

めていただくことをお願いしたいと思います。

司会(林) 先生どうもありがとうございました。

司会(相澤) コネクションの間、時間があったくないので、大倉先生、先生がおっしゃったのは収縮不全、したがって心機能が低下して肺うっ血が来る、あるいは血圧が下がる、そして臓器循環不全がくるというようなことですが、今流行の拡張不全でありますけど、拡張不全はこの頻度の二倍くらいに

なるという風に考えてよろしゅうございますか。ということでございますね。血圧も下がってない、ですけども心不全はあるという例を心に留めておいていただければと思います。

司会(林) それでは第二席に入らせていただきます。第二席目は立川総合病院循環器内科の高橋先生、「慢性心不全に対する酸素療法とCPAP治療」よろしくお願ひします。

2 慢性心不全に対する酸素療法とCPAP治療

高橋 稔・池田 佳生・北沢 仁
石黒 淳司・佐藤 政仁・岡部 正明
立川総合病院 循環器科

Effect of Qxygen Therapy and Nasal Continuous Positive Airway Pressure in Heart Failure Patients

Minoru TAKAHASHI, Yoshio IKEDA, Hitoshi KITAZAWA,
Zyunnji ISHIGURO, Masahito SATOU and Masaaki OKABE

Department Of Cardiology, Tachikawa General Hospital.

要 旨

睡眠時無呼吸は、慢性心不全に高頻度に合併し、独立した予後規定因子であり、夜間在宅酸素療法や経鼻持続性陽圧呼吸療法(nasal-CPAP)が、心機能や予後改善に効果があると報告されている。自験例においてもEF45%以下の症例では重症中枢性無呼吸は67%と高頻度に合併しnasal-CPAPにて症状や無呼吸低呼吸指数が改善した。心不全に合併する睡眠時無呼吸について検査診断法、機序、治療について問題点も含め報告する。

キーワード：中枢性睡眠時無呼吸、経鼻持続性陽圧呼吸療法、夜間在宅酸素療法、鬱血性心不全

はじめに

睡眠時無呼吸(SAS: sleep apnea syndrome)は、閉塞性(OA: obstructive sleep apnea)と中

枢性(CSA: central sleep apnea)に大別される。近年、慢性心不全に伴うOSAやCSR-CSA(Cheyne stokes respiration-CSA)の病態が解明されてきた。心不全に高頻度に合併し、独立した

Reprint requests to: Minoru TAKAHASHI
Department Of Cardiology
Tachikawa General Hospital
3-2-11 Kannda-machi,
Nagaoka 940-8621 Japan

別刷請求先：〒940-8621 長岡市神田町3-2-11
立川総合病院 循環器科 高橋 稔

予後規定因子であり、治療に夜間在宅酸素療法 (nocturnal - HOT) や経鼻持続性陽圧呼吸療法 (nasal - CPAP) が有効で、症状や心機能の改善、更に予後改善効果があると報告されている。今回は睡眠時無呼吸の検査診断法、病態、また nocturnal - HOT, nasal - CPAP などの治療について自験例も含め報告する。

睡眠時無呼吸について

OSA は、肥満、脂肪沈着、小顎症、鼻中隔彎曲などの形態異常や上気道拡張筋の弛緩による機能異常などが原因で睡眠中に上気道が閉塞して無呼吸となり、心不全の原因ともなる。治療は、外科的治療、nasal - CPAP が確立されている。CSA は脳血管障害や心不全による呼吸中枢の機能異常が原因で、Cheyne stokes 呼吸を特徴とする。治療は、nocturnal - HOT, nasal - CPAP が確立されつつある。

