慢性心不全と睡眠時呼吸障害

上嶋 健治

〈要 約〉 心不全患者の予後はその薬物治療の進歩により少なからず改善した。しかし、これらの薬剤を用いても、心不全の予後は必ずしも十分に改善されたとは言えない。心不全患者に遭遇する夜間の Cheyne-Stokes 呼吸は、交感神経活性と二酸化炭素感受性の亢進に基づき、それ自身が心不全の増悪因子となって悪循環を繰り返す。また、心不全患者に特有の中枢型無呼吸には、装具や手術療法は無効である。最近では、経鼻的持続気道陽圧 (nasal continuous positive airway pressure : nCPAP) が有効とする報告が多いが、問題点も指摘され始めた。夜間の酸素吸入療法は nCPAP に比べて患者の負担は少なく、しかも Cheyne-Stokes 呼吸を呈する心不全患者の呼吸状態だけでなく、交感神経活性や自覚症状と運動耐容能などの改善をもたらす。しかも、在宅酸素療法の経費を差し引いても十分な医療経済効果が認められた。本邦でも、2004 年 4 月より、睡眠ポリグラフィー上、無呼吸低呼吸指数が 20 以上の Cheyne-Stokes 呼吸が確認された NYHA III 度以上の心不全症例に対して、在宅酸素療法の保険適用が追加承認された。在宅酸素療法には重篤な副作用がほとんどなく、種々の薬剤に不耐性の心不全症例にも導入が容易なことから、中枢型睡眠時無呼吸を合併した心不全への新たな治療法として期待できる。

Key words : 心不全, Cheyne-Stokes 呼吸, 在宅酸素療法, 保険適用

(日老医誌 2005 ; 42 : 490—497)

はじめに

心不全の治療が、ジギタリスと利尿薬主体の古典的薬物療法から、レニンアンジオテンシン系の抑制薬であるアンジオテンシン変換酵素阻害薬やアンジオテンシン受容体拮抗薬および交感神経系を抑制する β 遮断薬などを積極的に導入することにより、心不全患者の予後は少なからず改善した。しかし、これらの薬剤を用いても、心不全の予後は必ずしも十分に改善されたとは言えない。また、加齢に伴い心不全症例が増えることから、老年医学の立場からも心不全対策は重要な課題であり、既存の薬物療法以外の新たな心不全治療方法の開発も含めて、未だに「次の一手」が必要な状況にある¹⁾。ここでは慢性心不全と睡眠時呼吸障害の関連を概説し、睡眠時無呼吸を合併した心不全の非侵襲的非薬物療法としての在宅酸素療法を取り上げる。

心不全患者の睡眠時呼吸障害

慢性心不全は心機能不全を主体とし、種々の神経・体液性因子が修飾されて多様な病態を取る。とくに交感神経活動の亢進と副交感神経活動の抑制は、心不全の代償機転ではあるが、病態の増悪因子の 1 つでもある。その中で、自律神経系の変化に影響を受けやすい指標の 1 つが心拍数である。Casolo らは²⁾心不全患者の心拍数は、健常者と比べて夜間の心拍数が減少しにくいという特徴的な日内変動を報告した。すなわち、心不全患者の夜間の睡眠状態は健常者と異なる可能性がある。そこで、睡眠の様子をモニタすると、呼吸と胸郭運動が周期的に停止し、遅れて酸素飽和度が低下する Cheyne-Stokes 呼吸 (CSR) が認められた。

一般に CO_2 感受性は覚醒時に最も高く、non-REM 睡眠の stage I, II の浅い眠りや REM 睡眠で低下するとされている。慢性心不全患者では交感神経活性とともに CO_2 感受性が亢進しており、これが覚醒時の過換気と睡眠時無呼吸の一因になると考えられている。図 1 に、睡眠時の CSR の発症機序を詳述した。とくに、心不全患者では心拡大や肺うっ血などにより肺の機能的残気量が低下しており、わずかな換気の変化でも血液ガスに与える影響は大きくなる。さらに、心拍出量の低下した状態

