

左室収縮不全を有する慢性心不全患者における 中枢型睡眠時無呼吸症候群： 夜間酸素療法的位置づけ

Central Sleep Apnea Syndrome in Patients with Chronic Heart Failure due to Left Ventricular Systolic Dysfunction: The Role of Nocturnal Oxygen Treatment

篠山 重威

Shigetake SASAYAMA, MD, FJCC

同志社大学生命医科学部

要約

高齢化社会の進展と共に心不全患者は増加し続けている。新しい治療法が次々に開発されているが、その臨床的有効性は満足のいくものとは言い難い。最近になって、心不全の病態と睡眠時呼吸障害との関係が明らかになり、新たな心不全非薬物治療の標的として注目されている。成人における睡眠時無呼吸症候群の発生頻度は想像以上に高く、65歳以上の高齢者では10%にみられる。上気道の閉塞に起因する閉塞型がほとんどであるが、心不全との合併は中枢性に呼吸筋が活性化されないために生じる中枢型の方が多い。閉塞型では経鼻的持続気道陽圧法（CPAP）や手術によって閉塞を解除することによって病状を改善させることができる。これに対して、中枢型はCPAPで容易に治療することはできず、手術も適応とはならない。統計的には睡眠時無呼吸低呼吸の回数が1時間当たり30回を超える患者では死亡率が有意に上昇する。中枢型無呼吸に対して、わが国では夜間睡眠中に経鼻的に酸素を投与する治療法が検討されてきた。睡眠時無呼吸を有する多くの心不全患者では夜間に高度の低酸素血症を来とし、心室性不整脈の発生が増加する。欧米では心不全治療の目的は常に生命予後の改善におかれているが、日本人では心不全の死亡率は比較的低いことから、心不全治療のエンドポイントは死亡率だけでなく生活の質の改善に向けられるべきである。心不全患者に対する12週間の夜間酸素療法は、身体活動指数（生活の質）と左室機能の改善をもたらした。同様の効果は観察期間を1年間に延長しても明らかであった。酸素療法の導入によって心不全患者の医療費が43%削減すると推測される。したがって、中枢型睡眠時無呼吸症候群を合併した心不全患者に対して夜間酸素療法が非薬物療法として新しい展開をもたらすものと期待する。

<Keywords> 睡眠周期

Cheyne-Stokes 呼吸

在宅酸素療法

動脈血炭酸ガス分圧

脳内睡眠調節因子

無呼吸・低呼吸指数

身体活動指数

無呼吸閾値

J Cardiol Jpn Ed 2009; 3: 1-12

序論

わが国では、2003年2月26日に発生した新幹線の居眠り運転事件によって睡眠障害をもたらす社会問題が大きくクローズアップされることになったが、アメリカではすでに1980年代から夜間の睡眠障害が日中の眠気や集中力の低下を招き、個人的にも社会的にも大きな問題をもたらすことが認識され始めていた。指摘された事故だけでも、1979年のスリーマイル島原子力発電所事故、1986年のチェルノブイ

リ原子力発電所事故、1986年のスペースシャトル「チャレンジャー号」爆発事故、1989年のアラスカ沖タンカー「エクソン・バルディーズ号」の座礁、原油流失事故などすべて職員が長時間労働と睡眠不足で注意散漫となり、整備不良を発見できなかったのが原因とされている。このようなことから、1993年、スタンフォード大学のDement教授を中心にしたアメリカ睡眠障害調査研究会は、合衆国議会およびアメリカ保健社会福祉省長官あてに「Wake up America（目覚めよアメリカ）」という警告書を提出した。この警告書によると、4,000万人のアメリカ人が不眠に悩み、睡眠障害によって1年に160億ドルの損害が発生しているというのである。この警告書に基づいて、1993年には国立睡眠障害研

同志社大学生命医科学部

610-0321 京田辺市多々羅都谷 1-3

E-mail: ssasayam@mail.doshisha.ac.jp

2008年9月1日受付, 2008年9月2日受理

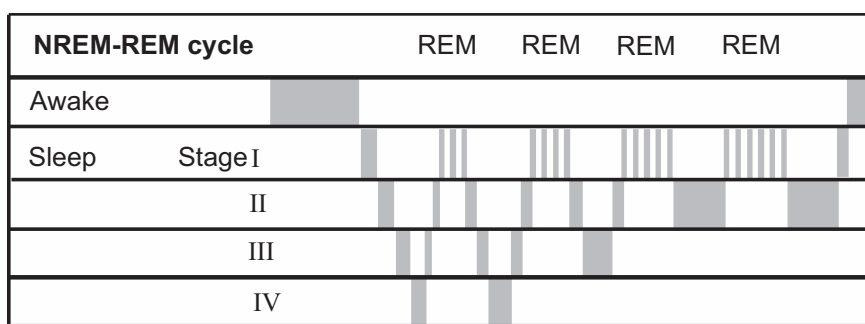


Fig. 1 Human sleep has been described as a succession of five recurring stages. Four non-REM stages and the REM stage. The period of non-REM sleep (NREM) is comprised of Stages 1-4 and lasts from 90 to 120 minutes, each stage lasting anywhere from 5 to 15 minutes. Stages 2 and 3 repeat backwards before REM sleep is attained. So, a normal sleep cycle has this pattern: waking, stage 1, 2, 3, 4, 3, 2, REM. Usually, REM sleep occurs 90 minutes after sleep onset.

究センターが開設され、睡眠学の研究と教育の推進、一般国民への啓蒙・広報活動が展開されるようになった。現在、アメリカでは、睡眠専門の診療所が数多く開設されている。わが国においても、遅ればせながら1996年から科学技術庁の支援を受けて、「日常生活における快適な睡眠の確保に関する総合研究」という研究班が組織され、睡眠学の推進と睡眠障害に対する研究が始まった。まだ数は限られるが、大学に睡眠学講座が開設されるようになり、睡眠障害専門の医療機関も増えた。

一方、高齢化社会の進展とともに心不全患者は増加の一途を続けている。近年、心不全治療に関して次々に新しい薬物治療が開発されているが、その有効性は大規模試験で統計的には有意であっても臨床的には満足のものではない。ところが最近になって、心不全の病態と睡眠時呼吸障害（SDB）とが強くリンクしており、お互いに状態を悪くする関係にあるというエビデンスが明らかにされてきた¹⁾。SDBは病因論的にも夜間無呼吸を繰り返すことによってもたらされる血液ガスの変化^{2,3)}、代謝性、体液性、血行動態的ストレス⁴⁻⁶⁾、睡眠の質の低下などを介して心不全の病態に関与する。そこで、心不全の新しい非薬物治療法としてSDBに対する治療が注目されるようになった。本項では睡眠障害に潜む多くの問題、睡眠障害と心不全とのかわり、そして心不全の非薬物治療の標的として睡眠時無呼吸症候群の位置付けをまとめようと思う。