検査診断法

簡易夜間 SPO₂ モニターでスクリーニングし、SPO₂ が 3% 低下する頻度である ODI (oxygen desaturation index) を求める。ODI は無呼吸低呼吸指数 (AHI: apnea hypopnea index) とよく相関して、1 時間に 15 回以上の場合に睡眠時無呼吸の可能性があるので、PSG (polysomnography) を行う。AHI とは 10 秒以上の完全な apnea と、50% 以上の換気の低下に SPO₂ の 3% 以上の低下 (hypopnea) の総回数を、総睡眠時間で除した指数で、正常は 5 未満、軽症は 5 以上から 15 未満、中等症は 15 以上 30 未満、重症は 30 以上である。PSG での測定項目は①鼻、口に装着したサーミスターで気流を計測②胸、腹に装着したセンサーで胸部、腹部の呼吸運動③パルスオキシメーターで SPO₂ ④ EEG で睡眠深度、覚醒反応、REM 睡眠の有無⑤ EOG で眼球運動⑥ EMG で頤筋運動⑦ ECG 及び血圧計で血圧、不整脈、心拍数変化⑧いびきモニター⑨体動モニターなど多項目であり、解析ソフトを使い診断する。現在当院においては、

入院中は随時可能であるが、外来からは 1 泊 2 日、21 時から翌朝 6 時に行われ、3 割負担で約 3 万円の費用が必要で、半年待ちの状態である。専用検査室で専任の技師 1 人が従事している。

nocturnal - HOT, nasal - CPAP について

nocturnal - HOT は、夜間鼻カニューレで一定量の酸素を投与する。nasal - CPAP に比較して違和感もなくコンプライアンスも良好だが、酸素濃縮器が必要となる。保険適用は①チアノーゼ型先天性心疾患②高度慢性呼吸不全。PaO₂ 55mmHg 及び 60mmHg 以下で睡眠時または運動負荷時に著しい低酸素血症をきたす場合③肺高血圧④慢性心不全。(平成 16 年 4 月より保険適応) NYHA III 度以上で睡眠時に Cheyne - Stokes 呼吸がみられ、AHI 20 以上であることが睡眠ポリグラフィで確認されている症例である。nasal - CPAP は鼻マスクを介して一定圧の空気を送り込む。圧 4 cm H₂O より開始して、状態を見ながら 6 - 10cm H₂O に調節していく。装置は簡単で扱いやすいが、常に気道内に一定の圧がかかり、またマスクの装着による違和感や、口内、眼球の乾燥を訴える場合もあり、コンプライアンスに問題がある。保険適用は PSG で AHI 20 以上、簡易 PSG で AHI 40 以上である。

慢性心不全に合併する CSR - CSA の機序、頻度、予後に及ぼす影響、治療について

最近報告¹⁾された総説から図 1 に機序を示す。心不全により肺鬱血に陥ると、肺のリセプターが刺激され過呼吸となり、PaCO₂ は低下し呼吸中枢の換気閾値は低化する。覚醒反応が起きると、更に過換気となり、PaCO₂ は更に低下し中枢性無呼吸となる。無呼吸となると PaO₂ は低下し PaCO₂ は上昇し過剰な換気刺激が誘発され覚醒反応が起きる。更に心不全による循環時間の遅延もあり、Cheyne stokes respiration となる。PaO₂ の低下は心筋酸素供給を低下させ、更に頻回の覚醒反応によって交感神経が刺激され血圧、心拍数

