

—臨床医のために—

## 慢性心不全における中枢型睡眠時無呼吸について

### Cheyne-Stokes Respiration

清野 精彦

日本医科大学内科学（循環器部門）

#### Central Sleep Apnea due to Chronic Heart Failure: Cheyne-Stokes Respiration

Yoshihiko Seino

Department of Internal Medicine, Division of Cardiology, Nippon Medical School

#### Abstract

There is increasing evidence that sleep-disordered breathing may contribute to the progression and prognosis of chronic heart failure (CHF). The presence of sleep-disordered breathing, especially central sleep apnea syndrome (CSAS), commonly referred to as Cheyne-Stokes respiration, may be a potent predictor of adverse prognosis in patients with CHF. CSAS is estimated to be present in 25% to 50% of patients with CHF and is related to the severity of CHF, exercise tolerance (VE/VCO<sub>2</sub> slope), and neurohormonal derangements. We performed a multicenter randomized, controlled trial to clarify the effects of nocturnal home oxygen therapy (HOT) in patients with CSAS due to CHF (New York Heart Association class II or III, left ventricular ejection fraction <45%, and oxygen desaturation index >5 dips/hour). The CHF-HOT study demonstrated significant improvements in the apnea-hypopnea index, left ventricular ejection fraction, and the specific activity scale following 12 weeks of nocturnal HOT. The subanalysis revealed significant reductions in the frequencies of hospitalization (2.1 to 0.5 times/year), emergency visits (2.5 to 0.7 times/year) as compared with those before the introduction of nocturnal HOT. The pathophysiology of CSAS is being clarified, and novel treatments should be developed.

(日本医科大学医学会雑誌 2007; 3: 34-38)

**Key words:** heart failure, sleep apnea, Cheyne-Stokes respiration, oxygen therapy

#### 慢性心不全における睡眠時無呼吸

慢性心不全の初発症状は労作時息切れ、動悸であることが多く、やがて易疲労感、全身倦怠感、浮腫などの全身症状があらわれ、代償不全に陥ると発作性夜間呼吸困難（心臓喘息）、起坐呼吸などの心不全増悪症

状が出現する。慢性心不全症例の約20~40%に閉塞型（obstructive sleep apnea syndrome : OSAS）または中枢型睡眠時無呼吸（central sleep apnea syndrome : CSAS）が出現し、Quality of Life (QOL)の低下、心不全進展に関連している事、その治療がQOLと予後の改善をもたらす事などが報告されている<sup>1)</sup>。