生理的な睡眠

年齢により睡眠の程度は異なるが、深く満ち足りた正常睡

眠では、90-100分周期の2相性サイクルがみられる（Fig. 1）。まず、脳波がゆっくりと大きな振幅を示す徐波睡眠（slow wave sleep [SWS], ノンレム）相によって眠りが誘導される。このゆっくりとした脳波は脳が眠りについていることを意味し、それに対応して、心拍数、呼吸数、体温、血圧が低下する。この時期には成長ホルモンの分泌が盛んで体の中で蛋白同化が進み、免疫機能が增强する。寝る子は育つというのは当に睡眠のこの作用をいう。ノンレム睡眠に続いてレム相が起こる（逆説睡眠 [paradoxical sleep, PS]）。この時期には、眼筋を除いてすべての筋が麻痺した状態にあり身体はぐったりとしているが、瞼の下では眼球が急速に動いているのでrapid eye movement (REM, レム)睡眠と呼ばれる。レム相では、記憶の固定、消去、学習、情報処理、など脳は活発に活動を続ける。脳波は入眠期から軽睡眠期に似たパターンを示すが、身体の姿勢を保つ筋肉（抗重力筋、姿勢筋）の緊張がほとんどなくなっており、身体の睡眠ということになる。脈拍、呼吸、血圧など自律神経機能が不規則に変化し、この時期には性器の勃起が起こるため、自律神経系の嵐とも呼ばれる。レム睡眠からは容易に覚醒し、この時見た夢を詳細に生き生きと覚えている。ノンレム・レム周期を邪魔されることなく一晩で4-5回繰り返した上で覚醒すると爽快な目覚めとなるのである。ところがこの正常の睡眠は色々な形で障害される。国立保健医療科学院によって1997年に、わが国ではじめて全国的な睡眠調査が行われた。この調査は1995年度国政調査に基づき、全国から20歳以上の男女2,800人（20歳代から80歳代まで、10歳間隔ごとに男女200名ずつ）を抽出し、Pittsburgh

Sleep Quality Indexを用いた睡眠に関する健康調査質問票によって行われた。1,871名から回答が得られ、不眠症 (insomnia: INS) が男性で17.3% [入眠障害 (difficulty initiating sleep: DIS); 8.6%, 中途早朝覚醒 (difficulty maintaining sleep: DMS; 12.9%)], 女性で21.5% (DIS; 12.6%, DMS; 16.2%), 睡眠の質の悪さ (poor perceived quality sleep: PQS) は男性の17.8%, 女性の20.2%にみられ、国民の5人に1人が何らかの睡眠障害を訴えていることが明らかにされた⁷⁾。

睡眠障害の分類

現代社会はますます多様化しており、都市は24時間休むことを知らない。インターネットや深夜放送など生体リズムをかく乱する要素が身近に氾濫している。このような社会背景の中で睡眠障害は現代人の大きな健康問題となってきた。最もよくみられるものは、眠れない不眠症、眠り過ぎる過眠症、体内時計の同調が狂い生体リズムが昼夜のリズムと食い違いを生じてくる概日障害である。しかし、現在わが国の睡眠学の専門家が用いている睡眠障害の分類はそれほど単純なものではない。1990年に日本睡眠学会も参加して国際的に確立された国際分類 (International Classification of Sleep Disorders: ICSD) によるとその数は88項目に及ぶ⁸⁾ (Table 1)。

睡眠のメカニズム

1909年、愛知医学専門学校 (現名古屋大学) の石森国臣は犬を長く眠らせない (断眠) 状態に置いた上で脳脊髄液を採取して正常の犬の脳内に注入すると眠りが誘導されることを認め、動物の睡眠と覚醒はこのような睡眠物質により液性に調節されていることを報告した。その後、フランスのHenri Pieronも独立して同様の実験を行い睡眠の液性調節の可能性を示唆した。しかし、当時は睡眠の正確な定量や微量有機化学物質の分析も技術的に困難でこの睡眠物質の正体は明らかにされることはなかった。

石森とPieronの先駆的な提言から半世紀が過ぎた1960年代になって、この睡眠物質を同定しようという試みが世界中で始まった。1955年、当時京都大学教授であった早石修は酸素添加酵素という一群の酵素を発見し、以来、その研究を続けていた。特に、彼が興味を持っていたのはアラキドン酸が酸素添加酵素によって転換されるプロスタグラン

Table International Classification of Sleep Disorders (ICSD).

1. 不眠症
2. 睡眠関連呼吸障害
a. 中枢型無呼吸症候群
b. 閉塞型無呼吸症候群
c. 低呼吸, 低酸素症候群
d. 他の睡眠関連呼吸障害
3. 睡眠関連呼吸障害によらない過眠症
a. ナルコレプシー
b. 睡眠関連障害またはナルコレプシーによらない過眠症
c. 他の過眠症
4. 概日リズム睡眠障害
a. 原発性概日リズム障害
b. 行動により引き起こされた概日リズム障害
c. 他の概日リズム障害
5. 睡眠時随伴症
a. NREM睡眠からの覚醒時睡眠随伴症
b. 通常REM睡眠と関連する睡眠時随伴症
c. 他の睡眠時随伴症
6. 睡眠関連運動障害
7. 他の睡眠障害
8. おそらく正常変異および未解決の問題と考えられる弧発症状

ジン (PG) であった。PGは自然界に30数種類存在することが知られており、A, B, C, D, E, などと分類されている。それぞれが循環器, 消化器, 泌尿生殖器, 呼吸器などほとんどすべての臓器に存在し、多様な生理活性を示すが、脳におけるPGは全く知られていなかった。1977年になって、早石らは哺乳動物の脳を分析し、従来、他の臓器では含有量が極めて少なく生理活性も乏しいとされていたPGD₂の合成活性が高いことを発見し、PGD₂が脳の重要な機能に関与しているのではないかと考えた。この仮説を証明するためにPGD₂を脳内に注入したところ、脳温の低下とともに睡眠が誘発されたのである (Fig. 2)。この発見をきっかけに本格的な睡眠の研究が始まった⁹⁻¹¹⁾。

脳脊髄液中のPGD₂量とその合成酵素 (PGDS) は昼間ラットが眠っている間は高く、夜間目覚めて活動している時

には低いことからPGD₂が本当に内在性の睡眠物質（睡眠ホルモン）であると考えられたが、それを確証するためには、PGDSを阻害すればラットの睡眠量を減らすことができることを示す必要があった。そこで彼は広範なスクリーニングを行ってついに4価のセレン化合物がPDGSの強力な阻害物質であることを突き詰めた。そこでSeCl₄をラットの第3脳室に注入したところ約2時間後には完全な不眠状態が観察された。これらの結果から、早石はPGDSが睡眠調節の鍵を握っていると考えた。

次にPGDSが脳のどの部分に存在しているかが検討された。In situ hybridizationによるPDGSをコードしているmRNAの検出、酵素抗体法による酵素蛋白の局在の確認、酵素活性の直接測定などによって、この酵素は驚くべきことに脳の中ではなく脳の周辺の膜組織に存在することが確認された。

βトールレスというタンパク質が1961年に脳脊髄液中に発見されたが、その生理的意義は全く不明であった。1993年になってβトールレスのアミノ酸配列がPDGSのものと同様と一致していることが報告された。翌年、早石らは、酵素学的、免疫学的にも両者は全く同じものであることを明らかにした。すなわち、PGDSは脳の周辺の膜組織で産生され脳脊髄液の中に分泌されてβトールレスとなり、自ら合成したPGD₂とともに脳脊髄液の中を循環しているということになる。