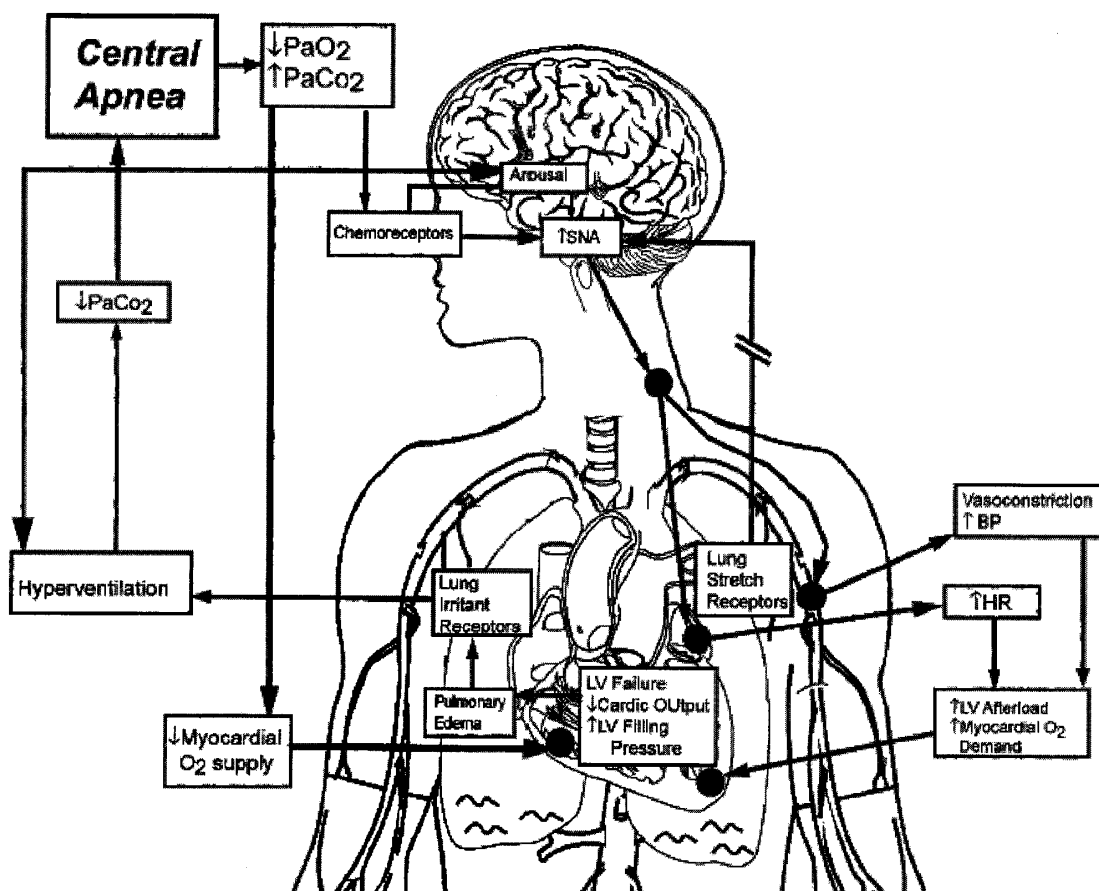


図1 pathophysiology of central sleep apnea in heart failure
(Circulation 2003; 107: 1822-1826)

が上昇し、後負荷が増加することによって、心不全が悪化して、悪循環に陥ると報告されている。合併頻度については、EF 45%以下の心不全患者81例の40%にCSA, 11%にOSAが合併していたとの報告²⁾がある。次に心不全の予後に及ぼす影響を検討した報告では、EF 35%以下、NYHA II-IIIの心不全患者62例を平均28カ月追跡したところ15名が死亡し、その危険因子を多変量解析したところ、AHI 30以上と左房面積25cm²以上が独立した予後規定因子であった³⁾。従って頻度は意外と多く、予後に影響を及ぼすことが判明してきており、睡眠時無呼吸を治療することによって心不全の予後が改善する可能性がある。治療については、PaCO₂低下の補正、換気刺激や覚醒反応の抑制を目的に、炭酸ガス吸入、Theophylline, Acetazolamide, Benzodiazepine 投

与などが試みられてきたが、実用的ではなく、効果もなかった。近年 nocturnal-HOT, nasal-CPAPの有用性が報告されるようになった。nocturnal-HOTは低酸素血症の是正に効果を期待できるが、無呼吸遷延時には効果は期待できず、また前述の如く過呼吸からPaCO₂が低下し無呼吸に陥る悪循環の是正はできない。CSR-CSAを合併する心不全患者22例に対し夜間酸素療法群と対照群を比較したところ、夜間酸素療法群で、有意に最大酸素摂取量などの運動耐容能が改善したとの報告⁴⁾がある。本邦でもODI 5以上の睡眠時無呼吸を合併したNYHA II-III, EF 45%以下の心不全患者を対象にnocturnal-HOT群25例と、対照群31例を3カ月比較したところHOT群でEF, specific activity scale, AHI, ODIともに改善したとの報告⁵⁾がある。しかし心機能や長期