CSASの発現には、夜間睡眠時の不顕性肺うっ血の

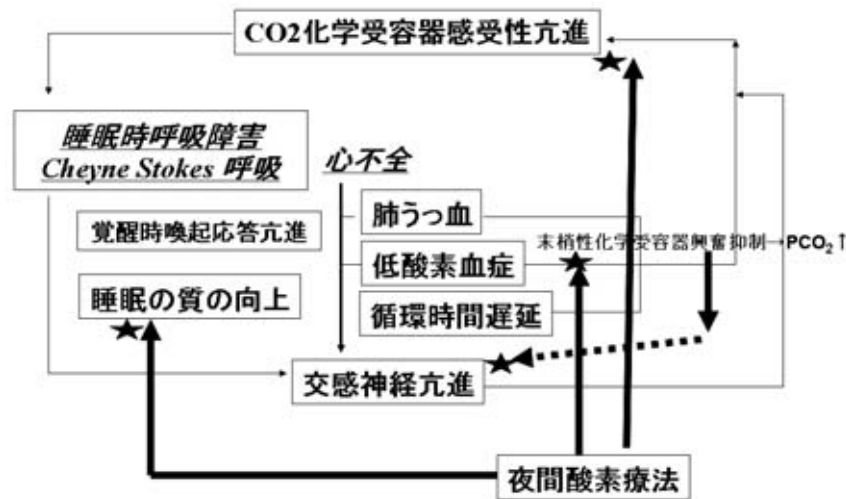


図1 中枢型睡眠時無呼吸の機序と夜間酸素療法

出現 (J 受容体刺激), 交感神経系亢進, 中枢性呼吸化学受容体の CO<sub>2</sub> に対する感受性の亢進, 心拍出量低下による肺—化学受容体循環時間遅延が深く関連している (図 1)。また, CSAS において AHI (apnea-hypopnea index) と運動負荷時の分時換気量/二酸化炭素排気量勾配 (VE/VCO<sub>2</sub> slope) の間に有意の正相関が認められることなども報告されており<sup>45</sup>, CSAS の程度が運動時の心肺換気機能にも大きな影響を及ぼしている事から, 「睡眠の質の向上」が慢性心不全日常生活の改善に寄与し, 心不全治療の新機軸として注目されている。

### 中枢型睡眠時無呼吸の治療

慢性心不全に合併する OSAS の治療に関して, Kaneko ら<sup>6</sup> は持続陽圧呼吸 (continuous positive airway pressure: CPAP) の効果を実験により検討し, CPAP (1 カ月) 施行群では AHI 頻度の減少, 日中の収縮期血圧および心拍数の低下, 左室収縮末期径 (left ventricular end-systolic dimension: LVESD) の減少, 左室駆出率 (Left ventricular ejection fraction: LVEF) の上昇 (平均 25% から 34% に上昇) がもたらされることを示した。さらに Yokoe ら<sup>7</sup> は, OSAS 症例では血中 C-reactive protein (CRP), interleukin-6 (IL-6) 値が増大しているが, CPAP (1 カ月) を導入する事により CRP と IL-6 が低下する事を示した。このように, 慢性心不全に合併する OSAS に対する CPAP の有用性は明らかであるが, CSAS の場合については十分な検討がなされていなかった。カナダで実施された慢性心不全に合併した CSAS に

対する CPAP の有用性を検討した大規模臨床試験 (CANPAP) の最新報告<sup>8</sup>によると, CPAP により睡眠中 AHI の低下, 夜間動脈血酸素飽和度の上昇, 血中ノルエピネフリン濃度の低下, LVEF 上昇, 6 分間歩行距離延長を認めたが, 入院頻度, QOL, 血中 A-type natriuretic peptide (ANP) には変化を認めず, プライマリ・エンドポイント (死亡, 心臓移植) は, 初期 3 カ月はむしろ対照群で有利であり, 後半では CPAP 群で有利であったが, 全体的にみると, CPAP による予後の改善を認めることはできなかったことが示されている。

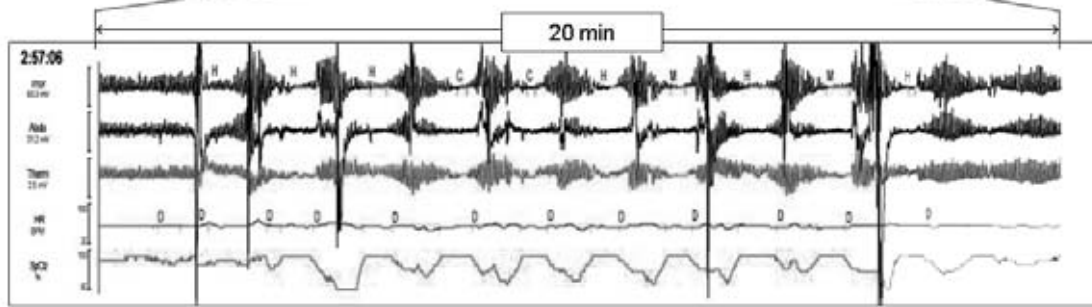
一方, CSAS に対する夜間酸素療法 (nocturnal HOT: home oxygen therapy) の有用性に関して, Hanly ら<sup>9</sup> は, CSAS 合併慢性心不全 9 症例に対し夜間 HOT を実施することにより, 睡眠の質の向上 (総睡眠時間増加, 無呼吸頻度および夜間覚醒頻度の減少) が得られることを報告し, Anadreas ら<sup>10</sup> は, Cheyne-Stokes 型 CSAS を合併する慢性心不全 22 症例を対象に夜間 HOT を導入することにより, Cheyne-Stokes 呼吸の減少のみならず日中の運動耐容能の改善が得られることを報告した。また, Staniforth ら<sup>11</sup> は, Cheyne-Stokes 呼吸を合併した慢性心不全 11 症例を対象にクロスオーバー試験により検討し, 夜間 HOT の実施により Cheyne-Stokes 呼吸の安定化と交感神経系亢進の減少が得られることを報告している。

