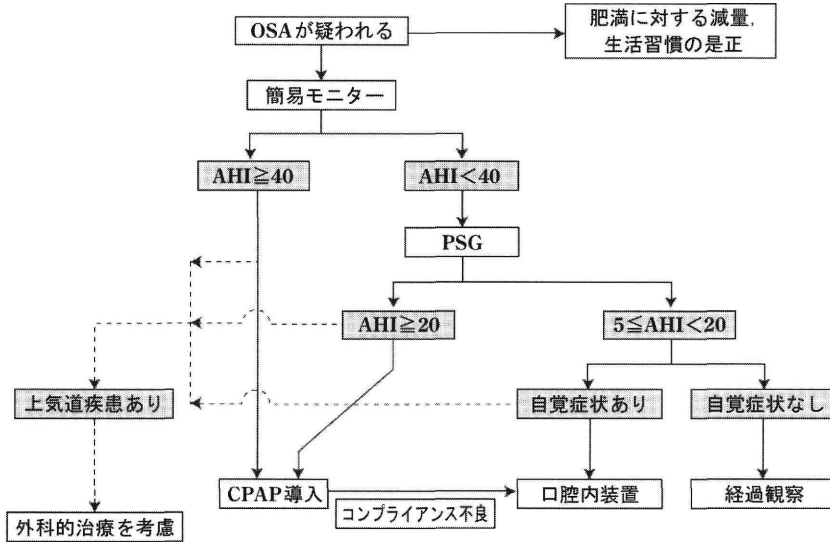
なく、循環器疾患を管理するためにコントロールすべき一要因として、その機序と疾患背景を踏まえた適切な治療を行う必要があることは理論上もはや確立された感があるが、循環器疾患の実診療の中で、診断と治療の十分な積極的努力がなされているかといえれば必ずしもそうではない。SDBに関わりづらい現状の一因を担っているのが、我が国のSDB治療に対する保険適応と実診療の困難ではなからうか。

先述の日本循環器学会ガイドラインによる、SDB治療のアルゴリズムを示す(図3)。興味深いことに、SDBはまず閉塞性(図3A)と、心不全と関連した中枢性(図3B)SDBと分類された後にそれぞれのアルゴリズムが示されている。更には閉塞性のSDBにおいては“アルゴリズムは保険制度に準拠したもので、本ガイドラインにおける医学的に妥当な診療指針とは必ずしも一致しない”とまで明言されている。ここに、現在の我が国での保険診療と実地医療の隔たりが集約されていると言っても過言ではないであろう。

まず我が国のSDBに対するCPAP治療の保険適応はPSGによる $AHI \geq 20$ が大原則である。一方で、先述の多くの臨床研究によるエビデンスを踏まえたガイドライン²⁾は、 $AHI \geq 15$ を一基準として背景にある循環器疾患または危険因子を踏まえて積極的なCPAP治療を推奨している。また、その治療至適圧についての言及はない。

また、高度左室機能低下症例で高度のSDBを合併する場合、必ずしも中枢性主体とは限らない。閉塞性主体の高度のSDBをも合併しうる。そういった場合に、OSAの解除のみを目的とした安易な

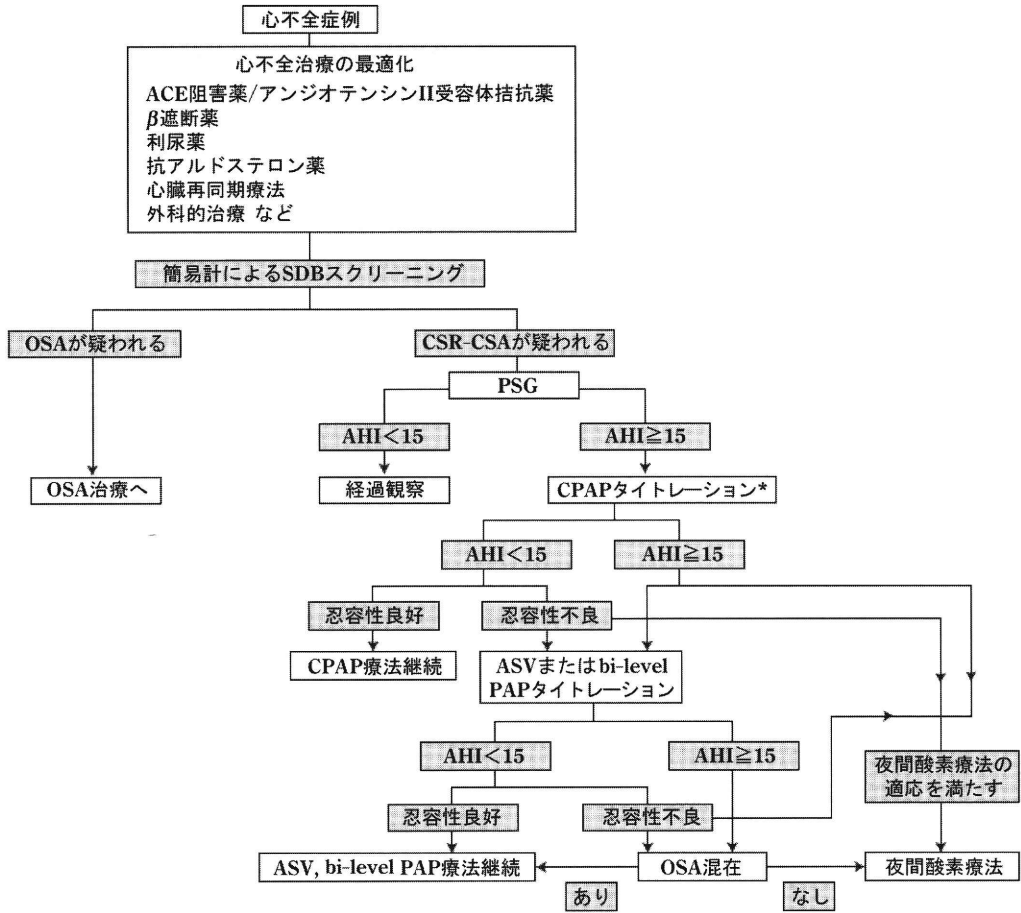
保険診療を考慮したOSA治療アルゴリズム



閉塞性睡眠時無呼吸の治療(まとめ)