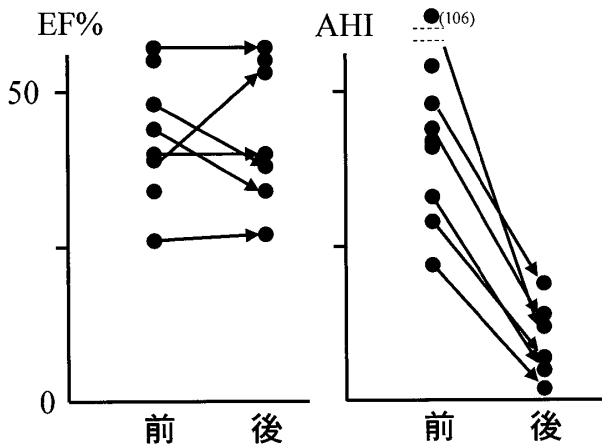


図2 nasal-CPAP 治療前後の EF, AHI

予後の改善は未だ確立されていない。nasal-CPAP は心不全に合併する OSA の気道閉塞に対する直接作用と、CSR-CSA に対しては過換気時に胸腔内圧が過度の陰圧となり、前負荷と後負荷の増加をきたすが、気道内圧を保つことによって負荷を軽減し悪循環を是正する。心機能や予後が改善した幾つかの報告がある。心不全患者で CSR-CSA を合併する 29 例と合併しない 37 例に対し、nasal-CPAP 施行群と非施行群をそれぞれ比較したところ、nasal-CPAP を施行した CSR-CSA 群において、有意に EF の改善と心移植の回避率が良好で、CSR-CSA を合併しない群においては、nasal-CPAP を施行しても改善はなかったとの報告⁶⁾がある。また EF 45% 以下の OSA 合併心不全患者において、nasal-CPAP 施行群 12 例と対照群 12 例を比較したところ、有意に EF が改善したとの報告⁷⁾がある。現在 nasal-CPAP の効果を検討する、多施設共同試験である CAN-PAP (Canadian Continuous Positive Airway Pressure Trial for Congestive Heart Failure) が進行中である。

当院における心疾患に合併する SAS の頻度、nasal-CPAP の効果

心疾患患者 13 例 (DCM 4, HCM 1, MR 2, ASD 2, OMI 1, AP 2, Paf 1) に対し PSG を施行

した。患者背景は年齢 43-76 歳、女性 4 例、平均 EF 51 (26-60) % であった。重症 SAS 54% (7/13)、重症 CSR-CSA 31% (4/13) であった。更に EF 45% 以下では重症 SAS 83% (5/6)、重症 CSR-CSA 67% (4/6) と高頻度であった。次に nasal-CPAP を 9 例 (DCM 4, HCM 1, MR 2, OMI 1, AP1) に対し導入した。患者背景は年齢 43-76 歳 女性 1 例、平均 EF 46 (26-60) %、平均 BNP 1252 (458-2000) pg/ml、 β -blocker 導入例 4 例、CSR-CSA 4, OSA 4, CSA/OSA 1, AHI 48 (24-106)、CPAP 圧 4-6 cm であった。図 2 に結果を示す。1-10 カ月後の経過では、1 例のみ装着感が悪く脱落し、HOT 施行となったが 1 カ月後に死亡した。他の 8 例は、自覚症状は軽快して、AHI の著明な改善を認めたが、EF に著変はなかった。今後導入例を増やし、自覚症状や AHI、心機能改善効果や BNP の推移、長期予後などを検討する必要がある。