図1 慢性心不全患者の睡眠時呼吸障害の機序

1) 心不全患者では交感神経活性と CO_2 への感受性が亢進している（心不全例では日中覚醒時には過換気とそれに基づく低 CO_2 血症を認める）、2) 夜間に眠りに落ち入ると、交感神経活性と CO_2 感受性はいずれも低下する、3) したがって覚醒時の血中 CO_2 レベルでは換気刺激とならず、無呼吸を生じる、4) 無呼吸が続くと血中 O_2 濃度が低下し、血中 CO_2 濃度が上昇して、呼吸苦による覚醒とともに換気が再開する、5) 換気が再開すると呼吸苦が軽減し眠りに落ち入る、6) 眠りに落ち入ると CO_2 感受性が低下し、1) へ戻る、というサイクルを繰り返す。

にあるため、血液ガス情報の伝達時間が延長する。したがって、健常者よりも周期性の呼吸を生じ易く、しかも一旦生じると長く続くことになる。

夜間の無呼吸が心不全を悪化させる機序は大きく3つ考えられる。まずは、無呼吸による低 O_2 血症、次に吸気時の呼吸停止による胸腔内の陰圧化、最後に交感神経活性のさらなる亢進である。無呼吸による低 O_2 血症は、直接心機能を障害するだけでなく、エンドセリンや炎症性のサイトカインなど、多くの因子を介して心機能を障害する³⁾。それ以外にも、図2に示すような機序で心不全を増悪させる。また、心不全患者ではただでさえ交感神経活性が亢進しているが、夜間の頻回の覚醒により、夜間の交感神経活性がさらに亢進する。しかも、無呼吸による酸素飽和度低下の程度と翌朝の血中ノルエピネフリン濃度とが関連することから、この交感神経活性の亢進は翌朝まで持ち越される可能性がある。これも心不全の病態を悪化させる一因となる。

以上のように、心不全は夜間のCSRの原因となるだけでなく、CSR自身が心不全の増悪因子となって悪循環を繰り返すことになる。Mansfield⁴⁾は、中枢型睡眠時無呼吸を有する心不全患者では、そうでない心不全患者

図2 無呼吸による心不全増悪機序

胸腔内が陰圧になると静脈還流が増えて右心系が充満し、低 O_2 血症による肺血管抵抗の上昇と相まって心室中隔を左室側に偏移させ、左室は充満障害を呈して拍出量を低下させる。同時に、胸腔内の陰圧化は、心臓の後負荷を増大させて左室仕事量を増やし、結果的に心収縮力と拍出量を低下させる。無呼吸による低 O_2 血症とこれらの機序で生じる心拍出量の低下は心不全症状を増悪させる。

に比べて交感神経活性がより亢進していると報告した。

心不全患者の睡眠時呼吸障害の診断

睡眠時無呼吸には、気道閉塞を認める閉塞型と CO_2 感受性亢進に基づき閉塞を認めない中枢型の2つのタイプがある。閉塞型は肥満に伴う上気道軟部組織への脂肪沈着、扁桃肥大、巨舌症、鼻中隔彎曲症、アデノイド、小顎症などの形態異常や上気道筋の活動度の低下などの機能異常を基礎疾患とし、いわゆる睡眠によって窒息を繰り返すタイプである。鼻腔からの気流は認められない時相でも、胸郭と腹部には非同期的ではあるが動きを認める（図3右）。一方、中枢型は高齢者や脳血管障害の後遺症および心不全に伴うことが多く、中枢からの呼吸刺激がなく、呼吸努力の欠如の結果生じる無呼吸のため、鼻腔からの気流は認められない時相では、胸郭と腹部にも動きを認めない（図3左）⁵⁾。

診断は基本的には終夜睡眠ポリグラフ検査（polysomnography: PSG）によって行う。睡眠中の無呼吸または低呼吸が、1時間に5回以上出現することが確認され、さらに眠気に基づく臨床症状を呈する時、睡眠時無呼吸症候群と診断される。なお、無呼吸とは呼吸気流が停止した状態（厳密には基準値の25%以下）が10秒以上持続することをいい、低呼吸とは呼吸気流が基準値の50%以下に減少した状態が10秒以上持続し、パルスオキシメータでモニタした酸素飽和度が3%以上低下した状態

をいう⁶⁾。ただし、2001年の雑誌「SLEEP」の position paper では、低呼吸の基準を、呼吸気流が基準値の30%以下に減少した状態が10秒以上持続し、パルスオキシメータでモニタした酸素飽和度が4%以上低下した状態をいう⁷⁾、と改変された。しかし、2005年には、低呼吸を、研究的定義と臨床的定義に分けて定義づけし、研究的定義としては1999年版の基準を、臨床的定義としては2001年版の基準を採用しており⁶⁾、いまだに若干の混乱を生じている。ちなみに、無呼吸低呼吸指数 (Apnea and hypopnea index: AHI) が、5から15を軽症、15から30を中等症、30以上を重症の呼吸障害としている。表1にアメリカ睡眠医学会による閉塞型と中枢型の睡眠