クラス I	<ul style="list-style-type: none"> ・ 肥満を伴うOSA患者の減量(エビデンスレベルA) ・ 禁煙指導(エビデンスレベルB) ・ 体位性OSAに対する体位療法(エビデンスレベルB) ・ 甲状腺機能低下症や末端肥大症に合併する閉塞性睡眠時無呼吸に対するホルモン補充法(エビデンスレベルB) ・ AHI ≥ 30で心血管イベントに対する一次予防目的としてのCPAP(エビデンスレベルB) ・ AHI ≥ 15で自覚症状を有する場合、自覚症状改善目的としてのCPAP(エビデンスレベルA) ・ AHI ≥ 15で基礎疾患(高血圧, 耐糖能異常, 心不全, 虚血性心疾患, 脳血管障害など)を有する場合の基礎疾患進展抑制もしくは二次予防目的としてのCPAP(エビデンスレベルB) ・ 5 ≤ AHI < 15(軽症)のOSAおよび習慣性いびき症(非肥満例)に対する口腔内装置(エビデンスレベルB) ・ 5 ≤ AHI < 30(軽~中等症)のOSAでCPAP治療を拒否あるいは継続できない非肥満例に対する口腔内装置(エビデンスレベルB)
クラス IIa	<ul style="list-style-type: none"> ・ 就寝前の飲酒の禁止(エビデンスレベルC) ・ 体位性でないOSAに対する体位療法(エビデンスレベルC) ・ アセタゾラミド(エビデンスレベルB) ・ 15 ≤ AHI < 30で心血管イベントに対する一次予防目的としてのCPAP(エビデンスレベルB) ・ 5 ≤ AHI < 15で自覚症状を有する場合、自覚症状改善目的としてのCPAP(エビデンスレベルA) ・ 5 ≤ AHI < 30(軽~中等症)のOSAでCPAP治療を拒否あるいは継続できない肥満例に対する口腔内装置(エビデンスレベルC) ・ AHI ≥ 30(重症)のOSAでCPAP治療を拒否あるいは継続できない非肥満例に対する口腔内装置(エビデンスレベルC)
クラス IIb	<ul style="list-style-type: none"> ・ 選択的セロトニン再取り込み阻害剤(フルオキシセチン, パロキシセチン), 三環系抗うつ剤(プロトリプチリン), テオフィリン, 女性ホルモン(エビデンスレベルB) ・ 5 ≤ AHI < 15で、特に基礎疾患が存在せず、自覚症状が乏しい場合のCPAP(エビデンスレベルB) ・ AHI ≥ 30(重症)のOSAでCPAP治療を拒否あるいは継続できない肥満例に対する口腔内装置(エビデンスレベルC)
クラス III	<ul style="list-style-type: none"> ・ 中枢性睡眠時無呼吸の症例に対する口腔内装置：レベルC

図3A 閉塞性無呼吸に対する治療のアルゴリズム(文献2より改変引用)



中枢性睡眠時無呼吸の治療(まとめ)	
クラス I	<ul style="list-style-type: none"> ・ガイドラインに基づいた慢性心不全に対する最適な薬物療法(エビデンスレベルC) ・CRTの適応基準を満たした, CSAを合併する慢性心不全患者へのCRT(エビデンスレベルC) ・基礎心疾患に対する手術適応があるCSA合併患者への心臓外科手術(エビデンスレベルC) ・CPAPに忍容性がない場合のBi-level PAP(エビデンスレベルB) ・CPAPに忍容性がない場合のASV(エビデンスレベルA)
クラス IIa	<ul style="list-style-type: none"> ・NYHA III度以上でAHIが20/hr以上のCSAに対する酸素療法 ・AHIの低下と睡眠の質の向上を目的とした酸素療法(エビデンスレベルA) ・運動耐容能, 身体活動スケールの改善を目的とした酸素療法(エビデンスレベルA) ・心機能の改善を目的とした酸素療法(エビデンスレベルA) ・AHI ≥ 15で, CPAP療法によりAHI < 15に改善し, かつCPAP療法に対する忍容性が十分な場合のCPAP療法継続(エビデンスレベルB) ・CSAの改善を目的としたBi-level PAP(エビデンスレベルA)
クラス IIb	<ul style="list-style-type: none"> ・CSA自体の軽減を目的としたβ遮断剤(カルベジロール)(エビデンスレベルB) ・アセタゾラミド, テオフィリン(エビデンスレベルB) ・NYHA III度以上でAHI ≥ 20のCSAに対し予後の改善を目的とした酸素療法(エビデンスレベルB)
クラス III	<ul style="list-style-type: none"> ・CRTの適応基準を満たさない患者に対するCSAの減少のみを目的に行うCRT(エビデンスレベルC) ・CSAの減少のみを目的に行う心臓外科手術(エビデンスレベルC) ・AHI ≥ 15で, CPAP療法により有意な改善がみられない場合のCPAP療法継続(エビデンスレベルB)

図3B 心不全と関連した中枢性無呼吸に対する治療のアルゴリズム(文献2より改変引用)

高圧での CPAP 治療が、体血圧の低下など循環動態の破綻を招くことは想像に難くない。

心不全治療において CPAP や二相性非侵襲的陽圧換気療法 (Bi-level positive airway pressure: Bi-PAP) による陽圧換気が有効であるのは、胸腔内圧を陽圧にすることで、静脈還流を阻害し前負荷を軽減して肺うっ血が軽減されること、更には左室に外側から圧を加える結果として得られる左室後負荷の軽減などの機序によるとされている¹⁶⁾。

Bradly らが 1992 年に報告した通り²⁰⁾、心機能低下症例でかつ Volume overload が顕著でない (肺動脈楔入圧 PCWP < 12mmHg) 場合には、この陽圧換気による心負荷軽減がすなわち Low forward output を招く結果となりうる。CPAP のみで SDB を解除するに十分な治療が困難であるという点では、このような症例も先のガイドラインにおける“忍容性のない症例”となりうるのであろう。

また、CSA 合併の心血管疾患症例における大規模臨床試験、Canadian Continuous Positive Airway Pressure Trial for Congestive Heart Failure (CANPAP) 試験では、当初、長期的な生命予後の改善は認められず⁸⁾、CPAP が確立された CSA 治療法とは結論しがたい結果となった。しかし、CSA に対する CPAP に関しては、約 50% 程度が無呼吸低呼吸指数 (apnea-hypopnea index: AHI) の改善に対する急性効果が得られない“non-responder”であることが知られ、CANPAP 試験の Post-hoc 解析⁹⁾でも、約 40% 存在していた“non-responder” (CPAP 治療下で AHI \geq 15/hr が残存) の transplant-free survival は control 群と同様に統計学的に有意でないものの、より不良との結果が得られた。一方で“responder”では control 群と比較して有意に良好な transplant-free survival が得られ、この結果から、CPAP を用いることでなく、客観的指標である AHI を十分に減ずることが予後の改善につながる可能性が示唆された。