### わが国から発信する CSAS に対する夜間 HOT 療法の有用性

われわれは, 本邦多施設共同無作為比較試験 (CHE-

2 回入院 (急性増悪) / 年

Time	23	0	1	2	3	4	5	6	
Central Apnea									8
Obstructive Apnea									16
Mixed Apnea									7
Hypopnea									76
SpO <sub>2</sub> Desaturation									176



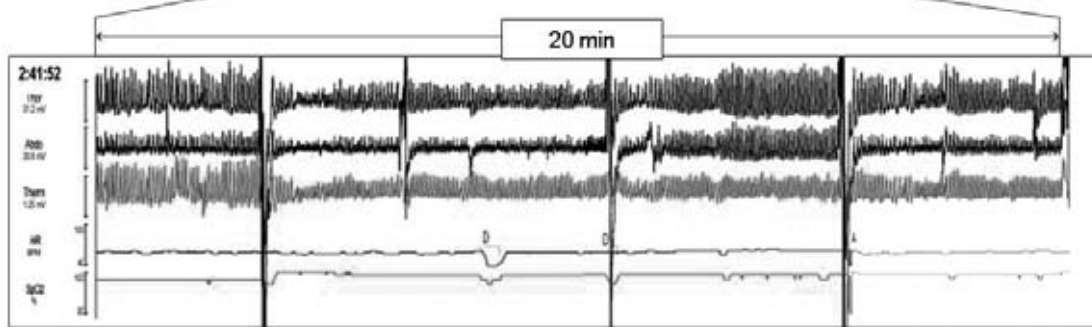
症例: 男, 43 才, 冠動脈 3 枝バイパス術後虚血性心筋症, LVEF 26%,  
 NYHA class II, BNP 1280 pg/ml, SAS 2.5Mets, peak VO<sub>2</sub> 11.3ml/kg/min

図 2 症例 (夜間酸素療法前)

NYHA (New York Heart Association) 慢性心不全クラス分類, BNP : B-type natriuretic peptide, SAS (身体活動度 specific activity scale)

HOT 導入後 1 年入院なし

Time	0	1	2	3	4	5	6	7	
Central Apnea									1
Obstructive Apnea									20
Mixed Apnea									0
Hypopnea									7
SpO <sub>2</sub> Desaturation									48



症例: 男, 43 才, 冠動脈 3 枝バイパス術後虚血性心筋症, LVEF 31%,  
 NYHA class II, BNP 1070 pg/ml, SAS 5.5 Mets, peak VO<sub>2</sub> 14.7ml/kg/min

図 3 症例 (夜間酸素療法施行中)

NYHA (New York Heart Association) 慢性心不全クラス分類, BNP : B-type natriuretic peptide, SAS (身体活動度 specific activity scale)