さて、その作用部位に関しては、脳内約200数10箇所に微量のPGD₂を注入したところ前脳基底部の「吻側腹側部領域」で徐波睡眠が顕著に増加した。したがって、この部位にある受容体とPGD₂が反応すると睡眠を引き起こすシグナルが発信されると考えられた。このシグナルはアデノシンによってA_{2a}レセプターを介して脳の内部の睡眠中枢（腹側外側視索前野：VLPO）を刺激し、覚醒中枢（結節乳頭核：TMN）を抑制する結果徐波睡眠が誘発されることが明らかにされた。

一方、覚醒を制御する物質としてはPGD₂の異性体PGE₂がある。両者は相反する生理活性を有していることは以前から知られていたが、早石らはPGE₂を動物の第3脳室に連続注入すると徐波睡眠、レム睡眠共に減少し、PGE₂の拮抗薬を注入すると覚醒時間が短縮することを認めた。これらの所見から、PGE₂が生理的に覚醒状態を維持する脳内因子の一つであると結論された。

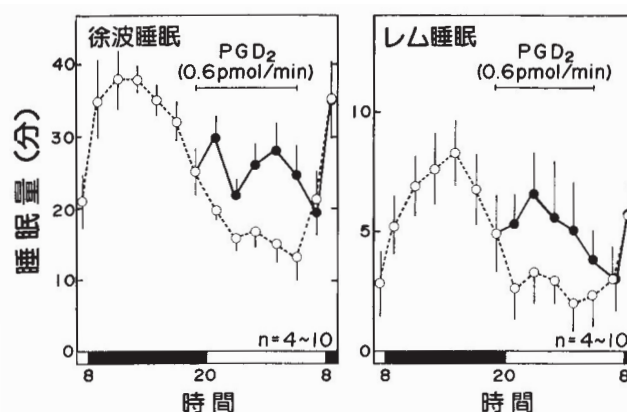


Fig. 2 Effects of PGD₂ on sleep patterns of rats. Amounts of slow wave sleep (left panel) and paradoxical sleep (right panel) in 2-hr periods are plotted. The sleep pattern of the control rat (open circle) under continuous saline infusion into the third ventricle was obtained for 5 consecutive days before PGD₂ infusion. PGD₂ in saline was infused to the rat for 10 hrs (19:00–05:00) at a rate of 0.6 pmol/min. PGD₂ increased slow wave sleep by 33% and paradoxical sleep by 56% (closed circle). Open and closed bars indicate light and dark periods⁴⁵⁾.

睡眠時無呼吸症候群

前述の如く数ある睡眠障害の中で最近特に大きな注目を集めているのは睡眠時無呼吸症候群である。2003年2月26日のことであるが、午後3時20分ごろ乗客約800人を乗せた山陽新幹線広島発東京行き「ひかり126号」が岡山駅のホームに差し掛かった時、停止位置より約100 m手前でATCブレーキが作動して自動停車した。この時、車掌が運転台を確認したところ33歳の運転士が椅子にもたれて眠っていた。「ひかり」が約8分間（約26 km）に渡り、最高時速270 kmというスピードで走っている間、運転手は居眠りをしていたというのである。公共の交通機関を担っている者としての自覚が足らないと非難の声が集中したが、その後、大阪市内の専門医がこの運転手の実際の睡眠状態を検査したところ、睡眠中、1時間当たり40回以上呼吸が止まり、血中の酸素濃度も75%まで低下することが認められた。睡眠時無呼吸症候群という病態が広く一般の人に知られるようになったのはこの時からであった。

睡眠時無呼吸症候群には、上気道の閉塞に起因する閉塞型無呼吸（Obstructive apnea: OSA）と吸気性ポンプ筋が活性化されないために気流が起こらないことを特徴とする中枢型無呼吸（Central apnea: CSA）とがある¹²⁾（Fig. 3）。

前者では鼻からの持続気道陽圧（CPAP）やuvulopalatoplastyによって閉塞を解除し、併発する動脈血酸化ヘモグロビンの脱飽和を阻止することによって病状を改善させることができる。Cheyne-Stokes呼吸（CSR）を伴う中枢型睡眠時無呼吸は最もしばしば収縮機能障害を伴う重症心不全でみられ、高度の酸化ヘモグロビン脱飽和をもたらす、心血管系機能の障害に拍車をかける。一方、夜間睡眠中に閉塞型から中枢型に無呼吸のパターンがシフトすることも報告されている¹³⁾。

心不全患者に於ける中枢性無呼吸の機序

浅く遅い呼吸が次第に深く早くなり、最大となって再び浅く遅くなり停止するという過呼吸期と無呼吸期が規則的に交互に現れる呼吸パターンは1818年にCheyneが初めて報告し、1856年にStokesが心疾患との関係を明らかにしたことから今ではCheyne-Stokes呼吸（CSR）と呼ばれている。同じ中枢型無呼吸であってもこのパターンを示す睡眠時無呼吸を合併する心不全は特に予後が悪い。通常、呼吸の回数と深さは、negative feedback systemによって動脈血中の炭酸ガス分圧が常に限られた範囲内に維持されるように調節されている。Javaheriは中枢型無呼吸症候群を有する患者とコントロールの患者で換気応答と炭酸ガス分圧との関係を求め、その回帰直線の勾配がより急峻であることから中枢型無呼吸患者では炭酸ガスに対する感受性が亢進していることを示した（Fig. 4）¹⁴⁾。炭酸ガス分圧が変化する場合、炭酸ガスに対する感受性が高ければ高いほど、換気応答が大きくなる。そのため、人によっては睡眠中の換気反応が非常に大きくなって、動脈血炭酸ガス分圧が無呼吸閾値以下に低下し、炭酸ガス分圧が閾値以上に回復するまで換気が止まる。このようにして中枢型無呼吸が発生する。

心不全と睡眠時無呼吸症候群の合併頻度

前述のJavaheriは、左室駆出率が45%以下の左室機能障害を有する81例の心不全患者の51%に睡眠時無呼吸〔無呼吸/低呼吸指数（AHI）、 44 ± 19 〕を認めた¹⁵⁾。これらの患者では睡眠障害、酸化ヘモグロビン脱飽和、心房細動、心室性不整脈の頻度が大きく、40%が中枢型睡眠時無呼吸、11%が閉塞型睡眠時無呼吸であった。また、Bradleyのグループは450例の連続した心不全患者で、SDBを有する患者の頻度は53%（中枢型無呼吸が25%、閉塞

Sleep-Disordered Breathing (Sleep Apnea)

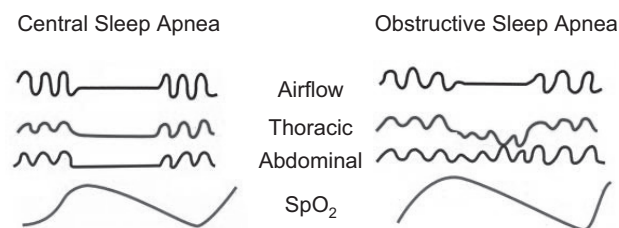


Fig. 3 The characteristic polysomnographic patterns of the two sleep apneas.