これらを踏まえて、低心拍出症例の高度の OSA や心不全症例の CSA における AHI の改善を図るためには、より効果的である陽圧治療、BiPAP や ASV が必要となることが想定される。

ASV が CPAP と異なる点は主に、次の 2 点に集約される。

第一に、呼気終末陽圧 (Positive end-expiratory

pressure: PEEP) に加え、圧補助 (Pressure support: PS) を提供することで、周期性呼吸を発生する患者の呼吸を安定させる効果：これは換気量をサポートするという意味ではなく、患者の呼吸努力の最高圧と最低圧の揺らぎを解決出来る「サーボ換気装置」を意味し、これによって、血液ガス (PCO₂, PO₂) の安定性が得られ、サポート換気が必要最小限に抑えられる。

最近、Yoshida らにより、慢性心不全患者において換気陽圧の漸増および PS 補助追加の効果についての検討がなされた²¹⁾。結果、先述の Bradley らの報告²⁰⁾と同様に、PCWP 低値 (< 12mmHg) の患者においては PEEP 漸増に伴い心拍出量が低下すること、さらには PEEP 単独よりも PS を加えることでわずかながらも有意に心拍出量を増加させ、この効果は PCWP によらず得られることが確認された。心不全症例、ことに CPAP で十分な効果の得られない症例において ASV がより奏功するのには、この PS の関与が大きい可能性が示唆される結果となった。

第二に、患者-機械換気の同期を提供すること：患者の呼吸パターンを学習し、自動的に患者の自発呼吸努力に同期しかつ適切な陽圧で換気補助を行うことで、より快適で受け入れやすい呼吸補助となりうる。

CPAP の継続は容易でなく、OSA 患者における半年を超えての継続使用率は 50% 程度と報告されている。ましてやさらに日常生活の QOL を損なわれている、SDB 合併心不全患者群にとって、受け入れやすい快適な治療であることは重要な要素である。

また、ASV は、陽圧換気のみならず安定した酸素化が期待し得る点で、循環動態に好ましい影響を及ぼすことが期待され、実際、短期使用による急性効果、慢性効果共に報告が相次いでいる。

Haruki らは、ASV 装着 30 分による急性効果と 24wk にわたる中期的効果の検討を行い、30 分の使用でも心拍数と血圧の有意な減少と心拍出量の増加、ひいては全身血管抵抗の減少が得られたこと、24wk にわたる使用の後には Drop-out 群と比し有意な左室と左房の縮小、僧帽弁逆流の減少が得られたことを報告した¹⁹⁾。

他施設からも、一晩の短期間の ASV 装着で心不

全患者の SDB 改善のみならず BNP 低減効果が得られる²²⁾ことや、腎機能の改善が得られる^{23,24)}ことが報告されている。

さらに Koyama らは、短時間の使用であっても LVEF の改善²⁵⁾が得られる可能性をも報告しているが、この点については、逆に LVEF 改善効果は使用時間に相関するとの報告¹⁸⁾もあり、一定した見解は得られていない。

本邦で ASV が保険適用下に導入されて 5 年足らずではあるが、無作為試験ではないものの 12 ヶ月の短期予後を検討した調査にて、根底にある SDB の重症度に拘らず、ASV 治療が心不全患者の BNP を低下させ、イベント回避生存率すなわち予後をも改善するとの報告もなされている²⁶⁾。

これらの研究成果を受けて、2010 年から Momomura らを中心として国内 16 施設で、慢性心不全患者を対象とした ASV 使用に関する後ろ向きコホート研究 (Retrospective cohort study on effects of ASV in patients with congestive heart failure: SAVIOR-R) が実施された。ランダム化されていない後ろ向き研究ではあるが、多くの興味深い診療実態が浮き彫りになっている。

SDB の評価がなされないまま ASV が導入されている症例が実に 38.3%、評価のうえで $AHI < 5$ すなわち SDB 非合併と判断される症例が 11.3% であり、古典的な適応症例、すなわち SDB 合併心不全症例は半数に過ぎなかった。本邦での慢性心不全症例における ASV 導入が必ずしも SDB への介入を目指してなされているわけではないという診療実態が明らかとなった。

更には、SDB の有無に拘らず、ASV 使用により LVEF および胸部レントゲン上の心胸比の改善や NYHA 心機能分類の改善が得られている。これは上述の“SDB の有無に拘らず ASV は慢性心不全に対する有用な治療選択肢である”という現在の診療実態が、保険適応よりも理に適っていることを裏付ける結果といい得るのではなからうか。

また、12 ヶ月の追跡期間中の Drop-out 症例は全体の 1/4 に留まり、Drop-out 群は継続群に比し、有意に前述の客観的指標と主観的指標双方が軽度であることが明らかとなった。この結果は、より重症な症例において ASV が受け入れられやすい可能性を示唆するものであり、心不全の改善と共に、

ASV の継続が困難となりうることも考慮すべきと考えさせられる。

この興味深い結果をさらに深く検討すべく、現在前向きのランダム化比較試験 (Randomized controlled Study of Adaptive-servo Ventilator in patients with congestive heart failure: Confirmatory trial of efficacy on cardiac function: SAVIOR-C) が開始されている。ASV を用いるべき基準、心不全を含む疾患背景、治療の設定や期間などについては現時点では明確な回答がなく、現実的には各医療施設・診療医の判断によるところが大きい。SAVIOR-C により明確な治療指針を導く結果が得られることを期待する。

我々の施設では、高度心不全患者に対する ASV 導入に際しては、CPAP 同様に、入院 Titration による治療圧の至適化と循環動態の安定を確認することが原則必須と考え、可及的にまずは日中に短時間から、心拍数と血圧、酸素飽和度をモニターしつつ導入を試みている。また、心不全の治療経過とともに、真に ASV が必要かつ有効な状況が継続しているのか評価の上で、治療の適応を検討すべきと考えている。

