

心不全治療により中枢型睡眠時無呼吸から閉塞型睡眠時無呼吸へ移行し、nCPAP療法が著効した1例

Standard Medical Therapy for Heart Failure Shifts from Central to Obstructive on a Dominancy of Sleep Apnea: A Case Report

加藤 浩太* 高田 佳史 白井 靖博 椎名 一紀 浅野 毅弘 橋村 雄城 猿原 大和 山科 章

Kota KATO, MD*, Yoshifumi TAKATA, MD, Yasuhiro USUI, MD, Kazuki SHIINA, MD, Kihiro ASANO, MD, Yuki HASHIMURA, MD, Hirokazu SARUHARA, MD, Akira YAMASHINA, MD, FJCC

東京医科大学内科学第二講座

要約

症例は47歳、男性。他院にてチェーンストークス型の中枢型睡眠時無呼吸症候群（Cheyne-Stokes respiration with central sleep apnea: CSR-CSA）と診断され、夜間酸素療法と経鼻的持続陽圧換気療法（nasal continuous positive airway pressure: nCPAP）を受けたが、効果は乏しかった。うっ血性心不全にて当院入院後、β遮断薬を含む内科的治療とnCPAP療法を行った。心不全の安定後に再度PSG施行し、CSR-CSAから閉塞型睡眠時無呼吸（obstructive sleep apnea: OSA）へ優位性の変化を認めた。改めてCPAP titrationを行い、十分な治療効果を得た。心不全患者ではOSAとCSR-CSAの混在が多く、その病態や治療内容などにより優位性が変化することを念頭におき、治療法を選択する必要がある。

<Keywords> 心不全
治療、睡眠時無呼吸
陽圧換気療法（CPAP）

J Cardiol Jpn Ed 2008; 2: 236–240

はじめに

慢性心不全患者では睡眠呼吸障害の合併が多く、およそ30%～60%と報告^{1,2)}されている。心不全患者にみられる睡眠呼吸障害は、閉塞型睡眠時無呼吸（obstructive sleep apnea: OSA）と中枢性に無呼吸と頻呼吸を繰り返す中枢型睡眠時無呼吸を伴うチェーンストークス呼吸（Cheyne-Stokes respiration with central sleep apnea: CSR-CSA）とに大別されるが、臨床的には両者が混在する例が多く、治療方法の選択に苦慮することがある。今回、心不全の薬物治療によって睡眠呼吸障害の優位性が変化し、経鼻的持続陽圧換気（nasal continuous positive airway pressure: nCPAP）療法による治療効果が得られた1例を経験した。心不全患者にみられる睡眠呼吸障害に対する治療戦略を考える上で示唆に富む症例と考え、報告する。

症例

症例 47歳、男性。

主訴：呼吸困難、下腿浮腫

現病歴：30歳頃から鼾、無呼吸、高血圧を指摘されていた。46歳頃から労作時の息切れを自覚するようになり、また鼾が小さくなったことを家人から指摘されていた。近医（睡眠呼吸障害専門施設）を受診し、終夜睡眠ポリグラフ（polysomnography: PSG）を施行された。その結果、無呼吸低呼吸指数（apnea hypopnea index: AHI）105.5回/時間（h）、うち中枢型無呼吸指数93.1回/hであり、重症CSR-CSAと診断された（図1）。nCPAP療法が導入されたが、nCPAP圧の設定のために施行されたPSG（nCPAP titration）では、AHI 67.3回/hと中枢型睡眠時無呼吸の残存を認めたため、在宅酸素療法の併用となった。その後も、息切れは増悪し、下腿浮腫は軽減しないため当院を紹介受診。胸部レントゲン上、心拡大と肺うっ血像を認め、うっ血性心不全の診断で緊急入院となった。

入院時現症：身長 165 cm、体重 89.1 kg、BMI 33.1 kg/

* 東京医科大学内科学第二講座
160-0023 東京都新宿区西新宿 6-7-1
E-mail: katokota@tokyo-med.ac.jp
2008年5月28日受付、2008年7月16日改訂、2008年7月24日受理