慢性心不全に対する nocturnal-HOT、nasal-CPAP の問題点と今後の展望

nocturnal-HOT は、睡眠時無呼吸や運動耐容能を改善するが、心機能や予後の改善に関しては未だ確立されておらず、また装置の扱いやコストに問題がある。しかし導入は容易で、装着に違和感は少なく compliance も良好である。また低酸素血症が心血管系へ及ぼす影響や中枢性 CO₂ 化学受容体の抑制を是正し、更に交感神経活動を抑制することによって、予後改善効果が期待できる。nasal-CPAP は装着に違和感が強く、また患者自身に無呼吸は自覚できず、日中も心不全症状に隠れ自覚症状が乏しいため、compliance に問題がある。PSG に労力と、コストが必要であり、また医療従事者の nasal-CPAP に対する認知が未だ低いと思われる。しかし心移植、再生医療も未だ一般的ではない現状において、治療の侵襲度は低く、装置の構造は簡単でコストも安く、また心機能や予後の改善効果もあり、両心室ペーシングに並ぶ非薬物療法の選択肢の一つと思われる。

文 献

- 1) Bradley TD and Floras JS: Sleep Apnea and Heart Failure Part II : Central Sleep Apnea. *Circulation* 107: 1822 - 1826, 2003.
- 2) Javaheri S, Parker TJ, Liming JD, Corbett WS, Nishiyama H, Wexler L and Roselle GA: Sleep Apnea in 81 Ambulatory Male Patients With Stable Heart Failure Types and Their Prevalences, on sequences, and Presentations. *Circulation* 97: 2154 - 2159, 1998.
- 3) Lanfranchi PA, Braghiroli A, Bosimini E, Mazzuero G, Colombo R, Donner CF and Giannuzzi P: Prognostic Value of Nocturnal Cheyne - Stokes Respiration in Chronic Heart Failure. *Circulation* 99: 1435 - 1440, 1999.
- 4) Andreas S, Clemens C, Sandholzer H, Figulla HR and Kreuzer H: Improvement of Exercise Capacity With Treatment of Cheyne - Stokes Respiration in Patients With Congestive Heart Failure. *J Am Coll Cardiol* 27: 1486 - 1490, 1996.
- 5) 篠山重威：慢性心不全に合併する睡眠呼吸障害の治療。 *J Card Fail* 2002; 8 (suppl) : S216.
- 6) Sin DD, Logan AG, Fitzgerald FS, Liu PP and Bradley TD: Effects of Continuous Positive Airway Pressure on Cardiovascular Outcomes in Heart Failure Patients With and Without Cheyne - Stokes Respiration. *Circulation* 102: 61 - 66, 2000.
- 7) Kaneko Y, Floras JS, Usui K, Plante J, Tkacova R, Kubo T, Ando S and Bradley TDI: Cardiovascular Effects of Continuous Positive Airway Pressure in Patients with Heart Failure and Obstructive Sleep Apnea. *N Eng J Med* 348: 1233 - 1241, 2003.

司会 (林) 慢性心不全に対する酸素療法は伝統的な治療法ですが、今回はその中でも更に睡眠時無呼吸という病態に即して、その発生機序に即して新たなリファインされた酸素療法、ということができるとおもいますが、フロアでどなたかご質問・コメントなどございますでしょうか。はい、小玉先生。

小玉 第一内科の小玉です。とても興味があって、やってみたいのですが、なかなか手間がかかりそう

で調べることができない分野だと思います。一つは夜間ホットとか CPAP を慢性心不全症例におこなったとき、即効性はすごくあるのかということ。先生は何例かやられてますけど、BNP に反映される位、BNP が下がってくる位の効果があるのかということ。伺いたいと思います。ちょっと前に、三年位前くらいでしょうか、当科の伊藤先生が南病院で同じようなことを検討したんですけど、なかなか BNP は下がらないし EF も変わりませんでした。たしかにカテコラミンは翌日からよく下がって、症状も一晩やっても次の日からちょっといいみたいだという訴えが聞かれて、効果はありそうなんですけど、BNP まではなかなか反映されてないみたいなんですけど、いかがですか。