当院で経験した教育的な症例を以下に示す。

症例 1 : ASV 治療が奏功した虚血性心筋症の症例

症例 : 70 歳台男性。

肺水腫既往のある左前下行枝領域陳旧性心筋梗塞による虚血性心筋症、左室機能不全 (左室駆出率分画 (LVEF) 23%)、慢性心房細動の症例。利尿薬調整過程中に急性肺水腫を生じ緊急搬送となった。強心薬補助の下、BiPAP 換気、利尿薬、血管拡張薬など、CCU における急性期治療で全身状態の改善を得、一般病棟へ転棟となった。残存虚血のないことを確認され、十分な内服治療再導入後にも周期性無呼吸に伴う低酸素血症が確認されていた。簡易 PSG 検査を行ったところ RDI 38.7、3%ODI 38.2、著明な CSR-CSA を認めた。Split night study にて ASV Titration を行った結果を図 4 に示す。ASV 装着後は CSR および無呼吸低呼吸の消失と共に、有意な心拍数の減少が確認された。PEEP 5cmH₂O、PS 3cmH₂O で血圧低下などを認めない至適設定であることを確認し、在宅治療へ円滑に移行することができた。退院後は安定した経過で肺水腫の再

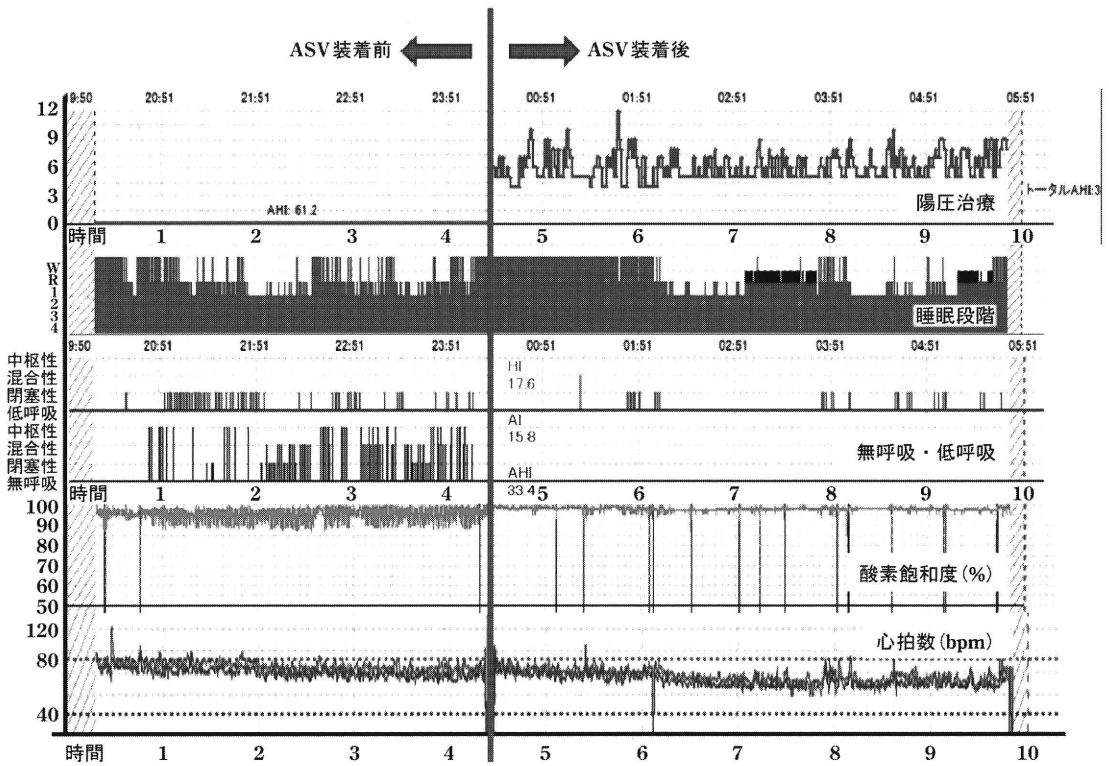


図4 ASV 治療が奏功した虚血性心筋症の症例 (Split night titration)

Control (ASV 装着前) の Polysomnography (PSG) 結果：AHI 61.2, 中枢性無呼吸指数 (CAI) 13.8, 最低動脈血酸素飽和度 (SpO₂) 値 86%, 平均心拍数 92bpm.

→ASV 導入後 (至適設定：PEEP 5cmH₂O, PS 3cmH₂O)：AHI 7.7, CAI 0, 最低 SpO₂ 値 97%, 平均心拍数 66bpm と著しい改善を認めている。心係数 (Cardiac Index: C.I.) 2.5L/min/m² と低心拍出症例であり慎重に血圧・心拍数もモニターしつつ陽圧治療を行った。

燃なく、日常生活が可能となっている。

症例 2：ASV 治療がかえって症状の増悪を

もたらした拡張型心筋症の症例

症例：50 歳台女性。

肺水腫既往のある拡張型心筋症，両心不全の症例。LVEF 11.3%，右室 (RV) EF 11.5%，右室内血栓のため，右心カテーテル検査による評価は行っていない。MRI により算出される心係数 2.1 L/min/m²。十分な内服治療の上でも軽労作で呼吸困難症状を認めていた。簡易 PSG にて Cycle length 120sec と極めて長い周期の CSR-CSA を伴う混合性無呼吸 (RDI 12.9, 3%ODI 14.8, Obstructive AI 0.5, Central AI 8.3, Mixed AI 1.4, HI 2.7) の所見を認めたため，ASV 導入の可能性を踏まえて Split night study で Titration を試みた。ASV 装着前から pCO₂ 20%台の低値で経過しており，慢性的な過呼吸状態を反映していた。ASV Titration 時の記録を

図5 に示す。

もともと低心拍出であり，PEEP 4cmH₂O と設定，Pressure Support 3cmH₂O での調整を試みるも，かえって頻呼吸の増悪を招き，最低 SpO₂ の軽度改善の他は SDB 指標の改善も得られぬまま，嘔気，末梢冷感などの低心拍出症状の増悪を伴った。

翌日まで症状は残存し，不耐例として導入は断念した。

症例 3：ASV を含めた介入により心不全が改善し、

ASV を要する睡眠呼吸障害を認めなくなった症例

症例：80 歳台男性。

僧帽弁置換術後，徐脈性心房細動あり永久的ペースメーカー植え込み術後であった。左室拡大を伴う高度左室機能不全 (LVEF 25%) あり，Forrester IV 群の血行動態で肺水腫による入院を繰り返していた。両室ペーシング機能付きペースメーカー