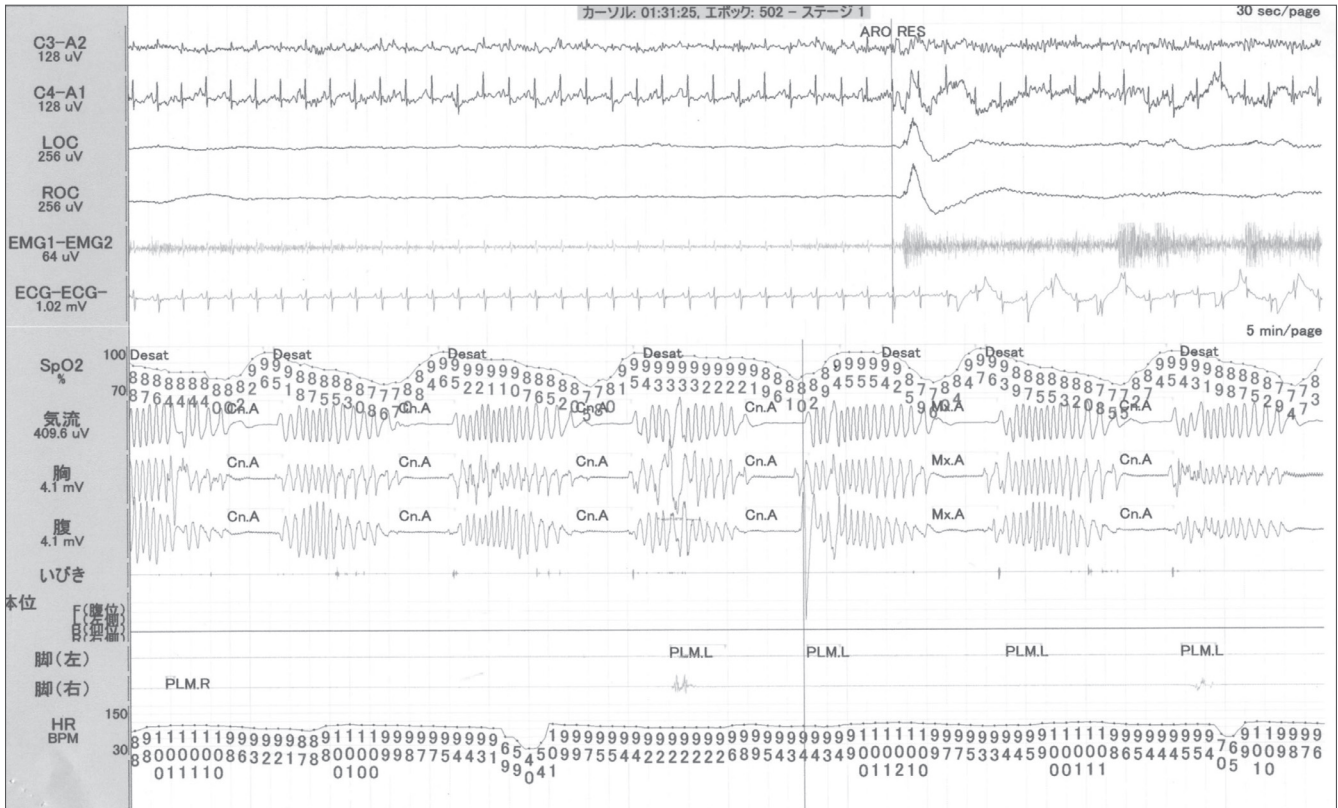


図1 前医での PSG.

AHI* = 105.5/h, Ari* = 84.2/h, OAI* = 7.3/h, CAI* = 93.9/h, MAI* = 2.4/h, Hypo* = 1.8/h.

漸増漸減型の過呼吸と無呼吸が周期的に繰り返されており、CSR-CSA に合致する所見である。一方、酸素飽和度波形は左右非対称、最低 SpO₂ も 75% まで低下しており、OSA の要素も混在している (中枢型 > 閉塞型)。

*AHI: apnea hypopnea index, Ari: arousal index, OAI: obstructive apnea index, CAI: central apnea index, MAI: mixed apnea index, Hypo: hypopnea index.

m², 体温 36.9°C, 血圧 154/80 mmHg, 脈拍 104 回/分・整, SpO₂ 95% (大気下). 両肺野に湿性ラ音を聴取する。過剰心音および心雑音聴取せず。腹部は平坦, 軟, 肝および脾は触知せず。両下腿に軽度浮腫あり。

血液・生化学検査: WBC 11,100/μl, RBC 502 × 10⁴/μl, Hb 14.6 g/dl, Plt 32.3 × 10⁴/μl, BUN 28 mg/dl, CRTN 2.9 mg/dl, UA 10.1 mg/dl, T-Chol 177 mg/dl, HbA1c 6.2%, CRP 2.5 mg/dl, BNP 720 pg/ml.