Obstructive sleep apnea is a condition characterized by the absence of airflow in the presence of rib cage and abdominal excursions, and central apnea is characterized by the absence of airflow with absence of rib cage and abdominal excursions during sleep.

型が28%)であったと報告している¹⁶⁾。この2つの研究ではAHIが異なっており、重症度が一定でない。したがって、発生頻度を直接比較することは困難であるが、大体心不全患者の半数で睡眠時無呼吸がみられると考えられる。

病態と症状

閉塞型無呼吸の患者は中枢型に比して体重が有意に重く、習慣性いびきの頻度も多い。しかし、AHI、覚醒頻度、脱飽和度などには2つの異なるタイプの無呼吸で差はみられていない¹⁶⁾。わが国ではAHI>20の中枢型無呼吸を有する心不全患者では後述する夜間酸素療法が認められているが、これらの患者は、呼吸障害による覚醒が増加し、そのために、昼間の倦怠感、いらいらや怒りっぽさ、疲労、ものに集中できない、昼間の眠気などを来す¹⁷⁾。心室性不整脈もよくみられるが機序に関しては十分には明らかでない¹⁸⁾。多変量解析で左室駆出率、血清カリウム濃度、および動脈血酸化ヘモグロビン脱飽和と睡眠中の心室性不整脈との間に相関は認められていない。

閉塞型睡眠時無呼吸を有する患者は、覚醒時血中酸素濃度が正常で他にはっきりした病的状態がない場合でも、安静状態の交感神経活性は亢進している。睡眠中は高度の低酸素血症と炭酸ガスの貯留によってchemoreflexが活性化され、交感神経刺激を増大させ、血圧が上昇する。夜間の交感神経活性亢進は昼間の心血管系調節にも障害をもたらす。したがって、これらの患者では、頻脈、心拍変動の低下、血圧変動の増加がみられる。

中枢型睡眠時無呼吸を有する患者でも、通常うつ血性心

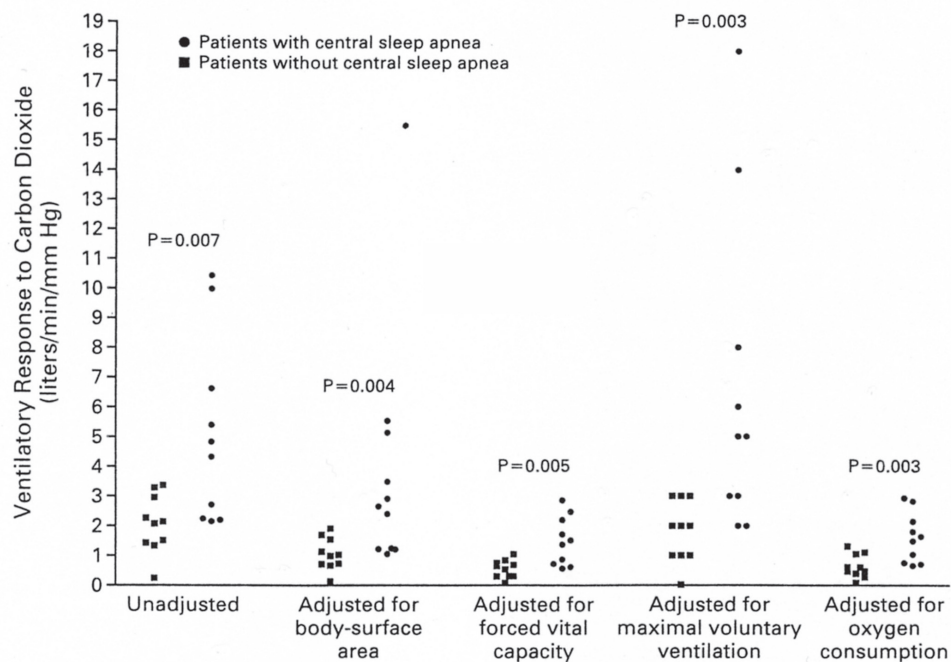


Fig. 4 The slopes of the ventilatory response to carbon dioxide in patients with and those without central sleep apnea. Individual values are shown for the unadjusted slope of the ventilatory response to carbon dioxide and for the slope as adjusted for parameters indicated below¹⁴.

不全でみられる程度をはるかに超えて交感神経活性が亢進することが多い。この交感神経活性の亢進はマイクロニューログラフィーや血漿と尿中のnorepinephrine (NE) 濃度によって明らかに示される^{19,20}。交感神経活性の亢進した患者では特に不整脈のリスクが大きい (Fig. 5)。

心不全患者では内皮機能の障害がみられ、endothelinレベルが上昇する。閉塞型無呼吸患者で内皮依存性の血管拡張の障害がみられることや²¹、中枢型無呼吸を有する患者で血漿endothelinレベルが有意に高く、血行動態や無呼吸の頻度と相関することが報告されている²²。これらの患者では高度の低酸素ストレスによってendothelinが遊離されると考えられ、血管収縮が増強して心不全の予後を更に増悪させる。

中枢型睡眠時無呼吸に対する酸素療法

上述の如く、心不全と睡眠時無呼吸や呼吸低下がしばしば合併することからSDBの改善が心不全治療に新しい展開をもたらすものと期待される。閉塞型睡眠時無呼吸で有効性が確立しているCPAPは中枢型無呼吸には必ずしも有効ではない。

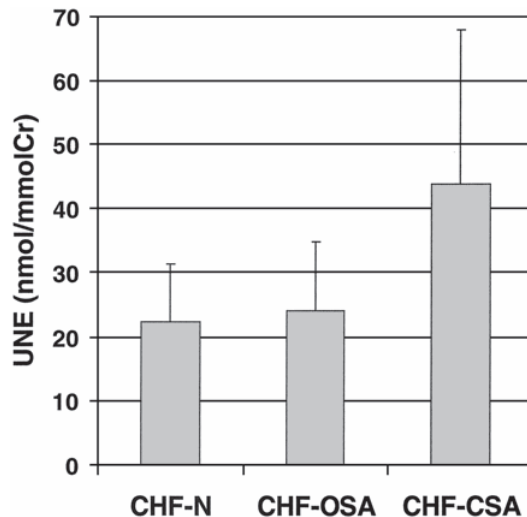
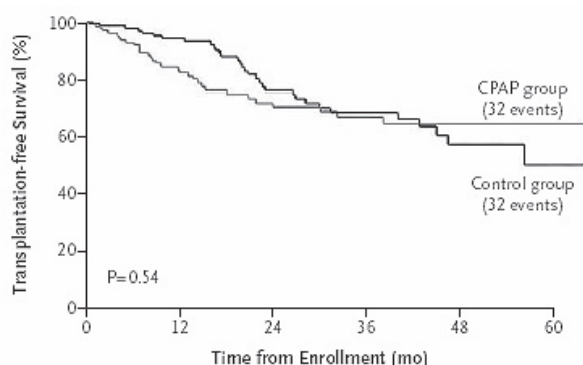


Fig. 5 Urinary norepinephrine levels in CHF patients without sleep apnea, and those with OSA and CSA. The UNE levels were significantly greater in the CSA group compared with the other 2 groups which were not significantly different from each other¹⁹.