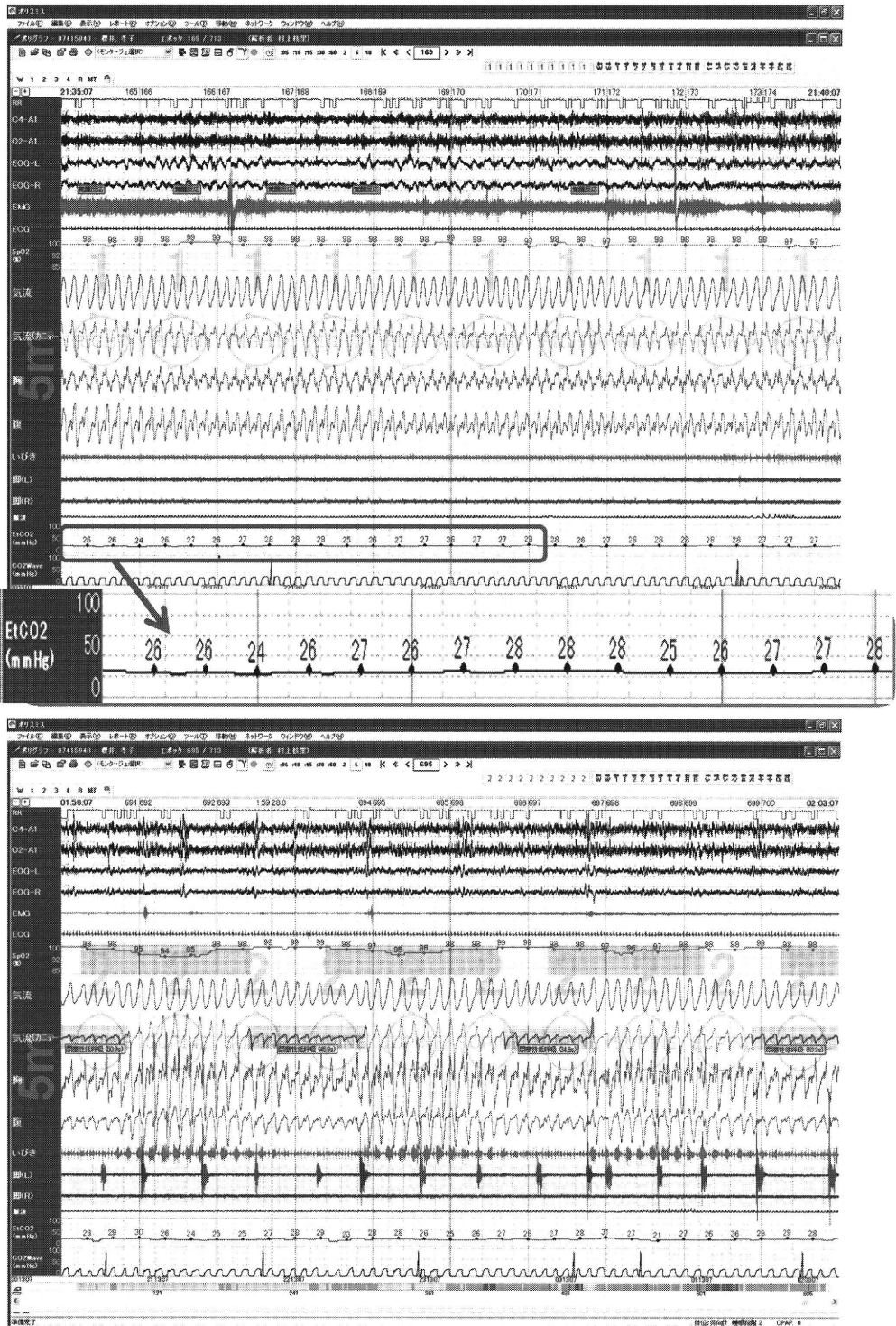


図5 ASV 治療がかえって症状の増悪をもたらした拡張型心筋症の症例

Control (ASV 装着前) の Polysomnography (PSG) 結果 : AHI 14.3, 中枢性無呼吸指数 (CAI) 0.7, 低呼吸指数 (HI) 12.8, 覚醒指数 (Arousal index) 21.9, 最低動脈血酸素飽和度 (SpO₂) 値 85%, 平均心拍数 92bpm.

PEEP 4cmH₂O, PS 3cmH₂O の設定で ASV 装着後も AHI 13.8, CAI 0.4, HI 12.6, Arousal index 42.8, 最低 SpO₂ 90%, 平均心拍数 93bpm と改善は得られなかった.