時無呼吸症候群およびCheyne-Stokes呼吸の診断基準を示した⁶⁾。

心不全患者における睡眠時呼吸障害の頻度について、Sin らは⁹⁾450例の心不全患者の316例(70%)に睡眠時呼吸障害を認め、そのうちの148例が中枢型、168例が閉塞型であったとしている⁹⁾。また、左室駆出分画(LVEF)が45%未満の安定した慢性心不全患者81例の41例に呼吸障害を認め、そのうち32例が中枢型、9例が閉塞型であったとの報告もあり¹⁰⁾、同報告では呼吸障害を呈する例ではそうでない例に比べて、心房細動罹患患者が多く、夜間に2連発の不整脈を多く認めたという。このように、心不全患者では閉塞型と中枢型の睡眠時無呼吸を認め得る。しかし、閉塞型の睡眠時無呼吸はみかけ上の健常者にも一定の割合で認められることから、中枢型の睡眠時無呼吸が心不全に特徴的な呼吸障害と考える。

図3 閉塞型睡眠時無呼吸と中枢型睡眠時無呼吸の呼吸パターン (文献5より改変)

閉塞型では鼻腔からの気流は認められない時相でも、胸郭と腹部には非同期的な動きを認める (図右)。中枢型では鼻腔からの気流は認められない時相では、胸郭と腹部にも動きを認めない (図左)

睡眠時呼吸障害を合併する心不全患者の予後

睡眠時無呼吸を示す心不全患者とそうでない患者16名を3.1~4.5年追跡したところ、睡眠時異常呼吸を示す心不全患者は示さない患者に比較して予後が明らかに悪かった¹¹⁾。また、Lanfranchi らは¹²⁾、NYHA II~III、EF <35%の62名の心不全患者に各種心機能検査とPSGを行い、約3年間の予後を調査した。その結果、生存者に比べて死亡者では、NYHA、LVEF、PeakVO₂、心拍変動(SDNN)が劣っており、特に、AHI>30の睡眠

表1 睡眠時無呼吸障害の診断基準 (American Academy of Sleep Medicine Task Force 1999を改変)

閉塞型睡眠時無呼吸低呼吸症候群の診断基準

次の診断基準のAまたはBに加えてCを満たす必要がある

- A 他の因子によってうまく説明できない 過度の日中の傾眠
- B 他の因子によってうまく説明できない2つまたはそれ以上の下記の項目
睡眠時の窒息感やいびき、睡眠からの頻回の覚醒、睡眠後の爽快感の欠如、日中の疲労感、集中力の低下
- C 終夜モニタで睡眠1時間あたり閉塞型呼吸障害が5回以上。このイベントは閉塞型無呼吸/低呼吸または呼吸努力関連覚醒のいかなる組み合わせでも可

中枢型睡眠時無呼吸症候群の診断基準

次の診断基準のAとBに加えてCを満たす必要がある

- A 他の因子によってうまく説明できない下記の項目を1つ以上
過度の日中の傾眠、夜間の頻回の覚醒
- B 終夜モニタで睡眠1時間あたり5回以上の中枢型無呼吸か低呼吸
- C 覚醒時には血中炭酸ガス分圧は正常 (PaCO₂ < 45 torr)

Cheyne-Stokes呼吸

次の診断基準のAとBを満たす必要がある

- A うっ血性心不全、または脳神経疾患の合併
- B 1) 呼吸の振幅において、連続した1つの漸増、漸減する周期性変化が最低3サイクルあること。サイクル期間は一般的には60秒以内であるが、さまざまである。
2) 下記の項目を1つまたは両方
 - a) 睡眠1時間あたり5回以上の中枢型無呼吸か低呼吸
 - b) 漸増、漸減する周期性変化が最低10分間持続