HOT) として, CSAS 合併慢性心不全 56 症例を対象に夜間在宅酸素療法 (nocturnal HOT, 3 カ月) の効果を検討し, 身体活動指数 (specific activity scale : SAS) により評価した QOL の改善と LVEF の上昇が得られること<sup>12</sup>, さらにサブ解析により, HOT 導入後には導入前に比べ心不全増悪による入院頻度 (2.1 回/年から 0.5 回/年, -76%) や救急外来受診回数 (2.5 回/年から 0.7 回/年, -72%) が減少したこと<sup>13</sup>を示した. この CHF-HOT 試験の成績をもとに, 2004 年 4 月, 世界に先駆けて CSAS 合併慢性心不全症例に対する夜間 HOT が保険認可され, 心不全診療に導入された. また CHF-HOT エントリー症例の臨床背景の分析から, CSAS 合併 HOT 適応の予測因子として, 60 歳以上で胸部レ線心胸郭比 >60%, 慢性心不全の急性増悪による入退院を繰り返す症例, 心房細動合併例または発作性心房細動を発症する例, 動脈血  $PCO_2 < 40$  mmHg, 運動耐容能低下例などがあげられ, LVEF や血中 B-type natriuretic peptide (BNP) 値など標準的な心不全指標では必ずしも予測できないことが明らかにされた. 少しでも睡眠時無呼吸が疑われる症例に対しては, メモリ機能付きパルスオキシメータを用いて夜間睡眠時の酸素飽和度 ( $SpO_2$ ) の推移をスクリーニング検査し, ODI (oxygen desaturation index : 酸素飽和度低下指数) >10/時間以上であれば簡易検査用睡眠ポリグラフィでそのタイプ (CSAS と OSAS のいずれが優位か) と AHI の程度を診断することが重要である.

### 有効性とその機序

CSAS が発現する背景には, 夜間睡眠時の肺うっ血の出現 (J 受容体刺激), 交感神経系亢進, 中枢性呼吸化学受容体の  $CO_2$  に対する感受性の亢進, 心拍出量低下による肺一呼吸化学受容体循環時間遅延が深く関連している. 特に中枢性化学受容体の  $CO_2$  感受性の亢進が重要であり, 日中労作時には換気応答が亢進し, 安静時には  $PCO_2$  が低下傾向を示すが, 就眠時には  $CO_2$  感受性が低下し  $PCO_2$  は無呼吸閾値以下に低下したと感知され中枢型無呼吸が誘発されやすくなり, さらに循環時間の遅延により無呼吸を助長する. 無呼吸により  $PCO_2$  が上昇すると一転して過呼吸を誘発するが, 循環時間の遅延と換気- $PCO_2$  関係のフィードバック機構が不安定になっている状況では無呼吸と過呼吸を繰り返す周期性呼吸 (Cheyne-Stokes 呼吸) が出現する. また, 就眠後心機能が低下することにより不顕性肺うっ血が出現した場合, 換気の亢進と交感神

経系の亢進が生じ, 中枢性化学受容体の  $CO_2$  感受性の亢進と  $PCO_2$  の低下が招来され, 上記のフィードバック機構の不安定化を招く.

CSAS に対する HOT の導入は, 睡眠中の肺胞内酸素濃度を上昇することによる低酸素血症の改善を介して交感神経系活性化を抑制し, 亢進した中枢性化学受容体の  $CO_2$  感受性を是正することで CSAS を断ち切るものと考えられる (図 1). その結果, 中途覚醒による睡眠の質の低下も改善され, 疲労感, 倦怠感も軽快し, 運動時の換気亢進も是正され, QOL の改善もたらされるものと解釈される.

自験例を示す. 43 歳男性, 冠動脈 3 枝バイパス術後虚血性心筋症であるが, HOT 導入前 (図 2) には NYHA II-III, LVEF 26%, BNP 1,280 pg/ml, SAS 2.5 Mets, peak  $VO_2$  11.3 ml/kg/min, 年に 2 回以上不全急性増悪のため入退院を繰り返していたが, HOT 導入 3 カ月後 (図 3) には, NYHA II, LVEF 32%, BNP 1,070 pg/ml, SAS 5.5 Mets, peak  $VO_2$  14.7 ml/kg/min まで改善し, その後 1 年間は入院せずに外来通院で安定化した症例である. HOT 導入前には頻繁に出現していた Cheyne-Stokes 呼吸はほとんど消失し, 睡眠の質の向上と QOL の改善が明らかである.