CPAPは心不全患者で睡眠の質を向上させ、予後を改善することが示唆されてきた^{23,24}。一方、最近カナダで中枢型睡眠時無呼吸と心不全を有する患者でCPAPが心臓移植な



No. at Risk	0	12	24	36	48	60					
CPAP group	128	104	79	59	49	42	33	24	20	12	6
Control group	130	117	96	79	59	46	37	27	19	12	4

Fig. 6 Kaplan-Meier Curves in CANPAP study. An early divergence in survival rates without heart transplantation favored the control group. The authors suggest that after 18 months the divergence favored the CPAP group, however, it appears difficult to draw this conclusion because of reduced number of patients at this time²⁵.

しに生存する確率に及ぼす影響が検討されたが、この臨床試験はCPAP群で初期に死亡の増加がみられたために途中で中止された (Fig. 6)²⁵。CPAPによって患者の予後が改善しなかった理由として胸腔内圧が上昇することによる血行動態の影響が考えられる。すなわち、胸腔内圧の上昇によって静脈還流が減少するとともに右室1回拍出量が低下し、低血圧と冠血流量の低下をもたらす、心筋虚血をもたらされる可能性がある。最近、Javaheriらは右室機能障害と拡張期血圧の低下が生命予後の予測因子となることを報告している²⁶。この点からみても、酸素療法はこのような有害な血行動態の影響を持たず、予後の改善により有効であることが示唆される。

Hanlyらは重症であるが安定した心不全を有する9例の外來患者に一晩だけ酸素を吸入させたところ、総睡眠時間の増加、睡眠の質の改善、無呼吸と夜間の覚醒の減少がもたらされたことを報告した²⁷。AndreasらはCSRを有する22例の心不全患者に経鼻的に酸素を1週間投与して、夜間の酸素療法がCSRの持続を有意に減少させたことを示した。酸素療法の後では運動耐容能の改善もみられ、中枢型無呼吸を治療することによって、睡眠だけに止まらず広く心不全の病態が改善することが示唆された²⁸。Staniforthらは1カ月間酸素療法を行ってNEの尿中排出が減少したことを認めたが、日中の血漿NE量、BNP、神経認知障害、昼間の眠気、あるいは生活の質には有効性はなかったと報告して

いる²⁹。

これらの臨床試験は対象症例数が少なく、追跡期間も短く、結論も決定的とはいえない。酸素は心不全患者で中枢型睡眠時無呼吸を抑制し、夜間の交感神経活性を低下させるが、酸素がこれらの患者の心血管系機能や臨床的アウトカムを何処まで改善させるかという点に関する確固たるエビデンスは見当たらない。さらに、酸素を心不全患者に過剰に投与すると高酸素血症を来し、活性酸素が産生されることによって血管抵抗の増大、血圧の上昇、左室充満圧の上昇、および心拍出量の低下などの血行動態的影響をもたらす可能性が示唆されている^{30,31}。

心不全患者に対する在宅酸素療法 (HOT-CHF 試験の成績)

そこで、われわれは慢性心不全患者で長期の夜間在宅酸素療法 (HOT) がSDBと心不全の病態の改善にどのような影響を与えるかを多施設共同の無作為対照試験で評価した³²。年齢20歳以上で安定した心不全を有する外來患者25例が在宅酸素 (HOT) 療法 (3 l/min) に、31例が従来の心不全薬物療法に組み入れられ12週間の追跡が行われた。コントロール群では、全経過を通じて中枢型睡眠時無呼吸の重症度、左室機能、運動能力の指標である身体活動指数の値に変化がみられなかったが、HOT治療群では、無呼吸/低呼吸指数 (AHI) と酸素脱飽和度指数 (ODI) の有意な減少とともに中枢型無呼吸の改善がみられた (Fig. 7)。これらの患者ではLVEFの増加と身体活動指数の改善が明らかであった (Fig. 8)。

さらに、在宅酸素療法がどのような医療経済的効果を持つかをアンケート調査により検討した。18施設29名の医師より53人の患者に対して得た回答をまとめると、治療により入院は年2.1から0.5回、救急外來受診は2.5から0.7回、一般外來受診は17.7回から12.6回に減少した。中央社会保険医療協議会の資料と厚生労働省資料を基に算出すると、在宅酸素療法によって年間医療費が在宅酸素療法にかかる費用を加えても43%削減すると推定された³³。