動脈血液ガス (大気下): pH 7.48, PCO₂ 37.2 torr, PO₂ 64.0 torr, HCO₃ 27.1 mEq/l.

胸部単純 X 線: 両側下肺野の浸潤影と肺うっ血像あり, 心胸郭比 65%.

心エコー: 左室壁運動はび慢性に低下. 左室拡張末期径 59 mm, 左室収縮末期径 50 mm, 左室駆出率 35%, 心

室中隔壁厚 12 mm, 左室後壁厚 12 mm, 有意な弁膜症なし。

入院後経過: 入院後心不全に対する初期治療として, 酸素投与, カルペリチド, 利尿薬の投与を行った。肺うっ血改善後に PSG を施行し (図 2), AHI 84.2 回/h (中枢型 10.2 回/h, 閉塞型 12.2 回/h, 混合型 52.4 回/h) であった。この PSG 波形は一見すると前医での PSG と同様に CSR-CSA 様を呈しているが, 典型的な CSR-CSA ではなく, 混合型睡眠時無呼吸であると判断した。心不全の病態改善に合わせて睡眠呼吸障害が, 中枢型から閉塞型へと優位性が変化していると考えられたため, 酸素療法は中止し, 圧自動調節型 CPAP (Auto CPAP) を導入した。心不全の病状安定後に β 遮断薬 (カルベジロール 7.5 mg), AT1 受容体拮抗薬 (カンデサルタン 4 mg), 利尿薬 (フロセミド 20 mg, スピ