高橋 先生のご指摘の如くで、nasal - CPAP を導入すると、よく眠れるなどの自覚症状の改善が得られ、続けたいと希望する患者さんが多いです。しかし BNP を導入前後で測定していますがほとんど変化はありませんでした。導入時点で NYHA IV 度の心不全患者さんが多くなかなか BNP や EF に反映せず、予後改善効果からは未だ評価は難しいです。しかし心不全治療の目的の一つとしての QOL や自覚症状の改善としては、非常に期待できると思われま

司会 (林) 私ども実物を知らないものですが、先生の講演の途中で扱いにも少し問題がある、というようなこともおっしゃってたと思いますが、何かその危険とかそういう意味で扱いに問題が……。

高橋 nasal - CPAP は空気を一定の圧で供給しているだけで、構造も単純で酸素療法と異なり取り扱いの危険性はほとんどありません。しかし鼻カニューラで扱っている酸素療法とは異なり、装着後のコンプライアンスが問題になります。私自身も一度試してみましたが、口を開くと一気に空気が抜けること、空気が常に流れているので鼻と喉が乾燥し痛くなるなど、必ずしも装着感は良くありません。したがって導入後は、コンプライアンスの維持に医師や検査技師を含めたケアが非常に重要です。

司会 (林) 先生のご経験ではどうでしょう、先程のご講演の内容からすると、適応になりそうな患者さん相当たくさんおられるような気がするんですが、本当の意味で効果のあるのは、或いはこういう症例は絶対効果があるから勧められるという様な、現在の時点で何かお話しございますか。

高橋 患者さんの選択は難しいと思いますが、NYHA IV度で full medication をしても、なお治療抵抗性の患者さんには、予後改善効果は未だ確立されていませんが、自覚症状や QOL の改善には非常に良い効果があると思います。ただ時間とコストがかかる点が難点です。

司会（林）他に何かございますでしょうか。

司会（相澤）一つだけ。きっと肺うっ血もあるんだろうと思うんですね。で、患者さんがよく寝れるとか楽になったというのは、それはどういう機序を考えればいいですか。もし気付いたところありましたら。

高橋 覚醒反応が重要で仮に一時間に 30 回もあるとすると、浅い睡眠しかとれず、熟睡感が得られません。機序のところでも説明しましたが nasal-CPAP にて覚醒反応を抑え熟睡感が改善します。また心不全患者さんの呼吸困難は、単に肺うっ血だけでなく hyperventilation もあると思われます。やはり機序のところでも説明しましたが、hyperventilation が悪循環の一つの原因となっており、その悪循環を断

ち切ることによって自覚症状の改善に結びついていると思われます。

司会（相澤）起座呼吸はもう寝てもいられないわけですね。

高橋 起座呼吸を伴うような肺うっ血や肺浮腫の強い患者さんには nasal-CPAP 以外の方法を選択すべきかと思われます。

司会（相澤）そうじゃないわけでしょ。で、そんなにうっ血がないかもしれない。でもこれ非常に重要で、教科書には起座呼吸の時は寝てるわけにいかないけども、患者さんは心不全は意外と起きてるんだ、寝れないんだということが意外と頻度高いって事ですよね。それは教科書にも書いてない事で、非常にまた進めて欲しいと思われます。ありがとうございました。

司会（林）それでは先生、どうもありがとうございました。それでは三席目に進ませていただきます。三席目は保健学科の池主先生、「心室再同期療法」よろしくお願いいいたします。

3 心室再同期療法

池主 雅臣

新潟大学医学部保健学科

鷲塚 隆・小村 悟

杉浦 広隆・相澤 義房

新潟大学医学部第一内科

Caedie Resynchronization Therapy

Masaomi CHINUSHI

School of Health Science Niigata University School of Medicine

Reprint requests to: Masaomi CHINUSHI
School of Health Science
Niigata University School of Medicine
2-746 Asahimachi-dori,
Niigata 951-8518 Japan

別刷請求先：〒951-8518 新潟市旭町通り2-746
新潟大学医学部保健学科 池主雅臣