表2 睡眠時呼吸障害患者の生命予後に関する諸家の報告

報告年度	報告者	観察期間 (月)	呼吸障害	例数	平均 LVEF	平均 AHI	生存率
1985	Findley ¹⁴⁾	6	(+)	6	27.7	29.76	0
			(-)	9	33.5	1.23	67
1994	Ancoli-Israel ¹⁷⁾	—	(+)	15	—	51.5	13
			(-)	31	—	2.5	55
1996	Hanly ¹¹⁾	44 (37 ~ 54)	(+)	9	22.0	41.3	22
			(-)	7	24.1	6.5	86
1999	Lanfranchi ¹²⁾	28	(+)	18	20	> 30	50
			(-)	44	24	< 30	74
1999	Fries ¹⁵⁾	24	(+)	9	32	32	56
			(-)	24	37	< 10	87
1999	Ponikowski ¹⁶⁾	70	(+)	22	27	周波数解析	73
			(-)	25	28	周波数解析	88
2000	Sin ¹³⁾	26	(+)	29	20	39.2	59
			(-)	37	23.2	6.9	73
2003	大村 ¹⁸⁾	> 3	(+)	40	—	11.3(ODI)	73
			(-)	60	—	—	98

周波数解析：周波数により呼吸状態を評価

ODI：酸素飽和度低下指数

時呼吸障害は独立した予後規定因子であると報告した。さらに、Sin¹³⁾、CSR や中枢型の睡眠時呼吸障害のある心不全患者の累積生存率はそうでない患者に比べて明らかに悪いことを報告した。その他にも睡眠時呼吸障害を合併する心不全患者の予後は不良であるとの報告があるので、表2にまとめた。

心不全患者の睡眠時呼吸障害の治療

閉塞型睡眠時呼吸障害への治療

心不全患者にも一部閉塞型の睡眠時呼吸障害が認められるが、本症への治療には、有効な薬物治療法はない。軽症から中等症では、歯科装具（マウスピース）をつくり、上下の歯の間に固定して下顎を少し前に突き出すように固定すると気道を広げる作用がある。肥満による気道の閉塞や圧迫、顎や舌の沈下を防止できるほか、小さく細い顎などが原因している場合にも高い効果が得られる。気道閉塞の原因がアデノイドや扁桃の肥大である場合や、他の治療法が無効の場合には、アデノイド切除術や口蓋扁桃摘出術が必要となる。また、耳鼻科的に上気道を広げる口蓋垂軟口蓋咽頭形成術もある。これは、口蓋垂を含めた軟口蓋を外科的に切除し、次に口腔側と鼻腔側の粘膜とを縫合して上咽頭部の拡大と緊張を図るものである。

最近では、経鼻的持続気道陽圧(nasal continuous positive airway pressure:nCPAP) が中等から重症例での標準治療と考えられている。これは、睡眠時に鼻マスク

を装着して陽圧をかけることで気道を確保し、気道の閉塞を防ぐものである。

中枢型睡眠時呼吸障害への治療法

中枢型睡眠時呼吸障害は閉塞を伴わないため、本症への治療には手術方法は無効である。薬物療法としては、呼吸中枢刺激作用を持つ薬剤に有効性が期待されるが、確実に効果が認められる薬剤はない。アデノシンは、呼吸抑制作用を有するため、拮抗作用のあるテオフィリンがうっ血性心不全患者に見られる中枢型無呼吸を改善させるとの報告がある¹⁹⁾²⁰⁾。しかし、テオフィリンには覚醒作用もあるため、無呼吸が改善したとしても睡眠そのものは改善しない可能性がある。

アセタゾラミドには、睡眠時呼吸障害の治療薬として保険適応が認められている。これは、代謝性アシドーシスをもたらし、呼吸中枢を刺激し、また、動脈血 CO₂ 分圧に対する換気応答直線を低 CO₂ 分圧側にシフトさせることによるとされている^{21)~23)}。しかし、アシドーシスによる、手足のしびれ感が認められることがあり注意が必要である。なお中枢型睡眠時呼吸障害が交感神経活性の亢進に関連することや、在宅酸素療法による中枢型睡眠時呼吸障害の心機能の改善度はβ遮断薬投与群よりも非投与群にて大きいとの報告から¹⁾、β遮断薬が本症の治療に有用な可能性がある。実際、少数例ではあるがβ遮断薬により中枢型睡眠時呼吸障害が改善し、これには CO₂ への換気応答の低下に基づくとする報告がある²⁴⁾。ただし、β遮断薬の有効性は大規模臨床試験な