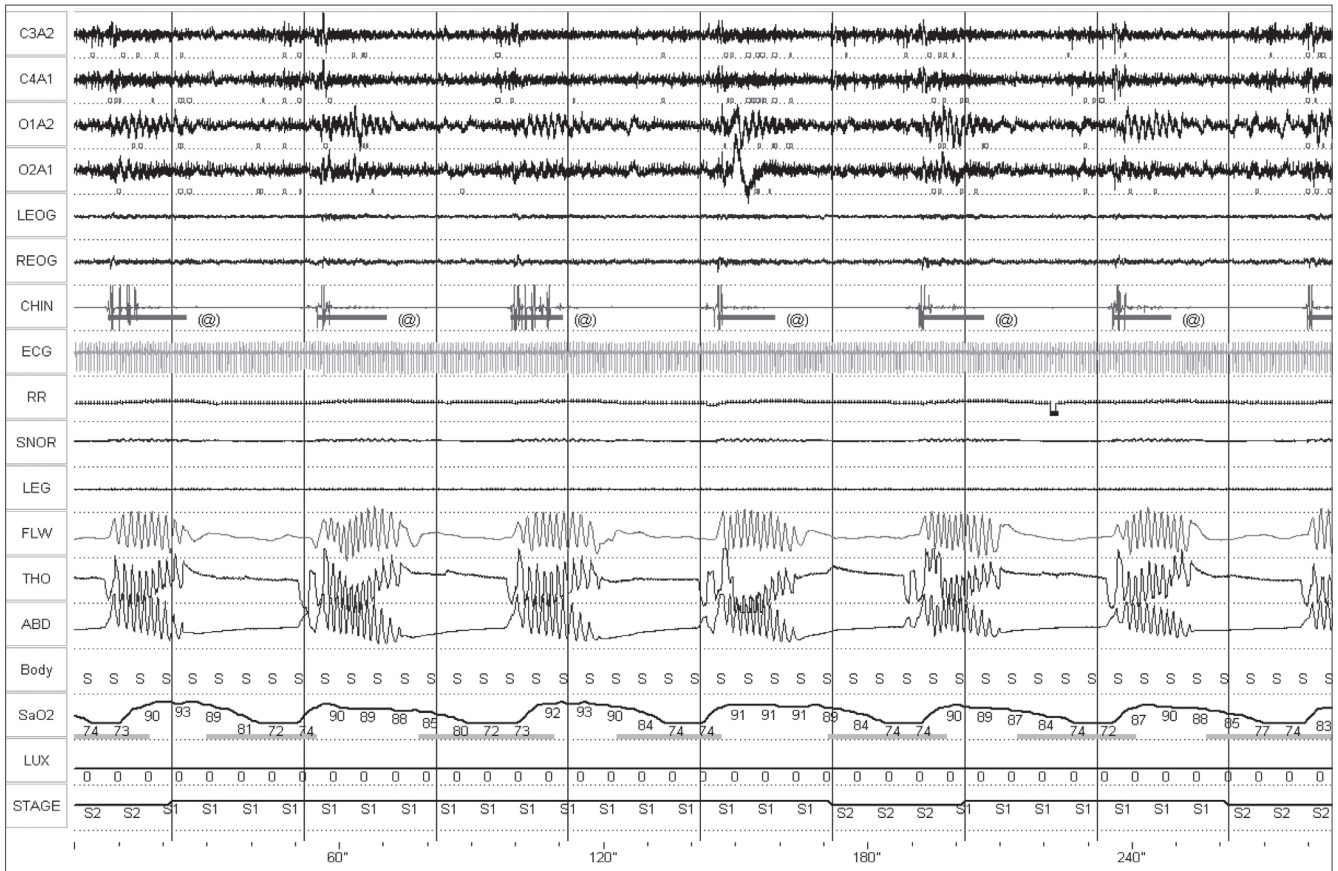


図2 心不全改善後の PSG.

AHI = 84.2/h, AHI = 83.1/h, OAI = 12.2/h, CAI = 10.2/h, MAI = 52.4/h, Hypo = 9.4/h.

一見すると CSR-CSA のようであるが、呼吸再開に一致して覚醒反応があることや、左右非対称の酸素飽和度波型で著明な Desaturation (最低 SpO₂ は 72%) を認めることは、OSA の所見である。混合型睡眠時無呼吸であり、図1と比べて、CSR-CSA 優位から OSA 優位へ変化している。

ロラクソン 25 mg) による心不全治療を併用し退院となった。

3カ月後にはBNP 720 pg/mlから29.4 pg/mlまで改善し、体重は89.1 kgから83.9 kgと減少した。また、動脈血液ガスでは、pH 7.403, PCO₂ 45.5 torr, PO₂ 87.9 torr, HCO₃ 27.7 mEq/lとむしろ低換気状態であった。この時点で、再度 PSGを施行した(図3)。AHI 50.7回/h(中枢0回/h)と典型的な OSAへと変化しており、改めてnCPAP titrationを行い、AHI 2.1回/hへ著明な改善を認めた。

CPAP導入後6カ月時点での心エコーでは左室駆出率35%から50%まで改善し、またBNPは5.5 pg/ml、体重は83.2 kgであり、利尿薬の中止後も心不全の増悪は認めない。

考 察

慢性心不全患者は睡眠呼吸障害を高頻度に合併し、うち約30%~40%がCSR-CSAであるとされている^{1,2)}。そして多くの心不全患者においてOSAとCSR-CSAが混在し、心不全の病態に応じて、両者の優位性は変化することが多い。すべての症例に当てはまらないまでも、通常心不全が進行することによりOSA優位からCSR-CSA優位の睡眠呼吸障害へシフトする。OSAは主に気道の閉塞を主因とし、胸腔内圧の陰圧化に伴う心負荷の増大、血管内皮障害、酸化ストレスなどの機序により、心不全を増悪させる。近年になり、OSA合併心不全例は、非合併例に比べて予後不良であり、OSAが心不全の独立した予後規定因子であることが報告された³⁾。一方、CSR-CSAは、心不全に伴う交感神経活性の上昇と化学受容体反射の亢進、循環時間の遅延などの