慢性心不全における CSAS の病態と治療の重要性が認識されており, 今後の更なる研究と臨床展開が期待される.

### 文 献

1. Javaheri S, Parker TJ, Liming JD, Corbett WS, Nishiyama H, Wexler L, Rosella GA: Sleep apnea in 81 ambulatory male patients with stable heart failure; types and their prevalences, consequences, and presentations. *Circulation* 1998; 97: 2154-2159.
2. Sin DD, Fitzgerald F, Parker JD, Newton G, Floras JS, Bradley TD: Risk factors for central and obstructive sleep apnea I 450 men and women with congestive heart failure. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 1101-1106.
3. Bradley TD, Floras JS: Sleep apnea and heart failure. *Circulation* 2003; 107: 1822-1826.
4. Arzt M, Harth M, Luchner A, Muders F, Holmer SR, Blumberg FC, Riegger GA, Pfeifer M: Enhanced ventilatory response to exercise in patients with chronic heart failure and central sleep apnea. *Circulation* 2003; 107: 1998-2003.
5. Meguro K, Adachi H, Oshima S, Taniguchi K, Nagai R: Exercise tolerance, exercise hyperpnea and central chemosensitivity to carbon dioxide in sleep apnea syndrome in heart failure patients. *Circ J* 2005; 69: 695-699.
6. Kaneko Y, Floras JS, Usui K, Plante J, Tkacova R, Kubo T, Ando S, Bradley TD: Cardiovascular effects of continuous positive airway pressure in patients with heart failure and obstructive sleep apnea. *New Engl J Med* 2003; 348: 1233-1241.

7. Yokoe T, Minoguchi K, Matsuo H, Oda N, Minoguchi H, Yoshino G, Hirano T, Adahi M: Elevated levels of C-reactive protein and interleukin-6 in patients with obstructive sleep apnea syndrome are decreased by continuous positive airway pressure. *Circulation* 2003; 107: 1129-1134.
8. Bradley TD, Logan AG, Kimoff RJ, Series F, Morrison P, Ferguson K, Belenkie L, Pfeifer M, Fleetham J, Hanly P, Smilovitchi M, Tomlimson G, Floras JS, CANPAP Investigators: Continuous positive airway pressure for central sleep apnea and heart failure. *N Engl J Med* 2005; 353: 2025-2033.
9. Hanly PJ, Miller TW, Steljes DG, Baert R, Frais MA, Kryger MH: The effect of oxygen on respiration and sleep in patients with congestive heart failure. *Ann Intern Med* 1989; 111: 777-782.
10. Andreas S, Clemens C, Sandholzer H, Figulla HR, Kreuzer H: Improvement of exercise capacity with treatment of Cheyne-Stokes respiration in patients with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27: 1486-1490.
11. Staniforth AD, Kinnear WJM, Starling R, Hetmanski DJ, Cowley AJ: Effect of oxygen on sleep quality, cognitive function and sympathetic activity in patients with chronic heart failure and Cheyne-Stokes respiration. *Eur Heart J* 1998; 19: 922-928.
12. Sasayama S, Izumi T, Seino Y, Ueshima K, Asanoi H, CHF-HOT Study Group: Effects of nocturnal oxygen therapy on outcome measures in patients with chronic heart failure and Cheyne-Stokes Respiration. *Circ J* 2006; 70: 1-7.
13. Seino Y, Imai H, Sasayama S: Cost-benefit-analysis of nocturnal home-oxygen-therapy in patients with central sleep apnea due to chronic heart failure. Presented at the Meet the Experts in 96<sup>th</sup> Annual Meeting of Japanese Circulation Society, 2005.

(受付 : 2006 年 12 月 6 日)

(受理 : 2007 年 1 月 16 日)

---