どで確認されたものではなく、今後の検討が望まれる。

中枢型の睡眠時呼吸障害にも CPAP が有効とする報告が多い。Naughton らは²⁵⁾、中枢型の睡眠時呼吸障害や CSR を合併する心不全例を CPAP 治療群と通常治療群に割り付けたところ、夜間の CPAP が呼吸状態や心機能を改善するだけでなく、睡眠状態や心不全症状も改善すると報告した。Willson らは²⁶⁾ CSR の症候を有する心不全患者に対し NPPV (noninvasive pressure preset ventilation) を施行したところ、AHI が有意に低下し、さらに CSR も覚醒指数も有意に低下したとしている。Javaheri は²⁷⁾、AHI が 15 以上の男性心不全患者に対し、CPAP を 1 日のみ施行したところ、半数以上で実質的に呼吸障害が消失し、しかも、これらの患者では心室性期外収縮と 2 連発の頻度が低下した。しかし、睡眠時無呼吸が変化しなかった患者では心室性不整脈も有意な変化がなかったとしている。これらの睡眠障害の改善以外にも CPAP の有用性を示す報告が相次いでいる。Tkacova らは²⁸⁾、中枢型睡眠時呼吸障害を合併する心不全例を CPAP 治療群と通常治療群に割り付け 3 カ月間観察したところ、CPAP 群では左室駆出分画 (LVEF) が有意に改善し、僧帽弁逆流率と ANP は有意に低下したことを報告した。さらに Sin らも¹³⁾、CHF 患者を CPAP 治療群と対照群に無作為に割り付けて 2 年間観察した結果、CSR や中枢型睡眠時呼吸障害の合併例では CPAP により、3 カ月後の LVEF が有意に改善し、死亡・心移植率は 81% 低下したが、CSR や中枢型睡眠時呼吸障害のない例では CPAP 群でも死亡率・心移植率に有意な変化がみられなかったとしている。

なお、CPAP と bilevel ventilation の有効性を無作為交差法で検討した報告²⁹⁾や、1 カ月の adaptive servovenilation で眠気が軽快し BNP が低下する報告など³⁰⁾もあり、新たなモードによる CPAP も取り入れられ始めている。

しかし、Becker らは³¹⁾、睡眠時無呼吸患者で、覚醒時に 10cmH₂O 以上の CPAP と 10/5cmH₂O 以上の bilevel PAP を 5 分間使用したところ、心拍出量と心係数の低下をみると、心機能に急性の悪影響を与える可能性を示唆した。また、LVEF が 40% 未満で中枢型睡眠時無呼吸を合併する 400 例以上の慢性心不全患者を対象に、CPAP 施行群と非施行群を無作為に割り付ける CANPAP という大規模臨床試験が企画され³²⁾、その結果が待たれていた。今回、2005 年の American College of Cardiology の年次総会では、2 年間の CPAP 施行により、AHI や血中ノルエピネフリン濃度および LVEF などが改善したと報告された。しかし、全体としての臨

床イベント発生率が低く、生命予後を改善するとの仮説を実証できる見込みが立たず、研究を中止した旨の発表があった。睡眠時呼吸障害を合併する慢性心不全への CPAP の適応に関しては、もう少し経過を見守る必要があると考える。

酸素吸入療法

酸素吸入のみでは無呼吸の時相に酸素供給ができないことから、CPAP による陽圧換気がより効果的と考えられていた。しかし、欧米での CPAP を有効とする背景には、肥満の多い欧米人では呼吸障害に閉塞型の要素が加わっていること、CPAP にも上述のような問題やコンプライアンスに難のあること、酸素吸入により徐々に呼吸状態が改善して無呼吸の時相が減少すること、気道閉塞がない中枢型睡眠時呼吸障害では気道を拡張させる必要がないことから、経鼻による酸素投与だけでも十分な効果が予測される。

実際、酸素療法は古くから入院中の急性期の心不全患者には行われてきたが、慢性期や外来患者に試みられることはほとんどなかった。歴史的には 1818 年の Cheyne による周期性呼吸の報告と、1854 年の Stokes による周期性呼吸が心臓の虚弱に関係するとした、いわゆる Cheyne-Stokes 呼吸が記載されると、1908 年に Pembrey により、CSR は CO₂ 吸入で減少し、O₂ 吸入ではさらに減少・消失させることが報告されている。その後、Hanly らが³³⁾、重症心不全患者に夜間にのみ酸素を投与するだけで呼吸状態が改善し、睡眠の時間と質を高めることを報告し、Andreas も³⁴⁾夜間の酸素吸入療法が、CSR を呈する心不全患者の CSR と覚醒指数を減少させて睡眠の質を高めるだけでなく、運動耐容能も改善させることを報告した。Staniforth らは³⁵⁾、夜間の酸素吸入療法が、CSR を呈する心不全患者の CSR と交感神経活性を各々減少・抑制させることを報告した。小島らは³⁶⁾低酸素血症を伴う慢性心不全例に在宅酸素療法を導入したところ、在宅酸素療法導入前後 1 カ月で Specific Activity Scale (SAS) で評価した運動耐容能と動脈血酸素飽和度が有意に改善し、導入前後 1 年間の入院頻度が有意に減少したとしている。