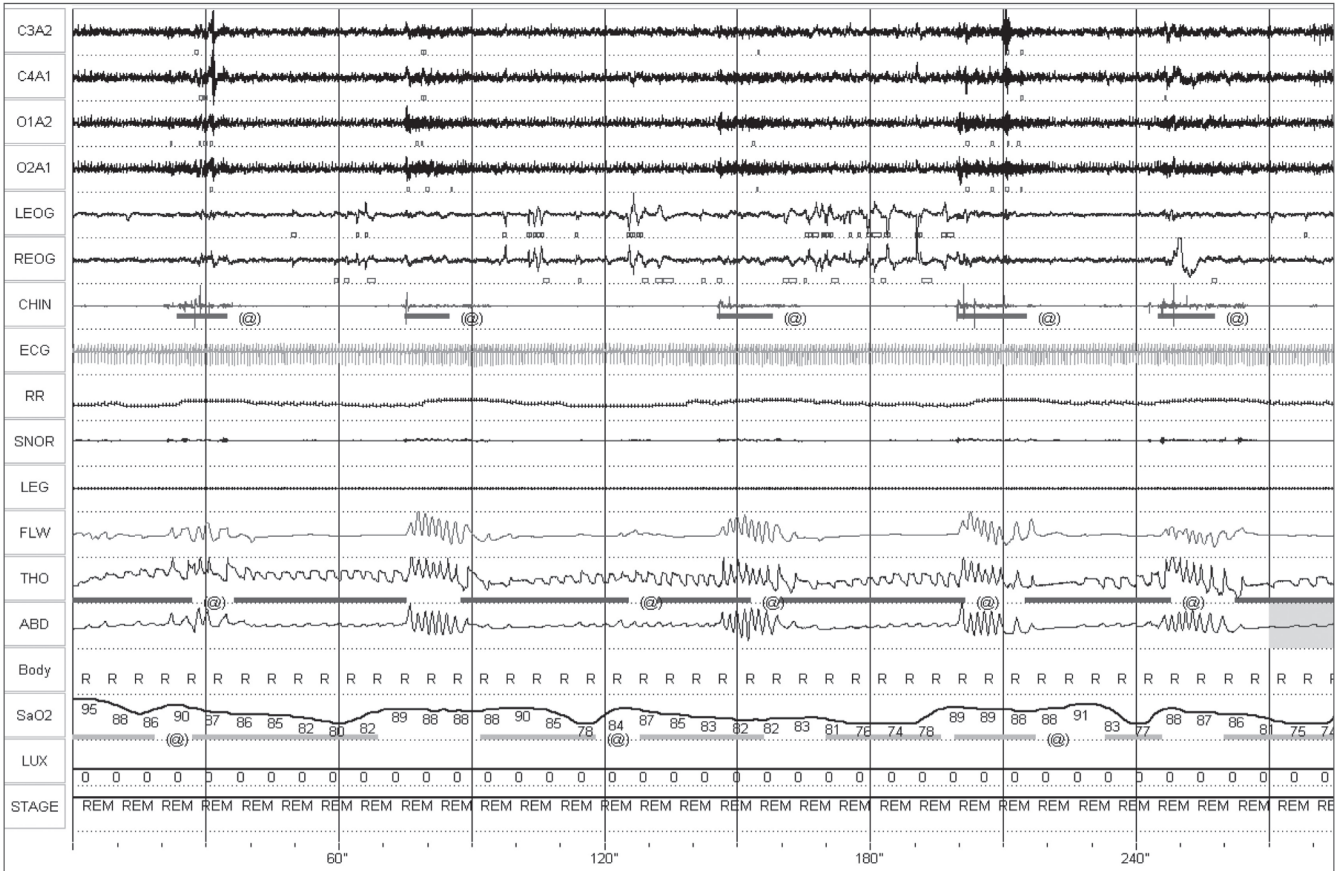


図3 心不全治療3カ月後のPSG.

AHI = 50.7/h, Ari = 45.8/h, OAI = 15.3/h, CAI = 0.0/h, Hypo = 35.4/h.

上気道閉塞に伴う気流停止と呼吸運動の存在, 顕著な酸素飽和度の低下, 呼吸再開に一致した覚醒反応を認め, いわゆる典型的なOSA所見へ変化している.

機序により発現し, 心不全をさらに増悪させる. すなわち, CSR-CSAは心不全の重症度の高さを反映し, 心不全の帰結として生じると考えられる^{4,5)}.

本症例において, 前医にて施行されたPSG(図1)では, 漸増漸減型の過呼吸と無呼吸が周期的に繰り返されており, CSR-CSAのようである. 一方, 酸素飽和度の波型が左右非対称で, 最低SpO₂が75%まで低下しており, OSAの要素も含まれていると考えられるが, その後に行われたnCPAP titrationにおいて十分な陽圧換気を行ったにもかかわらず, 無呼吸が残存していることから, OSAよりCSR-CSA優位である混合型睡眠時無呼吸であったと予想される.

次に, 内科的治療により心不全の病状を改善させた後に施行したPSG(図2)の波型を観察すると, 呼吸の再開に一致した覚醒反応や, 左右非対称の酸素飽和度曲線の低

下, 高度の酸素飽和度の低下(最低のSpO₂は72%)があることから, OSAに合致する所見である. したがって, 前医でのPSGと比べて, CSR-CSAからOSA優位への変化が認められている. さらに, Auto CPAP療法および心不全治療を継続し, BNPも十分に低下した3カ月後のPSG(図3)では, 上気道閉塞に伴う気流停止, 呼吸運動の存在, 顕著なSpO₂低下, 呼吸再開に一致した覚醒反応を認め, いわゆる典型的なOSA所見となっている. 以上のPSG所見から, 心不全の病状改善とともにCSR-CSAからOSAへその優位性がシフトしたことが確認できた. Solinらは, 薬物治療により左室充満圧が軽減した結果, 中枢型無呼吸が改善することを報告しており⁶⁾, TamuraらはCSR-CSAを合併した心不全患者のβ遮断薬投与量に応じて中枢型無呼吸指数が減少することを報告している⁷⁾. このことは, 心不全患