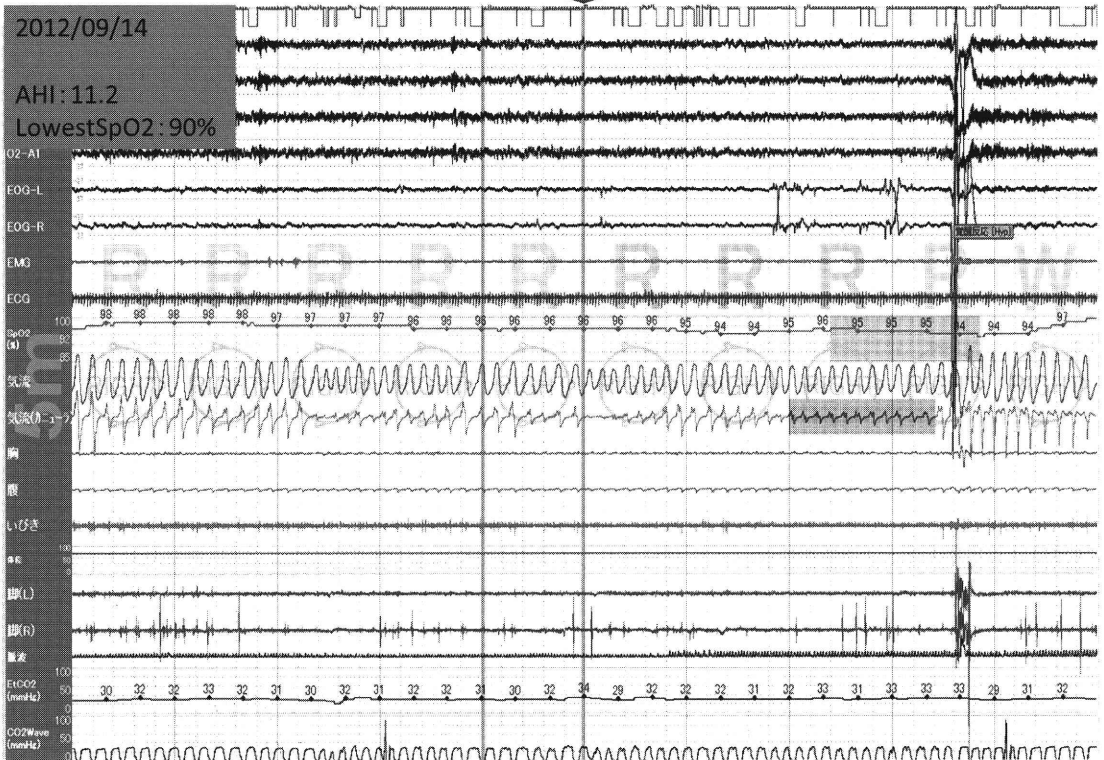
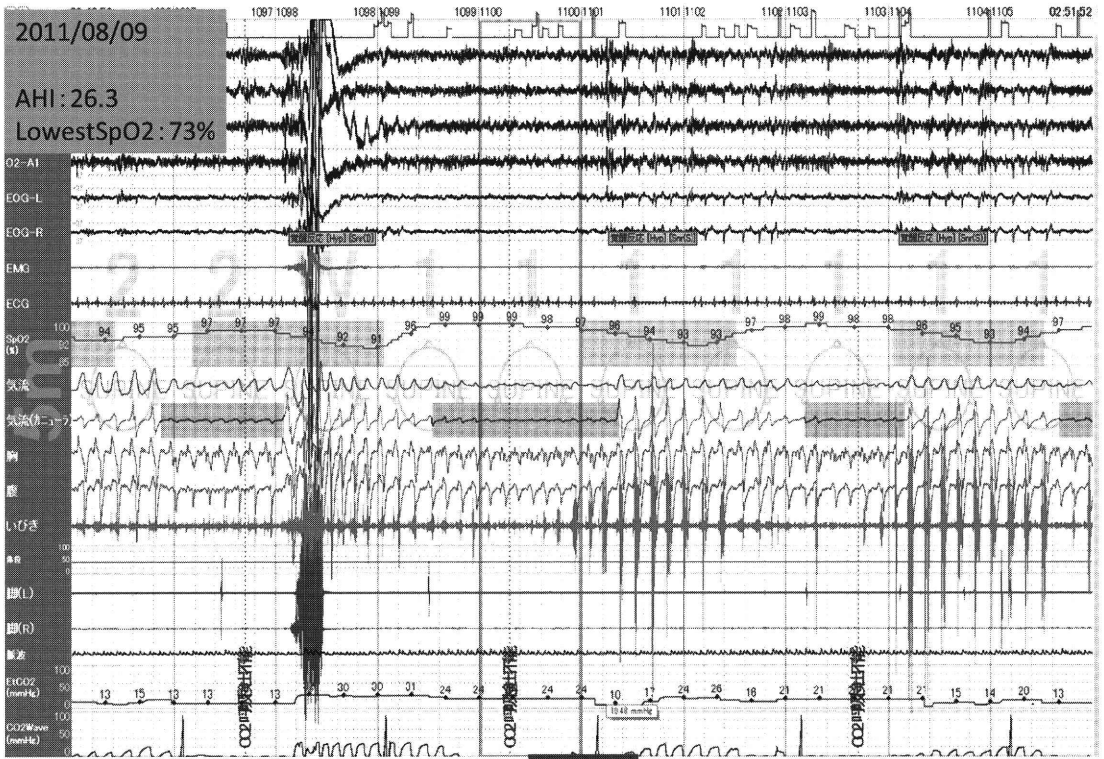


図6A

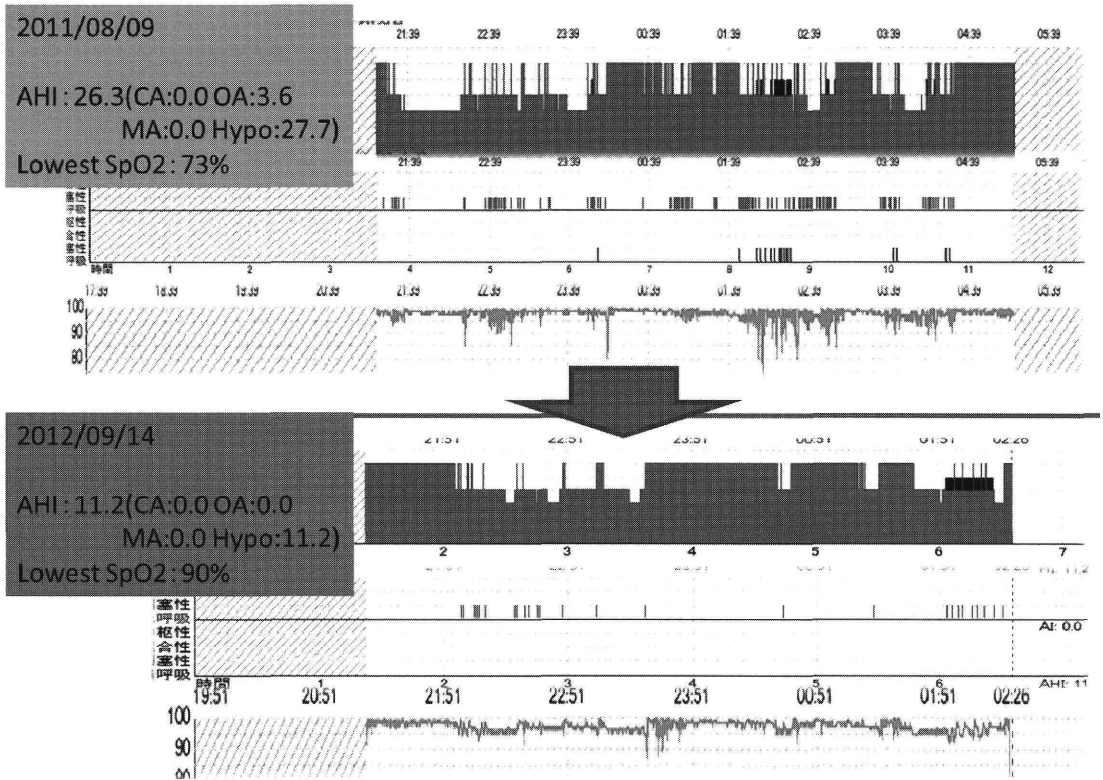


図6B

図6 ASVを含めた介入により心不全が改善し、ASVを要する睡眠呼吸障害を認めなくなった症例
 上図: 2011 外来治療が安定して行えるようになったのち初回の診断 PSG 結果: AHI 26.3, CAI 0.0, HI 22.7, Arousal index 34.9, 最低 SpO₂ 73%, 低呼吸主体で簡易検査時に認めた著しい CSR-CSA は認めなくなっていた。
 下図: CRT 植え込みおよび ASV 治療後 14 ヶ月後の再評価 PSG 結果: AHI 11.2, CAI 0.0, HI 11.2, Arousal index 23.7, 最低 SpO₂ 90%, と有意な改善が確認された。