長期予後に与える影響

SDBを有する多くの心不全患者で夜間低酸素血症が死亡率を増加させる原因となっている。低炭酸ガス血症が存在すると心室性不整脈の発生が20倍増加する¹⁸、AHI

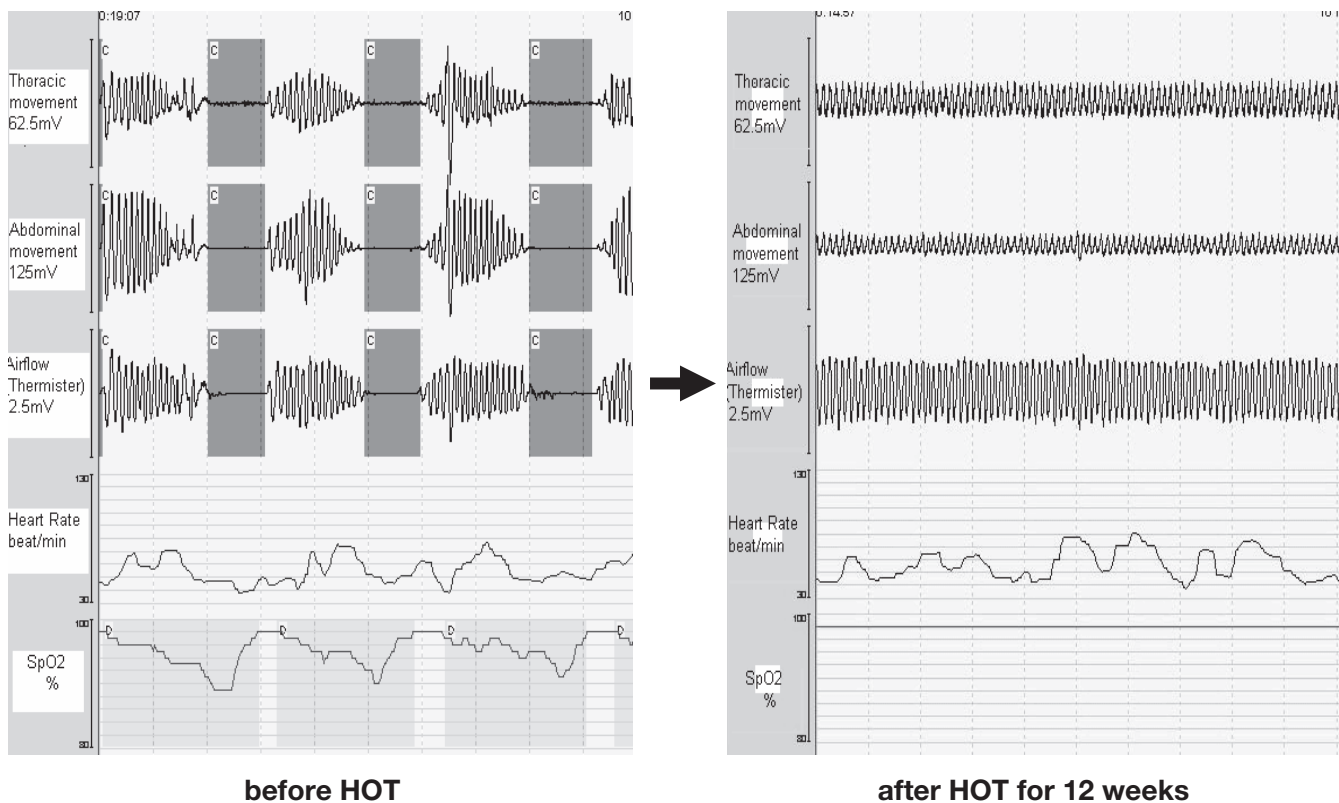


Fig. 7 The representative tracings of Cheyne-Stokes respiration with central sleep apneas in 43 year old male patient with ejection fraction of 26% and NYHA class III heart failure. Left panel: waxing-waning pattern of airflow during hyperpneas and absence of thoracic movement and abdominal motion during apneas indicating their central nature. Arterial oxygen saturation fluctuated synchronized with respiratory patterns. Right panel: abolition of Cheyne-Stokes respiration with central sleep apnea after 12 weeks HOT treatment in the same patient, which was accompanied by an increase and stabilization of arterial oxygen saturation.

が30を超える患者では死亡率が有意に高い³⁴⁾。1996年に Hanlyらは慢性心不全患者16例に polysomnography を行い、9例にCSRを認めた。その後通常の心不全治療が続けられたが、3.1-4.5年間でCSRの有無で死亡数は有意に異なり、回帰解析で死亡率はCSR、AHI、覚醒係数、およびステージ1、2のnon-REM睡眠の量に比例し、総睡眠時間と逆相関することが示された³⁵⁾。

欧米では心不全による死亡率はわが国に比して極めて高く、心不全治療の究極の目的は常に生命予後の改善におかれている。SDBの治療が心不全患者の生命予後に与える影響に関して欧米では大規模な試験が行われている^{25,36)}。一方、日本人の心不全では死亡率が比較的低いことから、心不全治療の主要エンドポイントは死亡率だけではなく生活の質の改善に向けられるべきと考えられる。

われわれは、ごく最近、12週間の短期の試験に引き続き

て、さらに観察期間を1年間に延長した長期の臨床試験を行った³⁷⁾。年齢20歳以上で安定した心不全を有する外来患者26例が在宅酸素(HOT)療法(3 l/min)に、25例が従来の心不全薬物療法に組み入れられ52週間の追跡が行われた。この試験でも主要エンドポイントは生活の質の改善に置かれ、身体活動指数の変化に重点をおいて観察が行われた。両群におけるベースラインの背景因子には差はみられず、ODIとAHIも同等であった。コントロール群では、全経過を通じて中枢型睡眠時無呼吸の重症度、左室機能、身体活動指数の値に変化がみられなかったが、HOT治療群では、AHIとODIの減少、LVEFの増加、および身体活動指数の増大と有意な改善が認められた(**Fig. 9**)。一方、両群間で1年間のイベント発生率に有意差が示されなかったが(**Fig. 10**)、これは全体の症例数が少なく、HOT治療群で重症例が多く(NYHA class III, 10 vs 5)、軽症例

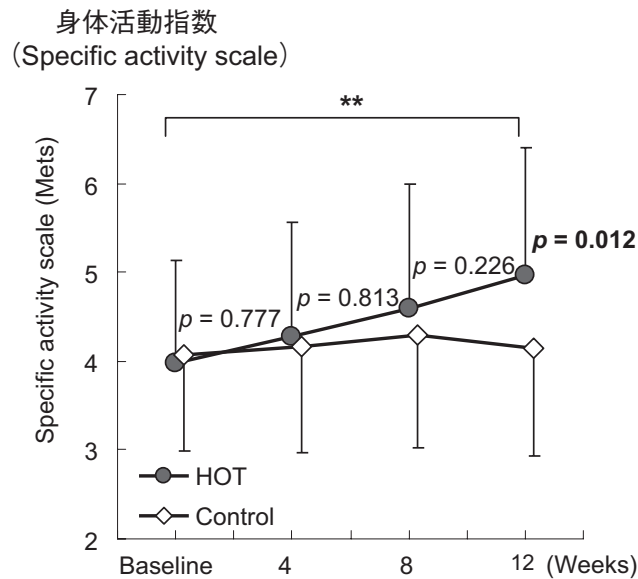


Fig. 8 SAS values of the two groups measured at the time intervals of 4 weeks. Initial values were almost the same in the two groups, 4.0 and 4.1 respectively. Though these values remained unchanged in the control group, there was a progressive rise in SAS values in the HOT group, the differences between the groups being statistically significant at 12 weeks³².

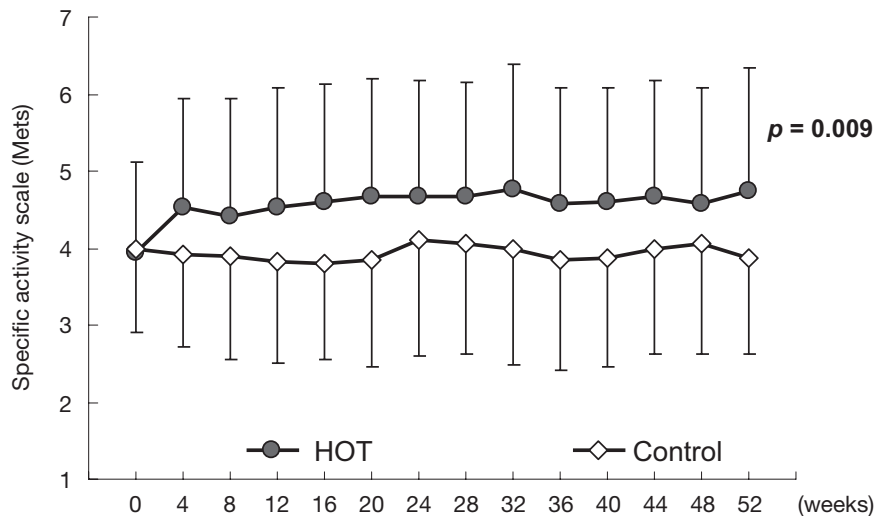


Fig. 9 The time course of the SAS scores during 52 weeks in the control (open diamond) and the HOT groups (closed circle).

There was no significant difference in SAS at baseline between the 2 groups. The analysis of covariance using the baseline values as covariates revealed a significant overall improvement in the HOT group compared with the control group ($p=0.009$). The difference in SAS between baseline and 52 weeks was significant in the HOT group ($p=0.002$) consistent with a treatment-related increase in daily physical activities. While the difference in the control group was not statistically significant.