すなわち、睡眠時無呼吸を合併する心不全患者の生命予後は不良であるが、夜間の酸素療法が睡眠時無呼吸を改善するだけでなく、交感神経活性を低下させたり運動耐容能や生活の質を改善させることが明らかになってきた。おそらく、在宅酸素療法は、低酸素血症の防止と CSR の改善を介して、交感神経の亢進を抑制し、心不全症例に好影響をもたらすものと考えられる (図 1・図 2)。交

図4 慢性心不全患者に対する在宅酸素療法の効果

酸素投与群では無呼吸低呼吸指数が有意に低下し、SASで評価した運動耐容能も1MET以上改善した。

表3 在宅酸素療法の適用と心不全への新適用

1. チアノーゼ型先天性心疾患

2. 高度慢性呼吸不全例

在宅酸素療法導入時に動脈血酸素分圧 55mmHg 以下の者及び動脈血酸素分圧 60mmHg 以下で睡眠時又は運動負荷時に著しい低酸素血症を来す者であって、医師が在宅酸素療法を必要であると認めたもの。

3. 肺高血圧症

新規適用追加

4. 慢性心不全（平成 16 年 4 月より）

医師の診断により、NYHA III 度以上であると認められ、睡眠時のチェーンストークス呼吸がみられ、無呼吸低呼吸指数（1 時間当たりの無呼吸数及び低呼吸数をいう）が 20 以上であることが睡眠ポリグラフィー上確認されている症例。

※睡眠ポリグラフィー；携帯用装置または PSG（ポリソムノグラフィー）

感神経活性の抑制にはβ遮断薬の投与や運動療法が有効であるが、高齢者ではβ遮断薬の忍容性が低く、また整形外科的合併症などから運動療法の実施が困難な場合も少なくなく、酸素吸入療法はこれらの治療手段を補完するものと考えられる。しかし、これらの報告はいずれも例数が少なく、必ずしも十分な説得力を持つものではなかった。

そこで、著者らの施設も参画した本邦の多施設共同研究（慢性心不全に対する在宅酸素療法の臨床試験：CHF-HOT study）では、NYHA のⅡ_M～Ⅲの安定した外来の慢性心不全患者で、酸素飽和度低下指数（Oxygen Desaturated Index: ODI）が 5 以上の CSR を持ち、LVEF が 45% 以下の 68 例を、夜間酸素投与群と従来治療群にランダムに割り付け、12 週間にわたって在宅酸素療法の有効性を検討した。その結果、酸素投与群では、ODI と AHI が有意に低下し、Specific Activity Scale (SAS) で評価した運動耐容能も 1 MET 以上改善するというものであった（図 4）³⁷⁾。また、同研究では酸素療法により LVEF が有意に改善したとの成績も示されたが、サブ解析によるとβ遮断薬の内服群での LVEF は 33.9% から

36.0% と有意な変化はなく、β遮断薬非内服群でのみ LVEF が 35.5% から 41.4% へと有意に改善しており、これが全体として LVEF を改善させた可能性がある。このことから、酸素療法は交感神経活性を抑制させて心不全の改善に寄与することが示唆される¹⁾。なお、同研究会の実施した試験参加施設へのアンケートによると、半年間以上の在宅酸素療法の導入により、在宅酸素療法の経費を差し引いても十分な医療経済効果が認められていた¹⁾。もちろん、在宅酸素療法にも、酸素濃縮機の設置によるスペースの確保が必要なこと、鼻粘膜の乾燥感などの問題点もあるが、CPAP に比して忍容性は高いものと考えられる。ただし、酸素療法の効果を高齢者に限定して、その有効性や限界を検討した報告はなく、今後の検討課題と考える。