者においてCSR-CSAが確認された場合、睡眠呼吸障害に対する治療のみを先行させるのではなく、まず心不全の病状を十分に把握し、標準的な心不全治療を行う必要があることを示唆している。加えて、心不全の病状安定した後に再度PSGを施行し、OSAとCSR-CSAの優位性変化を確認することが、睡眠呼吸障害への治療選択に重要な役割を持つと考えられる。

OSAを伴う心不全に対するnCPAP療法は、その予後改善効果が報告されている^{3,8)}。一方、CSR-CSAを伴う心不全に対するnCPAP療法は、現時点では予後改善効果を確認していない⁹⁾。夜間酸素療法¹⁰⁾や二相性陽圧換気療法 (bi-level positive airway pressure: BiPAP)¹¹⁾、順応性自動制御換気 (adaptive servo ventilation: ASV)¹²⁾といった他の治療についても予後改善効果は不明であり、今後各種デバイスによる大規模な介入研究が必要になると考えられる。

本症例は、心不全に対する薬物治療を十分に行うことによりCSR-CSA優位からOSA優位へ移行し、OSAに対するCPAP治療が著効した。標準的な薬物治療を確実に行うことの重要性を再認識させる症例であった。心不全に合併する睡眠呼吸障害を適切に治療するためには、PSG結果を一期的に評価するのではなく、睡眠呼吸障害の優位性が変化することを念頭において治療法を選択する必要があると考えられた。

文 献

- 1) Javaheri S, Parker TJ, Liming JD, Corbett WS, Nishiyama H, Wexler L, Roselle 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 in 450 men and women with congestive heart failure. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999; 160: 1101-1106.
- 3) Wang H, Parker JD, Newton GE, Floras JS, Mak S, Chiu KL, Ruttanaumpawan P, Tomlinson G, Bradley TD. Influence of obstructive sleep apnea on mortality in patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49: 1632-1633.
- 4) Lanfranchi PA, Braghiroli A, Bosimini E, Mazzuero G, Colombo R, Donner CF, Giannuzzi P. Prognostic value of nocturnal Cheyne-Stokes respiration in chronic heart failure. *Circulation* 1999; 99: 1435-1440.
- 5) Sin DD, Logan AG, Fitzgerald FS, Liu PP, Bradley TD. Effects of continuous positive airway pressure on cardiovascular outcomes in heart failure patients with and without Cheyne-Stokes respiration. *Circulation* 2000; 102: 61-66.
- 6) Solin P, Bergin P, Richardson M, Kaye DM, Walters EH, Naughton MT. Influence of pulmonary capillary wedge pressure on central apnea in heart failure. *Circulation* 1999; 99: 1574-1579.
- 7) Tamura A, Kawano Y, Naono S, Kotoku M, Kadota J. Relationship between beta-blocker treatment and the severity of central sleep apnea in chronic heart failure. *Chest* 2007; 131: 130-135.
- 8) Kasai T, Narui K, Dohi T, Yanagisawa N, Ishiwata S, Ohno M, Yamaguchi T, Momomura S. Prognosis of patients with heart failure and obstructive sleep apnea treated with continuous positive airway pressure. *Chest* 2008; 133: 690-696.
- 9) Bradley TD, Logan AG, Kimoff RJ, Sériès F, Morrison D, Ferguson K, Belenkie I, Pfeifer M, Fleetham J, Hanly P, Smilovitch M, Tomlinson G, Floras JS; CANPAP Investigators. Continuous positive airway pressure for central sleep apnea and heart failure. *N Engl J Med* 2005; 353: 2025-2033.
- 10) 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.
- 11) Kasai T, Narui K, Dohi T, Ishiwata S, Yoshimura K, Nishiyama S, Yamaguchi T, Momomura S. 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: 913-921.
- 12) Teschler H, Döhring J, Wang YM, Berthon-Jones M. Adaptive pressure support servo-ventilation: a novel treatment for Cheyne-Stokes respiration in heart failure. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 614-619.