が少なく (NYHA class II, 16 vs 20) 割付けられたため、最初の3カ月間で多くのイベントが発生したことによると思われる。実際に、3カ月以降のイベント発生率は対照群で6例であったのに対してHOT群では3例であった。

以上の所見から、慢性心不全でCSRと中枢性睡眠時無呼吸を有する患者に対する夜間の在宅酸素療法が、睡眠の質と動脈血の酸素飽和度を改善し、同時に左室機能と生活の質の改善をもたらす効果は長期に持続すると結論された。

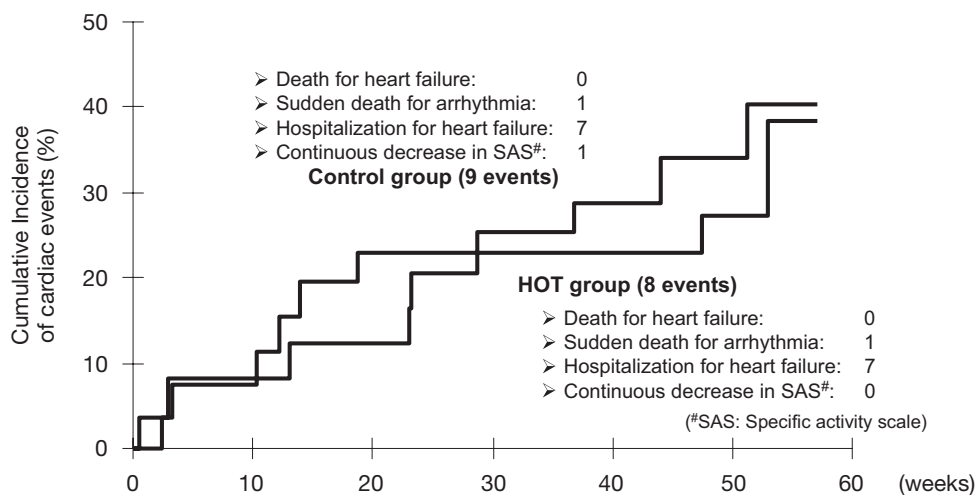


Fig. 10 Cumulative percentages in individuals with cardiac events in each group. There were no statistical difference (Hazard ratio for cardiac event, 0.78; $p=0.619$) in incidence of cardiac events between the HOT and the control groups.

酸素によって中枢型無呼吸症候群が改善するメカニズム

酸素によって中枢型睡眠時無呼吸が改善する機序には多くの要因が関係する。Javaheriは、1) PCO_2 が上昇して通常時の PCO_2 と無呼吸閾値 (apneic threshold) における PCO_2 との差が拡大すること、2) 高炭酸ガス血症に対する換気応答を抑制すること、3) 体内の酸素の貯留が増大するの3つを挙げている³⁶⁾。1) の場合、2つのセットポイントにおける PCO_2 の差が大きくなると、 PCO_2 を無呼吸閾値以下に低下させるためには非常に大きな換気オーバーシュートが必要となるため中枢型睡眠時無呼吸が誘発され難くなる。心不全患者で酸素の投与によって PCO_2 が増大する理由として、一回換気量が減少することと、換気血流比不整合によって生じる低酸素性肺細動脈狭窄が解除されることが考えられる。2) の高炭酸ガス血症による換気応答の抑制に関しては、中枢型睡眠時無呼吸患者では CO_2 に対する化学感受性が亢進していることが関係する。 PCO_2 化学的感受性の亢進によって覚醒中に通常状態における PCO_2 が低下し、後の睡眠で無呼吸が生じる可能性を増大させる。3) に関しては、酸素療法によって PaO_2 の著明な増加がもたらされるが PCO_2 の増加はそれほど大きくない。肺と血液中の酸素濃度が増大することによって、換気の変化に伴う PaO_2 の変化が抑制され、換気が安定し中枢型無呼吸の過換気相が改善して PCO_2 が低下する。長期に酸素を連続投与すること

によって CO_2 が貯留するリスクを懸念する声もあるが、われわれの臨床試験からはそのような問題は認められなかった。

結語

中枢型無呼吸症候群が慢性心不全のアウトカムに大きな障害を与えることは広く認識されている。しかし、この病態が心不全に二次的に合併するものか、一義的に心不全に悪影響を与えるものであるかは未だ明らかでない。心不全患者で利尿薬とACE阻害薬⁴⁾や β 遮断薬^{38,39)}などで精力的な薬物治療を続けると睡眠時無呼吸も改善したという報告は多い。収縮機能障害による心不全患者で両室ペースングによる再同期治療を行うと中枢型無呼吸が軽減したという報告もある⁴⁰⁾。この改善は僧帽弁逆流の減少と相関したという。これらのデータをみると、心不全それ自体の治療が、睡眠時無呼吸の改善をもたらすことから、睡眠の改善よりも心不全の至適治療を求めることが最優先の課題と考えられる。ところが、急性代償不全に陥った心不全患者で、急性心不全の治療によって患者が退院できる状態になっても中枢型睡眠時無呼吸の改善は伴わなかったことや⁴¹⁾、左室補助循環装置⁴²⁾や心臓移植⁴³⁾によって心機能は正常に復しても睡眠障害に変化がなかったことなども報告されている。したがって、心不全に対する有効な治療がすべての患者で睡眠時無呼吸を改善するとは限らず、中枢型睡眠時無呼吸症候群は尚治療の標的として十分な配慮が求められ