これらのデータから、2004 年 4 月より、AHI が 20 以上の CSR が PSG 上確認されている NYHA III 度以上の心不全症例に対して、在宅酸素療法の保険適用が追加承認された（表 3）。しかし、CHF-HOT study の対象症例は NYHA のⅡ_Mが含まれることと、平均 AHI は 20 であったことから、実際には保険適用より軽症例にも在宅

酸素療法が有用である可能性がある。すでに述べてきたように、中枢型睡眠時無呼吸は心不全に合併する頻度は高いものの、睡眠不足による倦怠感や易疲労感が元々の心不全症状と区別しにくいことや、閉塞型呼吸障害と異なりいびきなどの症状も少なく、ベッドパートナーも気づきにくいことなどから、本症が見逃されている可能性がある。心肺運動負荷試験時の安静時のCSRの出現にも注意したり、就寝時にメモリ付きパルスオキシメータを用いるなど広くスクリーニングする必要がある。

いずれにせよ、在宅酸素療法には重篤な副作用がほとんどなく、種々の薬剤に不耐性の心不全症例にも導入が容易なことから、中枢型睡眠時無呼吸を合併した心不全治療の「次の一手」として期待できると考える。

文 献

- 1) 篠山重威, 上嶋健治, 清野精彦: 慢性心不全の在宅酸素療法への期待. *Therapeutic Research* 2004; 25: 2119—2117.
- 2) Casolo G, Balli E, Taddei T, Amuhasi J, Gori C: Decreased spontaneous heart rate variability in congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1989; 64: 1162—1167.
- 3) Javaheri S: Heart failure and sleep apnea: emphasis on practical therapeutic options. In: *Clinics in Chest Medicine; Sleep related breathing disorders, new developments*. W.B. Saunders Company, West Washington Square, 2003, p207—222.
- 4) Mansfield D, Kaye DM, Brunner La Rocca H, Solin P, Esler MD, et al.: Raised sympathetic nerve activity in heart failure and central sleep apnea is due to heart failure severity. *Circulation* 2003; 107: 1396—1400.
- 5) Strohl KP, Cherniack NS, Gothe B: Physiologic basis of therapy for sleep apnea. *Am Rev Respir Dis* 1986; 134: 791—802.
- 6) The Report of an American Academy of Sleep Medicine Task Force: Sleep-Related Breathing Disorders in Adults: Recommendations for Syndrome Definition and Measurement Techniques in Clinical Research. *Sleep* 1999; 22: 667—689.
- 7) Meoli AL, Casey KR, Clark RW, Coleman JA Jr, Fayle RW, Troell RJ, et al.: Clinical Practice Review Committee: Hypopnea in sleep-disordered breathing in adults. *Sleep* 2001; 24: 469—470.
- 8) Kushida CA, Littner MR, Morgenthaler T, Alessi CA, Bailey D, Coleman J, et al.: Practice parameters for the indications for polysomnography and related procedures: An update 2005. *Sleep* 2005; 28: 499—521.
- 9) 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.
- 10) Javaheri S, Parker TJ, Liming JD, Corbett WS, Nishiyama H, Wexler L, et al.: Sleep apnea in 81 ambulatory male patients with stable heart failure. Types and their prevalences, consequences, and presentations. *Circulation* 1998; 97: 2154—2159.
- 11) 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.
- 12) Lanfranchi PA, Braghiroli A, Bosimini E, Mazzuero G, Colombo R, Donner CF, et al.: Prognostic value of nocturnal Cheyne-Stokes respiration in chronic heart failure. *Circulation* 1999; 99: 1435—1440.
- 13) 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.
- 14) Findley LJ, Zwillich CW, Ancoli-Israel S, Kripke D, Tisi G, Moser KM: Cheyne-Stokes breathing during sleep in patients with left ventricular heart failure. *South Med J* 1985; 78: 11—15.
- 15) Fries R, Bauer D, Heisel A, Juhasz J, Fichter J, Schieffer H, et al.: Clinical significance of sleep-related breathing disorders in patients with implantable cardioverter defibrillators. *Pacing Clin Electrophysiol* 1999; 22: 223—227.
- 16) Ponikowski P, Anker SD, Chua TP, Francis D, Banasiak W, Poole-Wilson PA, et al.: Oscillatory breathing patterns during wakefulness in patients with chronic heart failure: clinical implications and role of augmented peripheral chemosensitivity. *Circulation* 1999; 100: 2418—2424.
- 17) Ancoli-Israel S, Engler RL, Friedman PJ, Klauber MR, Ross PA, Kripke DF: Comparison of patients with central sleep apnea. With and without Cheyne-Stokes respiration. *Chest* 1994; 106: 780—786.
- 18) 大村貴康, 葛西隆敏, 岩間義孝, 代田浩之: うっ血性心不全に合併する睡眠時呼吸障害が予後に与える影響. *J Cardiol* 2003; 43 Suppl 1: 394.
- 19) Andreas S, Reiter H, Luthje L, Delekat A, Grunewald RW, Hasenfuss G, et al.: Differential effects of theophylline on sympathetic excitation, hemodynamics, and breathing in congestive heart failure. *Circulation* 2004; 110: 2157—2162.
- 20) Javaheri S, Parker TJ, Wexler L, Liming JD, Lindower P, Roselle GA: Effect of theophylline on sleep-disordered breathing in heart failure. *N Engl J Med* 1996; 335: 562—567.
- 21) White DP, Zwillich CW, Pickett CK, Douglas NJ, Findley LJ, Weil JV: Central sleep apnea. Improvement with acetazolamide therapy. *Arch Intern Med* 1982; 142: 1816—1819.
- 22) 井上雄一: 炭酸脱水素酵素阻害剤の睡眠時無呼吸症候群に及ぼす影響. *自律神経* 1986; 23: 504—512.
- 23) 睡眠時無呼吸症候群研究会, 井上 寛: 睡眠時無呼吸症候群に対する炭酸脱水素酵素阻害剤 acetazolamide の効果: 多施設による共同臨床試験. *神経精神薬理* 1987; 9: 493—513.
- 24) 杉村宏一郎, 篠崎 毅, 高橋孝典, 小川浩正, 渡辺 淳, 白土邦男: 慢性心不全に合併した中枢型睡眠時呼吸に対