(CRT-p)への Upgrade 再植え込み術のための入院中に、周期性の無呼吸が確認され、簡易 PSG にて CSR-CSA の診断を得た。このため入院中に ASV 治療を PEEP 5cmH₂O, PS 3~5cmH₂O の設定で血行動態安定を確認の上で導入して退院、外来治療となった。

退院当初は ASV 治療にて睡眠の改善が得られ、無呼吸の消失、熟眠感、起床時の爽快感など、自覚的症状および家庭での他覚的所見の改善が得られていたが、外来治療移行後 1 年弱を経て、徐々に ASV 装着によりかえって眠りづらい、いつの間にか外していると訴えられるようになった。妻にも、外していても呼吸状態はかえって楽そうである、と指摘されるようになった。

このため、再度一晩入院の Split night study にて、現状の SDB 評価を行った。

退院後安定した時点で初回診断 PSG を行った結果、および、1 年を経て再評価を行った結果を図6 に示す。現状では ASV 治療が必須と判断される SDB は認めないという結果となった。

本症例では、上述のように CRT-p 治療および ASV 補助下の内服治療が奏功しており、循環動態改善(右心カテーテル検査による心係数 C.I. 2.67←2.31(退院直前, CRT 植え込み術後, ASV 導入直後)L/min/m², 肺動脈楔入圧 PCWP 26←38mmHg), 自覚症状(NYHA 心機能クラス II←IV), 運動耐容能(心肺運動負荷試験 CPX による最大酸素摂取量 Peak VO₂ 17.2←14.9ml/kg/min)の改善とともに BNP 値の低下(226←654pg/ml), 入院治療不要の 1 年と、心不全状態そのものの改善が得られていた。当面は ASV なしで外来で経過を追う方針となった。

ASVメモリーカードデータ

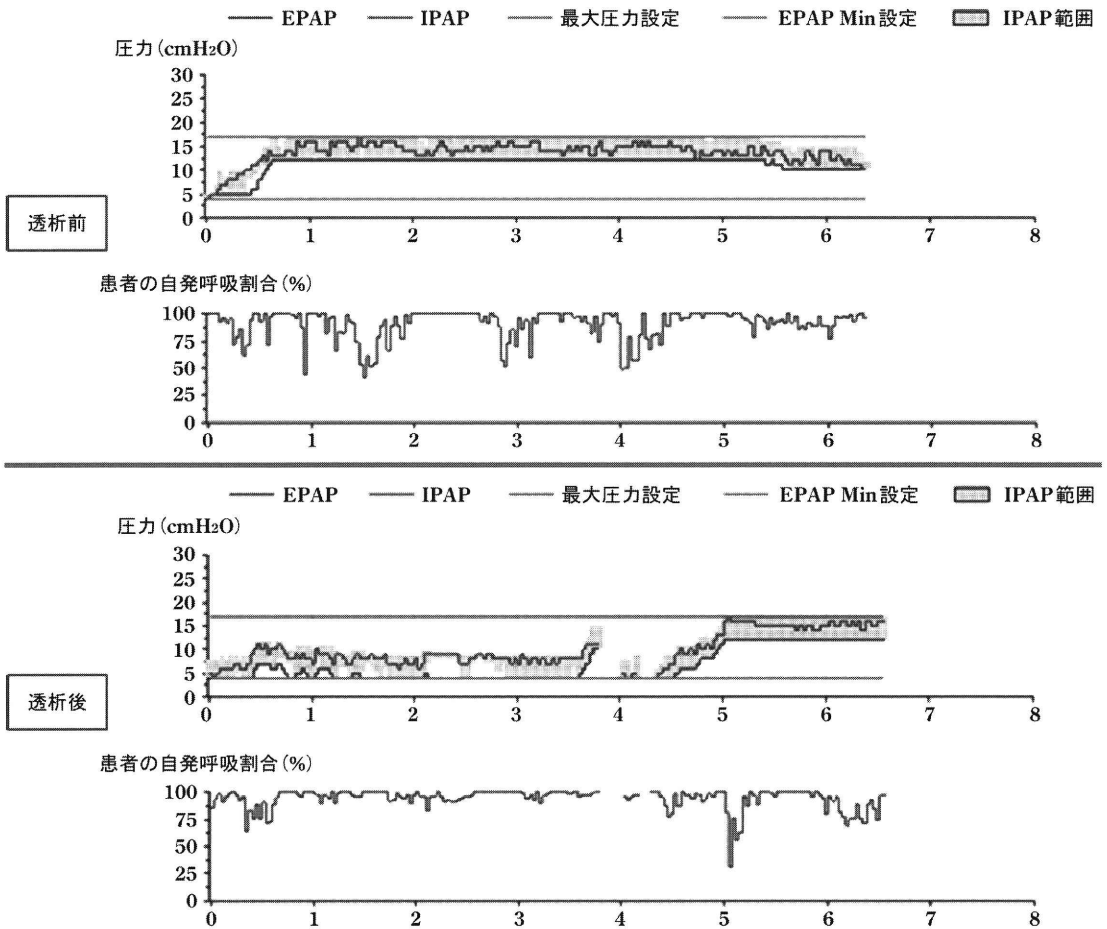


図7 心不全を伴わないCSR-CSA症例

透析導入前と透析後のASVのデータを示す。治療必要圧の著減、低酸素血症の改善が確認される。

症例4：心不全を伴わないCSR-SDB症例での有用性

症例：60歳台女性。

顕微鏡的多発血管炎による急速進行性糸球体腎炎に対し、持続血液透析導入のため、Shunt増設の入院経過中に無呼吸と著明な低酸素血症が指摘された。日中も周期的にSpO₂ 60%台の高度低酸素血症を認めており、労作時および安静時の呼吸困難症状あり。当センターでの評価の依頼を受けた。

簡易PSGにてCSRを伴う高度SDBの所見(RDI 41.4, 3%ODI 43.8, 最低SpO₂ 49%)を認めたため、入院中にASVによる治療を導入した。ASV設定はPEEP 4~10cmH₂O, PS 0~5cmH₂Oでの簡易PSGでの評価を行ったところ、OSAが残存しRDI 25.2, 3%ODI 29.2, 最低SpO₂ 46%と改善不十分であった