る⁴⁴⁾。夜間酸素療法はますます重要な治療選択肢となるであろう。

文 献

- 1) Duchna HW, Grote L, Andreas S, Schulz R, Wessendorf TE, Becker HF, Clarenbach P, Fietze I, Hein H, Kochler U, Nachtmann A, Randerath W, Rasche K, Rühle KH, Sanner B, Schäfer H, Staats R, Töpfer V. Sleep-disordered breathing and cardio-and cerebrovascular diseases: 2003 update of clinical significance and future perspectives. *Somnologie* 2003; 7: 101-121.
- 2) Tateishi O, Mochizuki S, Machida K. Oxygen desaturation and heart rate variability due to Cheyne-Stokes respiration in congestive heart failure. *Biomed Pharmacother* 2002; 56 (Suppl 2): 345s-348s.
- 3) Lorenzi-Filho G, Azevedo ER, Parker JD, Bradley TD. Relationship of carbon dioxide tension in arterial blood to pulmonary wedge pressure in heart failure. *Eur Respir J* 2002; 19: 37-40.
- 4) 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.
- 5) Lanfranchi PA, Somers VK, Braghiroli A, Corra U, Eleuteri E, Giannuzzi P. Central sleep apnea in left ventricular dysfunction. Prevalence and implications for arrhythmic risk. *Circulation* 2003; 107: 727-732.
- 6) Mansfield D, Kaye DM, La Rocca HB, Solin P, Esler MD, Naughton MT. Raised sympathetic nerve activity in heart failure and central sleep apnea is due to heart failure severity. *Circulation* 2003; 107: 1396-1400.
- 7) Doi Y, Minowa M, Okawa M, Uchiyama M. Prevalence of sleep disturbance and hypnotic medication use in relation to sociodemographic factors in the general Japanese adult population. *J Epidemiol* 2000; 10: 79-86.
- 8) American Sleep Disorders Association. International classification of sleep disorders. Revised: Diagnostic and coding manual. American Sleep Disorders Association Rochester, Minnesota, 1997. <http://www.absm.org/PDF/ICSD.pdf> accessed 2008/8/20
- 9) 早石修. 睡眠調節の分子機構—プロスタグランジンの役割. 井上昌次郎, 山本郁男編, 睡眠のメカニズム. 朝倉書店. 1997. p. 123-142.
- 10) 早石修, 井上昌次郎, 吉永良正. 快眠の医学. 日本経済新聞社. 2000.
- 11) Hayaishi O. Molecular mechanism of sleep-awake regulation: roles of prostaglandin D₂ and E₂. *FASEB J* 1991; 5: 2575-2581.
- 12) Flemons WW, Buysse D, Redline S, Oack A, Strohl K, Wheatley J, Young T, Douglas N, Levy P, McNicolas W, Fleetham J, White D, Schmidt-Nowarra W, Carley D, Romaniuk J. Sleep-related breathing disorders in adults: recommendations for syndrome definition and measurement techniques in clinical research. The Report of an American Academy of Sleep Medicine Task Force. *Sleep* 1999; 22: 667-689.
- 13) Tkacova R, Niroumand M, Lorenzi-Filho G, Bradley TD. Overnight shift from obstructive to central apneas in patients with heart failure: Role of PCO₂ and circulatory delay. *Circulation* 2001; 103: 238-243.
- 14) Javaheri S. A mechanism of central sleep apnea in patients with heart failure. *N Engl J Med* 1999; 341: 949-954.
- 15) 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.
- 16) 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.
- 17) Javaheri S. Central sleep apnea-hypopnea syndrome in heart failure: prevalence, impact, and treatment. *Sleep* 1996; 19: S229-S231.
- 18) Javaheri S, Corbett WS. Association of low PaCO₂ with central sleep apnea and ventricular arrhythmias in ambulatory patients with stable heart failure. *Ann Intern Med* 1998; 128: 204-207.
- 19) Solin P, Kaye DM, Little PJ, Bergin P, Richardson M, Naughton MT. Impact of sleep apnea on sympathetic nervous system activity in heart failure. *Chest* 2003; 123: 1119-1126.
- 20) Macefield VG, Elam M. Prolonged surges of baroreflex-resistant muscle sympathetic drive during periodic breathing. *Clin Auton Res* 2002; 12: 165-169.
- 21) Phillips BG, Narkiewicz K, Pesek CA, Haynes WG, Dyken ME, Somers VK. Effects of obstructive sleep apnea on endothelin-1 and blood pressure. *J Hypertension* 1999; 17: 61-66.
- 22) El-Solh AA, Bozkanat E, Mador J, Grant BJB. Association between plasma endothelin-1 levels and Cheyne-Stokes respiration in patients with congestive heart failure. *Chest* 2002; 121: 1928-1934.
- 23) Naughton MT, Liu PP, Benard DC, Goldstein RS, Bradley TD. Treatment of congestive heart failure and Cheyne-Stokes respiration during sleep by continuous positive airway pressure. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151: 92-97.
- 24) 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.
- 25) Bradley TD, Logan AG, Kimoff RJ, for the CANPAP Investigators. Continuous Positive Airway Pressure for Central Sleep Apnea and Heart Failure. *N Engl J Med* 2005; 353: 2025-2033.
- 26) Javaheri S, Shukla R, Zeigler H, Wexler L. Central sleep apnea, right ventricular dysfunction, and low diastolic

- blood pressure are predictors of mortality in systolic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49: 2028-2034.
- 27) Hanly PJ, Millar TW, Steljes DG, Baert R, Fraix MA, Kryger MH. The effect of oxygen on respiration and sleep in patients with congestive heart failure. *Ann Intern Med* 1989; 111: 777-782.
- 28) 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.
- 29) 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.
- 30) Haque WA, Boehmer J, Clemson BS, Leuenberger UA, Silber DH, Sinoway LI. Hemodynamic effects of supplemental oxygen administration in congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27: 353-357.
- 31) Mak S, Azevedo ER, Liu PP, Newton GE. Effect of hyperoxia on left ventricular function and filling pressures in patients with and without congestive heart failure. *Chest* 2001; 120: 467-473.
- 32) Sasayama S, Izumi T, Seino Y, Ueshima K, Asanoi H, for The 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.
- 33) Seino Y, Imai H, Nakamoto T, Araki Y, Sasayama S. Clinical efficacy and cost-benefit analysis of nocturnal home oxygen therapy in patients with central sleep apnea caused by chronic heart failure. *Circ J* 2007; 71: 1738-1743.
- 34) 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.
- 35) Hanly PJ, Zuberi-Khokhar NS. Increased mortality associated with Cheyne-Stokes respiration in patients with congestive heart failure. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153: 272-276.
- 36) Javaheri S. Pembrey's dream. The time has come for a long-term trial of nocturnal supplemental nasal oxygen to treat central sleep apnea in congestive heart failure. *Circulation* 2003; 123: 322-325.
- 37) Sasayama S, Izumi T, Asanoi H, et al. Long-term benefits of nocturnal oxygen therapy in patients with chronic heart failure and central sleep apnea. *J Card Fail* 2007; 13 (Suppl): S44.
- 38) Koehnlein T, Welte T. Does beta-blocker treatment influence central apnea? *Respir Med* 2007; 101: 850-853.
- 39) 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.
- 40) Kara T, Novak M, Nykodym J, Bybee KA, Meluzin J, Orban M, Novakova Z, Lipoldova J, Hayes DL, Soucek M, Vitovec J, Somers VK. Short-term effects of cardiac resynchronization therapy on sleep-disordered breathing in patients with systolic heart failure. *Chest* 2008; 134: 87-93.
- 41) Padelletti M, Green P, Mooney AM, Basner RC, Mancini DM. Sleep disordered breathing in patients with acutely decompensated heart failure. *Sleep Med* 2008; July 7, [Epub ahead of print].
- 42) Padelletti M, Henriquez A, Mancini DM, Basner RC. Persistence of Cheyne-Stokes breathing after left ventricular assist device implantation in patients with acutely decompensated end-stage heart failure. *J Heart Lung Transplant* 2007; 26: 742-744.
- 43) Mansfield DR, Solin P, Roebuck T, Bergin P, Kaye DM, Naughton MT. The effect of successful heart transplant treatment of heart failure on central sleep apnea. *Chest* 2003; 124: 1627-1628.
- 44) Macdonald M, Fang J, Pittman SD, White DP, Malhotra A. The current prevalence of sleep disordered breathing in congestive heart failure patients with beta-blockers. *J Clin Sleep Med* 2008; 4: 43-44.
- 45) Ueno R, Honda K, Inoue S, Hayaishi O. Prostaglandin D₂, a cerebral sleep-inducing substance in rats. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1983; 80: 1735-1737.