- する β ブロッカー療法の効果の検討. *Journal of Cardiology* 2004; 44 suppl 1: 246.
- 25) Naughton MT, Liu PP, Bernard 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.
- 26) Willson GN, Wilcox I, Piper AJ, Flynn WE, Norman M, Grunstein RR, et al.: Noninvasive pressure preset ventilation for the treatment of Cheyne-Stokes respiration during sleep. *Eur Respir J* 2001; 17: 1250—1257.
- 27) Javaheri S: Effects of continuous positive airway pressure on sleep apnea and ventricular irritability in patients with heart failure. *Circulation* 2000; 101: 392—397.
- 28) Tkacova R, Liu PP, Naughton MT, Bradley TD: Effect of continuous positive airway pressure on mitral regurgitant fraction and atrial natriuretic peptide in patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30: 739—745.
- 29) Kohnlein T, Welte T, Tan LB, Elliott MW: Assisted ventilation for heart failure patients with Cheyne-Stokes respiration. *Eur Respir J* 2002; 20: 934—941.
- 30) Pepperell JC, Maskell NA, Jones DR, Langford-Wiley BA, Crosthwaite N, Stradling JR, et al.: A randomized controlled trial of adaptive ventilation for Cheyne-Stokes breathing in heart failure. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168: 1109—1014.
- 31) Becker H, Grote L, Ploch T, Schneider H, Stammnitz A, Peter JH, et al.: Intrathoracic pressure changes and cardiovascular effects induced by nCPAP and nBiPAP in sleep apnoea patients. *J Sleep Res* 1995; 4 (Suppl 1): 125—129.
- 32) Bradley TD, Logan AG, Floras JS; CANPAP Investigators: Rationale and design of the Canadian Continuous Positive Airway Pressure Trial for Congestive Heart Failure patients with Central Sleep Apnea: CANPAP. *Can J Cardiol* 2001; 17: 677—684.
- 33) 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.
- 34) 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.
- 35) Staniforth AD, Kinnear WJ, 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.
- 36) 小島里織, 中谷 眞, 城谷知彦, 池田嘉弘, 国吉達也, 田尻英一ほか: 慢性心不全患者に対する在宅酸素療法の効果. *Journal Cardiol* 2001; 38: 81—86.
- 37) Sasayama S, Izumi T, Seino Y, Ueshima K, Asanoi H: A treatment of patients with congestive heart failure and sleep-disordered breathing. *Cir J* 2003; 67 Suppl 1: 41.
-