ため、PEEP 4~12cmH₂Oに設定を変更した。その時点では透析導入前であり、全身浮腫も著明であり十分なVolume設定がなされていない状態であった。透析導入前と透析後のASVのデータを図7に示す。治療必要圧の著減、低酸素血症の改善が確認される。現在はAHI 5~8で安定したコントロールが得られている。ご本人の症状も軽減した。

本症例は、左室収縮能も良好で、心不全既往や肺水腫・うっ血もなく、いわゆる心不全症例ではない。しかし、Volumeに依存した増悪を認めるCSR-Hypopneaを伴う混合型のSDBであったため、CPAPのみでは対応困難な症例と判断し導入したASVが実際に奏功した症例であった。

おわりに

心不全治療の改善により患者生存率は改善し、また高齢化社会という背景もあって、心不全有病率は皮肉なことに今後も増加することが見込まれる。

いまだ予後不良な心不全の治療として、ASVの担う役割は少なくない。昨今の研究結果からその有効性は、SDB合併心不全症例においてはほぼ確立された感はあるものの、治療導入のタイミング、継続の必要性、至適治療設定など未だ検討すべき課題は多い。また、非心不全のCSR-CSA症例や、有意なSDBを合併しない心不全症例においても心機能の改善が期待できるなど、有効性が示唆されながらも十分なエビデンスがない現状や、保険適応と現実の医療現場でのニーズ間に乖離がある現状も、今後の検討課題である。

現在、慢性心不全患者を対象としたASVの無作為臨床試験として、欧州中心にSERVE-HF試験、北米中心にADVENT-HF試験が進行中である。我が国でも、先述のごとく、後ろ向き解析試験の結果を踏まえて、前向き多施設共同ランダム化並行群間比較試験SAVIOR-Cが進行中である。これらの結果が、今後の心不全治療におけるASVの適応について、より明確な指針を与えることを期待する。

文 献

- 1) Somers VK, White DP, Abraham WT, et al: Sleep apnea and cardiovascular disease: an American Heart Association/American College of Cardiology Foundation Scientific Statement from the American Heart Association Council for High Blood Pressure Research Professional Education Committee, Council on Clinical Cardiology, Stroke Council, and Council on Cardiovascular Nursing. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52: 686-717.
- 2) 循環器領域における睡眠呼吸障害の診断・治療に関するガイドライン (Guidelines for Diagnosis and Treatment of Sleep Disordered Breathing in Cardiovascular Disease (JCS 2010)). *Circ J* 2010; 74 (suppl II): 1053-84.
- 3) American Academy of Sleep Medicine. In: International Classification of Sleep Disorders, 2nd ed. Diagnostic and Coding Manual. American Academy of Sleep Medicine. Westchester, IL 2005.
- 4) Morgenthaler TI, Kagramanov V, Hanak V, et al: Complex sleep apnea syndrome: is it a unique clinical syndrome? *Sleep* 2006; 29: 1203-9.
- 5) Ando S, Ishitobi Y, Yagi T, et al: Prevalence of complex sleep apnea syndrome in Japan. *Sleep Biological Rhythm* 2008; 6: 190-2.
- 6) 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.
- 7) Akashiba T, Minemura H, Yamamoto H, et al: Effects of nasal continuous positive airway pressure on pulmonary haemodynamics and tissue oxygenation in patients with obstructive sleep apnoea. *Respirology* 1999; 4: 83-7.
- 8) Bradley TD, Logan AG, Kimoff RJ, et al; CANPAP Investigators: Continuous positive airway pressure for central sleep apnea and heart failure. *N Engl J Med* 2005; 353: 2025-33.
- 9) 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.
- 10) Pratt-Ubunama MN, Nishizaka MK, Boedefeld RL, et al: Plasma aldosterone is related to severity of obstructive sleep apnea in subjects with resistant hypertension. *Chest* 2007; 131: 453-9.
- 11) Gaddam K, Pimenta E, Thomas SJ, et al: Spironolactone reduces severity of obstructive sleep apnoea in patients with resistant hypertension: a preliminary report. *J Hum Hypertens* 2010; 24: 532-7. Epub 2009 Dec 17.
- 12) Yumino D, Redolfi S, Ruttanaumpawan P, et al: Nocturnal rostral fluid shift: a unifying concept for the pathogenesis of obstructive and central sleep apnea in men with heart failure. *Circulation* 2010; 121: 1598-605. Epub 2010 Mar 29.
- 13) Toyama T, Seki R, Kasama S, et al: Effectiveness of nocturnal home oxygen therapy to improve exercise capacity, cardiac function and cardiac sympathetic nerve activity in patients with chronic heart failure and central sleep apnea. *Circ J* 2009; 73: 299-304.
- 14) Sasayama S, Izumi T, Matsuzaki M, et al: Improvement of quality of life with nocturnal oxygen therapy in heart failure patients with central sleep apnea. *Circ J* 2009; 73: 1255-62.
- 15) Mariani J, Macchia A, Belziti C, et al: Noninvasive ventilation in acute cardiogenic pulmonary edema: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Card Fail* 2011; 17: 850-9.
- 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) 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 a six month period. *Heart* 2006; 92: 337-42.
- 18) Kasai T, Usui Y, Yoshioka T, et al; JASV Investigators: 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.
 - 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) 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 (2 Pt 1): 377-82.
 - 21) Yoshida M, Kadokami T, Momii H, et al: Enhancement of cardiac performance by Bilevel positive airway pressure ventilation in heart failure. *J Card Fail* 2012; 18: 912-8.
 - 22) Yoshihisa A, Suzuki S, Owada T, et al: Short-term use of adaptive servo ventilation improves renal function in heart failure patients with sleep-disordered breathing. *Heart Vessels* 2012 Nov 2. (Epub ahead of print)
 - 23) Yoshihisa A, Suzuki S, Miyata M, et al: 'A single night' beneficial effects of adaptive servo-ventilation on cardiac overload, sympathetic nervous activity, and myocardial damage in patients with chronic heart failure and sleep-disordered breathing. *Circ J* 2012; 76: 2153-8.
 - 24) Koyama T, Watanabe H, Terada S, et al: Adaptive servo-ventilation improves renal function in patients with heart failure. *Respir Med* 2011; 105: 1946-53. Epub 2011 Sep 28.
 - 25) Koyama T, Watanabe H, Igarashi G, et al: Effect of short-duration adaptive servo-ventilation therapy on cardiac function in patients with heart failure. *Circ J* 2012; 76: 2606-13. Epub 2012 Jul 31.
 - 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. Epub 2011 Jan 24.